

на тему:

СТАНДАРТИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЕНДОКРИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

ПОРАЖЕНИЕ ОРГАНА ЗРЕНИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Третько Е. Н.

При сахарном диабете (СД) страдают в той или иной степени все структуры глаза. Поэтому глазные проявления сахарного диабета очень разнообразны.

Изменения преломляющей способности глаза

Различные нарушения обмена веществ при СД приводят к изменению преломляющей способности некоторых тканей глаза.

Довольно часто у пациентов с СД I типа при первичном выявлении болезни на фоне высокого уровня сахара крови возникает эффект «близорукого глаза». В начале инсулинотерапии при резком снижении уровня гликемии у некоторых пациентов глаз становится дальнозорким. В литературе описаны случаи дальнозоркости до +6,5 Дптр. Эффекты как «близорукого», так и «дальнозоркого» глаза воспринимаются пациентами как значительное снижение зрения. Детишки иногда теряют способность читать и различать мелкие предметы на близком расстоянии. С течением времени при нормализации уровня сахара крови эти явления исчезают, зрение нормализуется, поэтому мы обычно не рекомендуем подбирать очки при первичном выявлении сахарного диабета в течение первых 2-3 месяцев.

У пациентов со II типом СД обычно не наблюдается столь резких изменений преломляющей способности глаза. Для этого типа СД более характерно постепенное снижение приспособительной способности глаза, особенно при работе на близком расстоянии. Поэтому эти пациенты раньше их сверстников начинают пользоваться очками для чтения. Эпизоды резкого, значительного снижения зрения у людей, страдающих СД II типа, обусловлены чаще другими, более глубокими проблемами и требуют внимательного осмотра офтальмолога и точной диагностики.

Параличи и парезы глазодвигательных нервов

Довольно часто у пациентов с СД страдает нервная ткань, что ведет к нарушению иннервации (нервной регуляции) тонуса и работы мышц, в том числе и глазодвигательных. Эти нарушения выражаются в появлении опущения верхнего века, развитии косоглазия, двоения, снижении амплитуды движения глазных яблок. Иногда развитие подобных симптомов сопровождается болями в глазу, головными болями.

ЗМІСТ:

1. Поражение органа зрения при сахарном диабете1
2. Диабетична нефропатія – етіологія, патогенез та принципи лікування4
3. Система з'сідання крові та цукровий діабет7
4. Метаболічний синдром: клініка, критерії діагностики, принципи терапії9
5. Синдром диабетическої стопи в практиці лікаря-терапевта14
6. Сучасний погляд на патогенез неалкогольної жирової хвороби печінки (нажхп) та застосування бігуанідів хворим на жхп25
7. Застосування нестероїдних протизапальних засобів при лікуванні діабетичних артропатій31
8. Примінення Ербісола в комплексному лікуванні інфекцій мочевих шляхів у хворих на цукровий діабет33

Чаще подобные изменения возникают у пациентов со II типом СД и иногда являются первым проявлением, манифестацией болезни.

Это осложнение возникает нечасто и, по данным литературы, не зависит от тяжести диабета (чаще возникает при СД средней тяжести). При развитии таких проявлений необходимо проконсультироваться не только у эндокринолога, но и невропатолога. Лечение чаще назначается невропатологом, учитывая причины развития этих нарушений. Лечение может быть длительным (до 6 месяцев), но прогноз благоприятный — восстановление функций наблюдается практически у всех пациентов.

Изменения роговицы

Изменения роговицы идут на клеточном уровне и клинически себя могут никак не проявлять. Но при проведении глазных операций эта структура более выражено реагирует на хирургические манипуляции, долго заживает и медленно восстанавливает свою прозрачность.

Открытоугольная глаукома

По данным статистики среди людей, страдающих СД, обычная открытоугольная глаукома и внутриглазная гипертензия возникают чаще, чем среди остальной группы населения. До сих пор не найдено объяснения этому явлению.

Катаракта

Как уже говорилось ранее, катаракта — это помутнение хрусталика в любых слоях и любой интенсивности. При сахарном диабете (особенно при I типе), возникает специфическая форма катаракты — так называемая диабетическая катаракта — хлопьевидное помутнение задней капсулы хрусталика. Для II типа СД более характерен возрастной тип катаракты, когда хрусталик мутнеет диффузно, практически равномерно во всех слоях, иногда помутнения имеют желтоватый или бурый оттенок.

Довольно часто помутнения бывают очень нежными, полупрозрачными, не снижающими зрения или снижающими незначительно. И такое состояние может остаться стабильным на долгие годы. При интенсивных помутнениях, при быстром прогрессировании процесса возможно проведение операции по удалению мутного хрусталика, но решение о проведении операции, как правило, является выбором пациента.

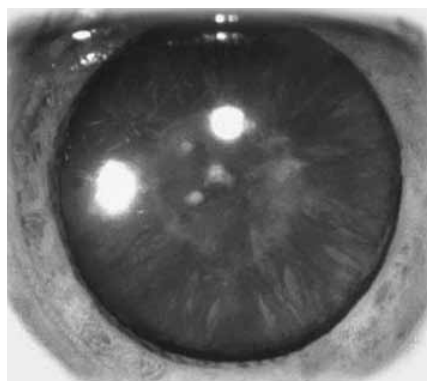
Современная хирургия шагнула далеко вперед. Еще около 15 лет назад сахарный диабет являлся противопоказанием к проведению операций по удалению катаракты с последующей имплантацией искусственного хрусталика. Ранее существовавшие технологии предлагали дожидаться полного «созревания» катаракты, когда зрение падало практически до световосприятия. Современные методики (трансклиарная лентэктомия, ультразвуковая фактоэмульсификация) позволяют удалять катаракту на любой степени зрелости, через минимальные разрезы, имплантировать высококачественные искусственные хрусталики.

Классификация диабетической ретинопатии

Стадии	Формы	Характеристика изменений сосудов сетчатки и критерии диагностики
1. Непролиферативная	• васкулярная • экссудативная • геморрагическая • ишемическая	Микроаневризмы, геморрагии, твердые экссудаты, мягкие экссудаты, ишемические зоны
2. Препролиферативная	• васкулярная • экссудативная • геморрагическая • ишемическая	Вместе с изменениями характерными для I ст., неравномерный калибр сосудов, большое количество экссудатов, интравитреальные микрососудистые аномалии, большое количество ретинальных геморрагий

На ранних стадиях катаракты, когда острота зрения не снижена и хирургическое вмешательство еще не показано, мы предлагаем пациентам закапывать витаминные капли. Цель проводимого лечения — поддержать питание хрусталика и предотвратить дальнейшее его помутнение, т.е., фактически, цель — профилактическая. Витаминные капли не способны рассосать имеющиеся помутнения, так как возникшие изменения в хрусталике связаны с необратимыми изменениями белков, потерявших свою уникальную структуру и прозрачность. Витаминные капли представляют собой набор витаминов, аминокислот и питательных веществ; они являются дополнительным источником питания для структур глаза.

К витаминным каплям относятся «Тауфон», «Офтан-Катахром», «Витафакол», «Квинакс».



Поражение сетчатки.

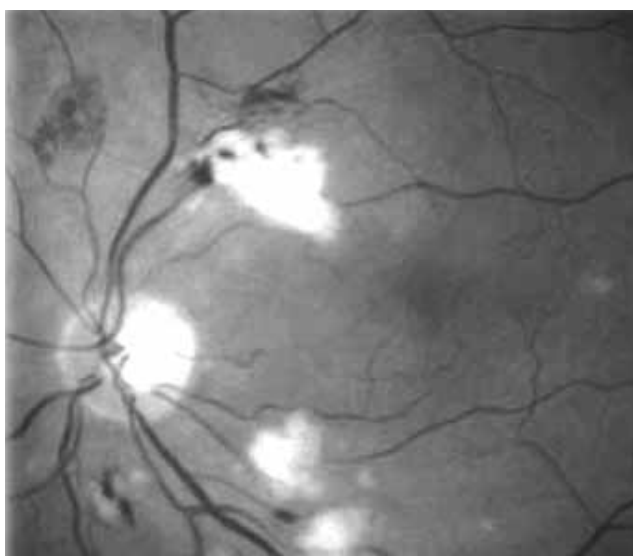
Одним из самых тяжелых специфических поражений глаза при сахарном диабете считается диабетическая ретинопатия, развивающаяся как правило последовательно — от изменений связанных с повышенной проницаемостью и окклюзией ретинальных сосудов до появления новообразованных сосудов и соединительной ткани. Диабетическая ретинопатия является основной причиной слепоты среди лиц трудоспособного возраста.

Слепота у больных СД наступает в 25 раз чаще, чем в общей популяции. Она составляет 80-90 % от всей инвалидности по зрению, обусловленной диабетом (Kohner E.M. et.al., 1992.)

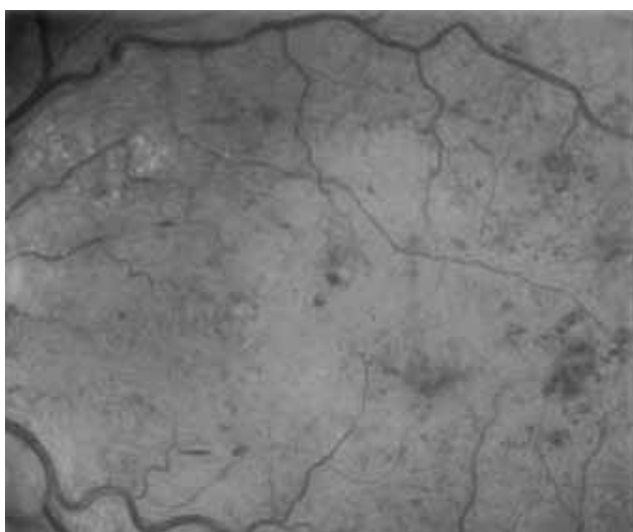
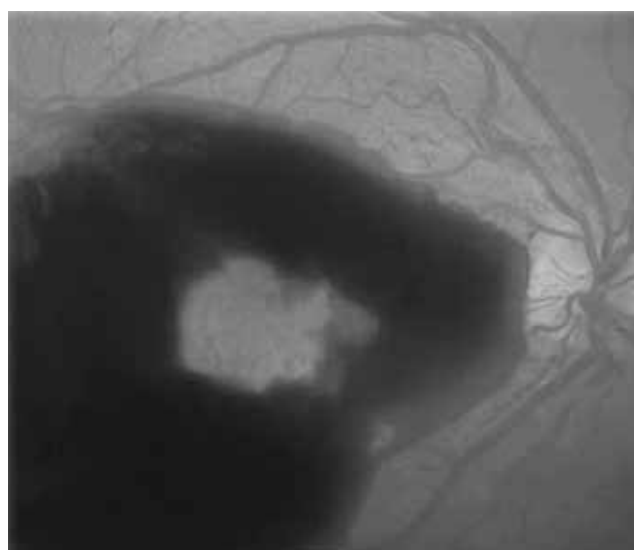
Факторы риска развития диабетической ретинопатии:

- гипергликемия;
- длительность сахарного диабета;
- повышенное АД;
- возраст;
- наличие нефропатии;
- гиперлипидемия;
- генетическая предрасположенность;
- беременность;

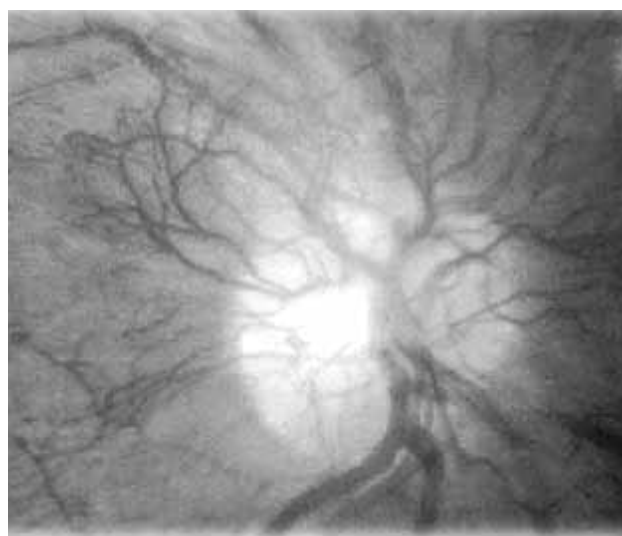
3. Проллиферативная	• неоваскулярная • глиозная	Неоваскуляризация диска зрительного нерва и других отделов сетчатки; кровоизлияния в стекловидное тело; образование фиброзной ткани в области преретинальных кровоизлияний; резкое снижение остроты зрения аж до полной слепоты Осложнение пролиферативной стадии ДР: 1. Гемофтальм 2. Тракционное и тотальное пролиферативно-экссудативная отслойка сетчатки 3. Вторичная неоваскулярная глаукома 4. Субатрофия глазного яблока
4. Макулопатия	• экссудативная • ишемическая	• утолщение сетчатки в пределах зоны до 500 мкм от центра макулы • выраженные экссудаты до 500 мкм от центра макулы вместе с утолщением сетчатки • утолщение сетчатки площадью больше диаметра диска зрительного нерва, часть которого расположена в пределах 1 диаметра диска от центра макулы.



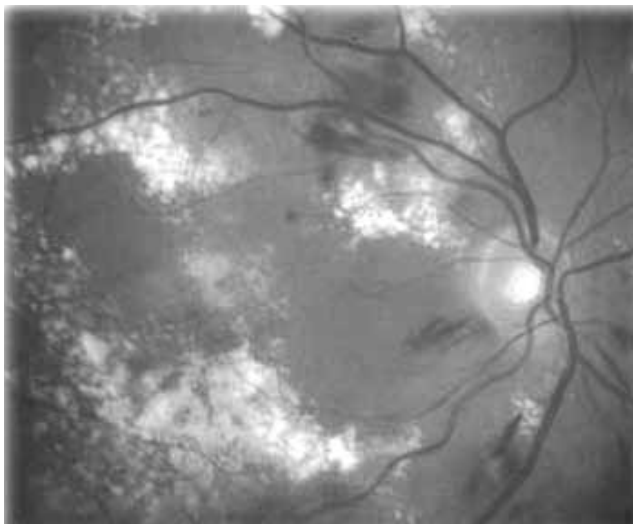
Непролиферативная диабетическая ретинопатия.



Препролиферативная диабетическая ретинопатия.



Проллиферативная диабетическая ретинопатия



Диабетическая макулопатия

Скрининг диабетической ретинопатии.

Мероприятия	Исполнитель
выявления групп риска	Эндокринолог
обязательные офтальмологические методы диагностики ДР	Офтальмолог
определение стадий ДР	Офтальмолог
выбор специфического метода лечения	Офтальмолог

Группы риска развития диабетической ретинопатии:

- Больные СД типа I (возраст более 18 лет) при длительности диабета более 3 лет.
- Больные СД типа I дети и подростки (возраст менее 18 лет) независимо от длительности заболевания.
- Больные СД типа II независимо от длительности заболевания.

Диагностика диабетической ретинопатии.

Обязательные офтальмологические методы диагностики ДР:

- определение остроты зрения;
- измерение внутриглазного давления;
- исследование полей зрения;
- биомикроскопия роговицы, хрусталика, стекловидного тела с помощью щелевой лампы;

- расширение зрачка и офтальмоскопия.

Дополнительные методы исследования ДР при СД:

- фотографирование глазного дна (документальная информация о состоянии глазного дна);
- гониоскопия;
- флуоресцентная ангиография;
- ультразвуковая диагностика;
- электроретинография;
- оптическая когерентная томография сетчатки.

Лечение ДРП

- Поводиться эндокринологом и офтальмологом:
- Компенсация углеводного обмена ($HbA_{1c} < 7,0 \%$)
- Назначение ангиопротекторов, антиагрегантов, антиоксидантов, антигипоксических, антитромботических препаратов, кортикостероидов (местно)
- Лазерная коагуляция
- Фокальная
- Панретинальная
- Витрэктомия

Показания к лазерной коагуляции

Стадия ДР	Методика	Время проведения от момента диагностики
Непролиферативная + макулопатия	фокальная	В течении нескольких недель
Препролиферативная	Фокальная или панретинальная	Срочно или в течении 3-4 недель
Пропролиферативная	панретинальная	Срочно или в течении 3-4 недель

Частота осмотра офтальмологом

Стадия ДР:

- Отсутствие ДР осмотр 1 раз в год
- Непролиферативная ДР без макулопатии осмотр 2 раза в год
- Непролиферативная ДР с макулопатией осмотр 3 раза в год
- Препролиферативная ДР осмотр 3-4 раза в год
- Пропролиферативная ДР осмотр 4 раза в год
- ДР и беременность осмотр 1 раз в 3 месяца

ДІАБЕТИЧНА НЕФРОПАТІЯ – ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ ТА ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ.

Єфімов А. С., Скробонська Н. А., Остапенко Т. С.

Цукровий діабет (ЦД) продовжує бути однією з найскладніших медико-соціальних проблем і залишається в трійці основних причин смертності, інвалідизації та скорочення тривалості життя пацієнтів. Так діабет типу 1, який розвинувся в дитинстві, скорочує середню тривалість життя

на 10-20 років. Статистика засвідчує про те, що кожен хвилину в світі 6 людей помирає від ЦД, основна причина цих смертей – різні судинні ускладнення, одним із загрозливих серед яких є діабетична нефропатія (ДН) (1). В розвинених країнах ЦД на сьогоднішній день – основна причи-



на захворювання нирок. Кожен рік у світі приблизно у 500 тисяч хворих на ЦД розвивається хронічна ниркова недостатність (ХНН), яка потребує вартісного лікування гемодіалізом та пересадки нирок.

Частота розвитку діабетичної нефропатії (ДН) залежить від віку, в якому дебютував ЦД. Найбільша частота (40-45 %) виникнення ДН зустрічається у хворих, в яких дебют ЦД припав на пубертантний період (13-20 років). В цей період в організмі дитини виникає гормональна перебудова, активно секретуються статеві гормони і гормони росту, які дуже ускладнюють досягнення компенсації метаболічних порушень. У осіб, яким більше 20 років, частота виникнення ДН коливається в межах 30-35 %, а якщо початок діабету припав на вік понад 35 років, то частота виникнення цього ускладнення не перевищує кількох процентів.

Епідеміологія ДН при ЦД типу II виглядає дещо інакше, тому що момент виникнення цукрового діабету встановити майже неможливо. Коли лікарями офіційно встановлюється діагноз ЦД типу II, у більшості пацієнтів цієї категорії існує велика кількість супутньої патології нирок (гломерулонефрит, пієлонефрит, сечокам'яна хвороба нирок), гіпертонічна хвороба, серцево-судинна патологія. Тому оцінити частоту істинної ДН у хворих на ЦД типу II досить важко і інколи навіть неможливо. Можна зазначити той факт, що мікроальбумінурія (МАУ) виявляється у 15-40 % випадків реєстрації ЦД типу II, а протеїнурія у 7-10 % хворих. Частота виникнення ДН при ЦД типу II залежить від тривалості захворювання, так при тривалості не більше 5 років частота ДН складає 7-10 %, а при тривалості 20-25 років – 20-35 %, при більш тривалому перебігу захворювання – 50-57 %.

Смертність від термінальної хронічної ниркової недостатності (ХНН) частіша у пацієнтів з ЦД типу I (45 %), ніж у хворих з ЦД типу 2 (5-10 %), тому що останні гинуть в першу чергу від серцево-судинних катастроф (2).

Пусковим механізмом в розвитку ДН є гіперглікемія (прямий глюкозотоксичний вплив, активація вільних радикалів, порушення синтезу гепарансульфату, неферментне глікозування білків ниркових мембран).

Саме за рахунок неферментативного глікозильовання білків ниркових мембран порушується структура і функція нирок. Глікозильовані білки зв'язуються з вільними амінами білків, ліпідів і нуклеїнових кислот, змінюючи їх якість. Цей процес приводить до вторинної експресії цитокінів, які приваблюють макрофагів та моноцитів, і призводить до розвитку локальної запальної реакції, накопичення в матриксі глікозильованого альбуміну, імуноглобулінів та імуних комплексів. Останні стимулюють імунокомпетентні клітини та секрецію цитокінів, що стимулює проліферацію матрикса судинної стінки, порушення проникливості судинної стінки. Прямий глюкозотоксичний вплив активує фермент протейніназу С, що призводить також до зниження судинної проникливості, проліферацію клітинного ендотелію, активації тканинних факторів росту, утворення вільних радикалів, які мають цитотоксичний вплив.

Гломерулярна базальна мембрана складається з колагена 4 типу і гепарансумісних протеогліканів, які складають її від'ємний заряд. Від'ємний заряд базальної мембрани клубочків перешкоджає проходженню через нирковий фільтр невеликих негативно заряджених молекул – альбуміну. У хворих на ЦД кількість гепарансульфату знижена, що призводить до втрати зарядоселективності базальної мембрани і як наслідок, до мікроальбумінурії і протеїнурії.

Якщо, вплив фактору гіперглікемії на ранніх етапах невілюється, то зміни, які встигли виникнути за цей час, можуть підлягати зворотньому розвитку. Однак, коли причина продовжує чинити свій негативний вплив на організм – нирку тривалий час, то до процесу приєднуються фактори прогресування (внутрішньо-клубочкова гіпертен-

зія, системна гіпертензія, гіперліпідемія, протеїнурія, ішемія нирки, хронічний пієлонефрит, багатобілоква діста), які чинять свій руйнівний вплив на нирку через медіатори прогресування (фактори росту, вазоактивні фактори, оксидантний стрес, фактори ендотелію, цитокіни, протеоглікани), що неминує веде до вузликового або дифузного гломерулосклерозу, що призводить до неспроможності нирок звільняти кров від токсичних продуктів метаболізму (креатинину та сечовини), недостатності їх і, розвитку ХНН та загибелі хворих від уремії (3).

Класифікація ДН за стадіями (їх п'ять) була розроблена у 1983 році датським дослідником С. Е. Mogensen (1).

Перша – стадія гіперфункції нирок, яка клінічно ніяк не проявляється, але функціональні порушення вже набирають вагу. Серед них - гіперфільтрація, тобто прискорення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), яка в нормі складає 80 – 140 мл/хв, та гіперперфузія. Гіперфільтрація відбувається через розширення приносячої артеріоли клубочка і підвищення плазматика в капілярах клубочка. При дебюті діабету це реакція нирок на гіперглікемію, чим вище рівень глікемії, тим вища ШКФ. Стійка компенсація вуглеводного обміну призводить до нормалізації ШКФ. Гіперперфузія – це збільшення плазматика в нирковому клубочку, чим швидший плазматок, тим швидша КФ. Збільшення об'єму нирки теж має місце при дебюті ЦД, до цього призводить подовження капілярних петель та збільшення ниркових клубочків.

Друга – стадія початкових структурних змін. Ця стадія також не має клінічних симптомів. До попередніх змін починають приєднуватися потовщення базальних мембран (БМ) капілярів клубочків та збільшення загального об'єму мезангіального матриксу. При цьому БМ стає пухкою та пористою із-за зміни якості гікозаміногліканів. Вище названі явища починають виявляються через 3-5 років від початку діабету. Друга стадія дуже важлива в розвитку та прогресуванні гломерулосклерозу.

Третя – стадія початкової діабетичної нефропатії. Вона, як і попередні, не має клінічних проявів, але має важливе значення для діагностики і відіграє вирішальну роль в подальшій долі пацієнта. Саме на цій стадії можливе припинення або прогресування ДН, з подальшим переходом у термінальну ХНН. При стійкій компенсації вуглеводного обміну, а також застосуванні деяких препаратів, що відновлюють структуру БМ ниркових клубочків можна припинити фатальний розвиток подій. Цей період характеризується появою раннього діагностичного маркера, який має назву мікроальбумінурія (МАУ). МАУ – це екскреція альбуміну з сечею в межах від 30 до 300 мг/доб або 20-200 мкг/хв. МАУ з'являється у хворих через 3-5 років від початку захворювання і являє собою ранній прояв ушкодження нирок, є предиктором прогресування ХНН. Його поява підвищує ризик прогресування ДН в 20 разів. Разом з тим починають реєструватися епізоди підвищення артеріального тиску, яке часто не реєструється при одноразовому вимірюванні, а тому потребує ретельного контролю.

Четверта – стадія вираженої ДН з характерними клінічними симптоми. Характеризується наявністю альбуміну в сечі більше ніж 200 мкг/доб або 300 мкг/хв. – протеїнурія. Розвивається вона приблизно через 15-20 років від початку ЦД. З початком протеїнурії починає неухильно знижуватися ШКФ, а також підвищується артеріальний тиск. На цьому етапі кореляція між прогресуванням нефропатії і гіперглікемією не спостерігається. Нефросклероз розвивається незалежно від показників глікемії.

П'ята – стадія ХНН. На цій стадії продовжує знижуватися ШКФ у зв'язку з оклюзією ниркових клубочків, що призводить до накопичення азотистих шлаків (підвищення креатиніну, сечовини, калію та фосфору сировот-

ки крові). Невпинно ростуть цифри артеріального тиску та протеїнурія. Коли на цій стадії протеїнурія починає зменшуватись – це погана ознака, яка говорить про повну оклюзію. Затримка рідини набуває постійно прогресуючий характер і поступово призводить до розвитку анасарки. Через 3-4 роки після появи азотемії розвивається уремія. Особливістю термінальної стадії ХНН при ДЦ є те, що хворі гинуть при значно нижчих показниках азотемії, ніж особи з хронічної нирковою патологією. На цій стадії прогресують всі інші макро- та микросудинні ускладнення (проліферативна ретинопатія з втратою гостроти зору, периферична та автономна полінейропатія ускладнюються внаслідок додаткового уремічного ураження периферичних нервів, ішемічне ураження нижніх кінцівок з утворенням трофічних язв стоп, інфаркти та інсульты). Мають місце специфічні для цієї стадії інші симптоми – ниркова анемія, яка розвивається внаслідок того, що припиняється синтез нирками еритропоєтину та ниркова остеодистрофія обумовлена порушенням фосфорно-кальцієвого обміну (підвищення рівню фосфору та зниження рівню кальцію). Цей мінеральний дисбаланс підвищує секрецію паратгормону, розвивається гіперпаратиреоз. У разі значного зниження ШКФ (менше 10 мл/хв.) розвивається уремічна інтоксикація, що проявляється тошнотою, блюванням, свербіжем шкіри. Нефросклеротична стадія характеризується тяжкою гіпопротеїнемією, гіперліпопротеїнемією, лейкоцитозом, ізоглобелією (в термінальній фазі олігурією і анурією).

Дуже важливим в тактиці ведення пацієнтів з ДН є своєчасне виявлення ранніх маркерів ДН. На сьогоднішній день таким маркером є МАУ, тобто екскреція альбуміну з сечею, що перевищує фізіологічну норму людини. На етапі виявлення цього маркера можливо надати процесу зворотності і уникнути переходу ДН в ХНН.

На першому місці в лікуванні хворих ДН стоїть компенсація вуглеводного обміну. Ідеальна компенсація це досягнення HbA1c не вище 7 %. В дослідженні UKPDS було доведено, що при досягненні глікозильованого гемоглобіну 7 % і нижче спостерігається зниження ризику мікроангіопатій на 25 %. Хворі з ЦД типу I потребують адекватної дози і схеми інсулінотерапії, а у хворих на ЦД типу II важливий комплексний підхід до компенсації, який включає зміну способу життя, дієту, а також адекватну цукрознижувачу терапію, яка адаптована індивідуально до кожного пацієнта. Так, як на цій стадії починається процес руйнування БМ, то очевидно, що необхідне призначення препаратів гепарансульфату. На сьогоднішній день цей препарат не має аналогів та заміників і носить назву Vessel DF (сулодексид). Важливим моментом є нормалізація внутрішньо ниркової геодинаміки. На цій стадії основним фактором, що провокує гломерулосклероз є внутрішньоклубочкова гіпертензія. Вплинути на неї та зменшити мають властивість препарати групи інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту (іАПФ). Вони блокують активність судинозвужуючого гормону – ангіотензину-2. До цієї групи препаратів належать каптоприл, еналаприл, фозиноприл, лізіноприл, периндоприл та ін. Їх прийом на стадії МАУ здатен надати нефропротективний вплив і здатен нормалізувати внутрішньоклубочкову гемодинаміку. На сучасний ринок вийшла ще одна група антигіпертензивних препаратів, що мають аналогічний ефект – це блокатори рецепторів до ангіотензину-2 (БРА). Нефропротективний ефект цих препаратів був доведений в міжнародних дослідженнях LIFE, RENAAL, SCOPE, VALIANT, MARVAL, DETAIL, ONTARGET.

Якщо необхідна корекція гіперліпідемії, то її обов'язково проводять, тому що підвищений рівень ліпідів має важливе значення в прогресуванні ДН. Заключним методом лікування хворих на стадії МАУ є призначення низькобілкової дієти, тому що підвищений рівень білку в раціоні призводить до підвищення внутрішньоклубочкової гіпертензії. Найбільш оптимальний вміст білку на цій стадії не більше 1 г на кг маси тіла в сутки.

При 4 стадії ДН до всіх названих методів приєднують корекцію артеріального тиску. Тиск хворого не повинен перевищувати цифри 125/75 мм. рт. ст. Саме при таких цифрах зниження ШКФ уповільнюється в 3-5 разів, що значно відсуває час настання термінальної ниркової недостатності. Основними групами залишаються іАПФ та БРА, але дуже часто їх недостатньо для досягнення цільових цифр АГ і їх доводиться комбінувати для посилення ефекту з іншими антигіпертензивними засобами – антагоністами кальцієвих каналів, диуретики, бета- та альфа-адреноблокатори. Вимоги до низькобілкової дієти на цій стадії знижуються до 0,8 г на кг маси тіла.

При 5 стадії ДН можливе лікування консервативними методами лікування при показнику кліренсу креатиніну до 500 мкмоль/л і гіперкаліємією не більше 6,5 ммоль/л. До консервативних методів відносяться всі, що і при попередніх стадіях ДН з низькобілковою дієтою до 0,6 г білку на 1 кг маси тіла. В зв'язку з низьким надходженням в організм білку, може розвинути катаболізм власних білків. Щоб цьому запобігти, хворим призначають аналог амінокислот – препарат Кетостерил, котрий також має властивість розщеплювати сечовину. Тому що на цій 5 стадії спостерігається дефіцит еритропоєтину, що стимулює еритропоєз, то лікування нефрогенної анемії проводиться аналогом цього гормону – рекомбінантним людським еритропоєтином (Рекормон, Епоїтин, Віпокс). Корекція гіперкаліємії досягається виключенням з раціону харчування продуктів багатих на калій (курага, ізюм, банани, картопля, пасльонові) і збільшенням доз сечогінних препаратів. Для корекції фосфорно-кальцієвого обміну рекомендують обмежити вживання продуктів багатих на фосфор (риба, сир, гречка), та призначення препаратів кальцію та метаболітів вітаміну D. Для зв'язування токсичних продуктів обміну та виведення їх через кишковик застосовують ентеросорбенти. Ця група препаратів має негативну властивість скріплювати кишковика і викликати запори, яких хворим з ХНН необхідно уникати, в такому разі призначають послаблюючі речовини або очисні клізми.

У разі неефективності консервативної терапії на стадії ХНН і зростанні рівнів креатиніну вище 600 мкмоль/л, калію вище 7,0 ммоль/л, зниженню ШКФ нижче 15 мл/хв. показані екстракорпоральні методи лікування термінальної ХНН – гемодіаліз, перитоніальний діаліз і трансплантація нирки. Гемодіаліз – це метод оснований на дифузії з крові хворих креатиніну, сечовини, електролітів та сечової кислоти через напівпрониклу мембрану. Глікемічний контроль ускладнюється у зв'язку з синдромом Дана – Зуброді. Це стан, який характеризується «покращенням» перебігу ЦД, яке призводить до зниження гіперглікемії і глюкозурії у зв'язку зі зниженням активності інсулінази, а також анорексією, блюванням. Значно знижується добова доза інсуліну під контролем глікемії, але зовсім інсулінотерапія не відмінюється і маленькі дози інсуліну короткої дії завжди присутні. Що стосується дієти, то хворі, що перебувають на гемодіалізі, розширюють свій білковий раціон до 1,3 г на 1 кг маси тіла, при цьому 75 % вживаного білку повинен становити тваринний білок. Під час сеансу гемодіалізу можливі епізоди гіпотонії, для уникнення цих станів рекомендують використовувати гіпертонічні діалізуючі розчини.

Перитоніальний діаліз – метод очищення крові, у разі застосування якого в якості напівпроникної діалізуючої мембрани використовується власна брюшина. Нюанси зміни супутньої терапії такі ж самі, як при гемодіалізі.

Трансплантація нирки є ефективним методом лікування хворих з термінальною ХНН, лише в тому випадку, коли реально оцінені всі «за» та «проти». На сьогоднішній день, пацієнтів з трансплантованою ниркою дуже мало, тому що дуже велика ймовірність їх загибелі у післяопераційному періоді. Тому, необхідно докласти максимум зусиль з боку лікаря-ендокринолога та пацієнта, для того, щоб попередити розвиток та прогресування ДН. З цією метою сучасні нау-



ковці намагаються знайти нові більш ранні маркери розвитку ДН та нові методи боротьби з цим ускладненням ЦД.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ:

1. Горшунська М. Ю., Караченцев Ю. І. Мінорне значення гомоцистеїнемії в якості чинника ризику атерогенезу у інсулінорезистентних хворих на цукровий діабет II типу за відсутності ниркової недостатності//Ендокринологія, 2006 — Т.11, №2. — С. 154-163

2. Дедов И. И., Шестакова М. В. Диабетическая нефропатия. — Москва: Универсум Паблшин, 2000 — С. 27-40.

3. Бондарь И. А., Климонтов В. В. Гликозаминогликаны и диабетическая нефропатия//Проблемы эндокринологии, 2004. — Т.50, №2. — С. 29-33.

СИСТЕМА ЗСІДАННЯ КРОВІ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

Ефимов А. С., Шуляренко Л. В.

В останні роки була висунута гіпотеза ролі «автокоагуляційного стресу» в розвитку гострих судинних ускладнень при цукровому діабеті, що провокує цікавість до вивчення системи гемостазу при цукровому діабеті [1]. Порушення фібринолізу та посилення гіперкоагуляції при ЦД та синдромі інсулінорезистентності також сприяють підвищенню ризику розвитку кардіоваскулярних ускладнень при даних станах [2]. Було визначено, що реологічні порушення крові відіграють роль і в розвитку діабетичної кардіоміопатії [3]. Порушення зсідання крові у пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД) обумовлюють необхідність проведення медикаментозної профілактики даних порушень. Треба відзначити важливу роль фізичних навантажень не тільки для профілактики ожиріння, серцево-судинних захворювань, покращення показників глікемії, але й для позитивного впливу на систему зсідання крові. За даними літератури помірні фізичні навантаження відновлюють порушену ендотеліальну функцію за рахунок нормалізації продукції оксиду натрію та покращення вазодилатації, не впливаючи на вагу і гіперглікемію [4]. За даними the ATTICA study фізична активність призводить до зниження рівня маркерів гіперкоагуляції: С-реактивний протеїн, сироватковий амійлоїд А, TNF, IL-6, фібриноген при метаболічному синдромі [5].

Первинна профілактика із застосуванням антикоагулянтів і дезагрегантів проводиться при предтромботичних станах і у хворих зі схильністю до розвитку тромбозів, а вторинна — при тромбозах в анамнезі. [6]. Основні напрямки антитромботичної терапії пов'язані із впливом на процес зсідання крові, а саме з інгібуванням адгезії і агрегації тромбоцитів (антитромбоцитарні препарати), інактивацією тромбіну (нефракційний гепарин, низькомолекулярні гепарини, ксимелагатран), інактивацією Ха фактора зсідання крові (низькомолекулярні гепарини, фондапаринокс), пригніченням утворення вітаміну К-залежних факторів зсідання крові (антагоністи вітаміну К). Тромболітична терапія направлена на руйнування тромбів, які оклюзують просвіт артерій, і застосовується в гострих періодах інфаркта міокарда і ішемічного інсульту для швидкого відновлення прохідності тромбованої судини. Сучасні уявлення про механізми розвитку атеротромбозу підкреслюють важливу роль препаратів, які інгібують функцію тромбоцитів і каскад коагуляції, в профілактиці і лікуванні проявів атеротромбозів. Лікування і профілактика атеротромбозу не обмежується лише антитромботичними препаратами і повинно зважати на використання статинів, гіпотензивних, антиангінальних і гіпоглікемізуючих препаратів. Однак в даному огляді обмежимося розглядом можливостей антитромботичної терапії з точки зору медицини доказів. Результати клінічних досліджень свідчать, що ацетилсаліцилова кислота (АСК) є ефективним засобом як для первинної, так і для вторинної профілактики серцево-судинних ускладнень у хворих на ЦД [7]. Антитромботична дія АСК полягає в тому,

що АСК інгібує циклооксигеназу-1 тромбоцитів і блокує утворення тромбоксану А. Таким чином, пригнічується агрегація тромбоцитів, яка індукована цим шляхом. На сьогодні в якості первинної профілактики розвитку серцево-судинних хвороб у пацієнтів із ЦД Американська діабетична асоціація (АДА), Об'єднання Британської рекомендації, Американська асоціація серця, Європейська спілка кардіологів [8,9] рекомендують використовувати у пацієнтів високого ризику старше 30 років АСК у дозі 81-325 мг. В якості превентивної стратегії пацієнтам високого ризику доцільно кожен день приймати 70-160 мг АСК [10]. Для вторинної профілактики АДА рекомендує приймати 80-325 мг АСК в день пацієнтам з ЦД і ураженням крупних артерій (перенесений інфаркт міокарда, ревааскуляризація міокарда, ішемічний інсульт та/або стенокардія) [11]. Метааналіз основних досліджень стосовно вторинної профілактики, виконаний Групою по дослідженням в області атеротромботичної терапії [2], підкреслює протекторну дію АСК у більшості пацієнтів із високим ризиком серцево-судинних ускладнень, включаючи хворих на ЦД. Необхідно зазначити, що багато пацієнтів нечутливі до АСК. Частота виявлення резистентності до АСК у хворих, які її приймають, коливається від 1 до 68 %. Існують також дані, відповідно до яких у 36 % пацієнтів з інфарктом міокарду і у 19 % здорових людей АСК не впливає на зсідання крові. Виділяють клінічну і біохімічну резистентність до АСК. Про клінічну кажуть тоді, коли на фоні прийому АСК реструкуються кардіоваскулярні події. Резистентність до АСК при ЦД може бути пов'язана з тим, що тривала гіперглікемія призводить до глікозування аміногруп протеїнів тромбоцитів, які внаслідок цього стають менш чутливими до дії АСК. Як відомо, в механізмі резистентності до аспірину мають значення генетична схильність, гіперхолестеринемія, паління та деякі інші чинники.

Виявлений зв'язок між чутливістю до АСК і показниками ліпідного обміну: негативна кореляція з рівнями загального холестерину, тригліцеридів і ЛПНЩ і позитивна — із рівнем ліпопротеїдів високої щільності [10]. В даний час не існує стандартизованої методики, яка може прогнозувати ефективність АСК. Запропоновано декілька тестів, які дають можливість оцінити антиагрегаційний ефект АСК in vivo по її впливу на агрегацію, індуковану аденозиндифосфатом, або досліджуючи її вплив за допомогою аналізатора функції тромбоцитів «PFA-100». Найбільш успішним напрямком пошуку нових класів антиагрегантів є синтез блокаторів Р 2 Y підтипу АДФ — рецепторів поверхні тромбоцитів, який закінчився створенням двох антитромбоцитарних засобів: тіклопідину і клопідогрелю. Однак тривале застосування тіклопідину показало, що призначення препарату вимагає контролю з боку крові рівня нейтрофілів і тромбоцитів, препарат часто викликає алергічні реакції. Все це обумовило доцільність широкого практичного застосування

ня більш селективного клопідогрелю. На сьогодні клопідогрель продемонстрував себе, як перспективний антитромбоцитарний препарат, що підтверджено рядом багаточисельних великомасштабних досліджень (Antiplatelet Trialists' Collaboration, CURE, CREDO, CARPIS та інші, [12, 13, 14]. Також необхідно відзначити, що при призначенні клопідогреля може виникати міжпрепаратна взаємодія. Проблема полягає в тому, що метаболізм клопідогреля відбувається в печінці при участі цитохрому P 450 і його ізоферментів CYP 3A4 і 3A5, за участі яких метаболізується 60 % різних лікарських препаратів [15]. Механізм дії клопідогреля має такі особливості: активний метаболіт сполуки незворотно зв'язується з АДФ-рецептором на мембрані тромбоциту, що призводить до пригнічення активності аденілатциклази; інгібування АДФ-залежної секреції вмісту гранул тромбоцитів; препарат пригнічує АДФ-залежний процес зв'язування фібриногену зі своїм рецептором на мембрані тромбоциту; не впливає безпосередньо на експресію рецепторів; блокує міоінтимальну проліферацію за пошкодження судин; на відміну від ацетилсаліцилової кислоти, не впливає на активність циклооксигенази [16]. Препарат виявляє високу ефективність у профілактиці та лікуванні серцево-судинної патології при цукровому діабеті. Зокрема, частота інфаркту міокарду, інсульту, синдрому «раптової» смерті зменшилася на 21 % у хворих на ЦД II типу і на 38 % – при ЦД I типу (порівняно з ацетилсаліциловою кислотою), а загалом препарат на 25 % зменшує частоту цих ускладнень порівняно з плацебо [17]. Він краще діє за наявності у пацієнта комбінованих ішемічних уражень і є препаратом вибору для вторинної профілактики [18]. Необхідно зазначити, що приймаючи рішення про призначення клопідогреля разом з ацетилсаліциловою кислотою, необхідно приймати до уваги підвищення можливого ризику розвитку ускладнень. Крім того, терапія клопідогрелем зумовлює контроль тромбоцитів у периферійній крові, особливо в перші два тижні лікування.

Ще однією групою антитромботичних препаратів, тривалий прийом яких дискутується у хворих на атеросклероз і ЦД, є непрямі антикоагулянти. Ці ліки використовуються в практиці більше 40 років. Серед них найбільш широко застосовуються похідні кумарину – варфарин і аценокумарол з визначеним початком і тривалістю їх дії, а також передбачуваністю їх ефекту [19]. Непрямі антикоагулянти знижують синтез в печінці чотирьох вітамінів К-залежних факторів зсідання крові: протромбіну, антигемофільного глобуліну В, фактору Стюарта-Прауера, проакцелерину, що зрештою призводить до зниження утворення тромбіну. Теоретичною передумовою для використання цих антикоагулянтів є результати дослідження Northwich Park Heart Study [20], яке встановило зв'язок між коагуляційною активністю і розвитком коронарних ускладнень. Крім того, виявлено вплив непрямих антикоагулянтів на інший предиктор тромботичних ускладнень – Д-дімер, вміст якого віддзеркалює ступінь внутрішньосудинного фібриноутворення і збільшується залежно від розповсюдженості атеросклеротичного процесу [21]. Дослідження Thrombosis Prevention Trial, 1998 (Thrombosis prevention trial, 2008) продемонструвало ефективність малих доз варфарину (МНО 1.47) з ацетилсаліциловою кислотою при первинній профілактиці судинних катастроф: знижувала сумарний ризик інсульту і смерті на 56 % порівняно з монотерапією ацетилсаліциловою кислотою, але й збільшувала ризик геморагій майже в 2 рази. Ще однією проблемою, яка обмежує широке застосування варфарину в практиці, є те, що в більшості лабораторій контроль за терапією проводиться за допомогою протромбінового індексу, що знижує достовірність ефекту терапії непрямыми антикоагулянтами. Крім того, прийом Варфарину обумовлює необхідність обмеження ряду харчових продуктів, деяких медикаментозних препаратів і алкоголю.

Усе це знижує відданість хворих до цієї терапії. Це переконливо продемонстровано в п'яти дослідженнях і підтверджено в їх мета-аналізі. Зниження відносного ризику інсульту при використанні варфарину порівняно з плацебо складає 60 %, при частоті геморагій – 0,3 % у рік в групі варфарину і 0,1 % у рік в групі плацебо (CHEST, 2004). Прийом варфарину може бути рекомендований хворим із миготливою аритмією, пацієнтам, які перенесли інфаркт міокарда, що ускладнився розвитком аневризми і наявністю в ній флотуючого тромбу, особам із вродженими тромбофіліями і ознаками тромбозу, а також хворим із поєднанням артеріальних і венозних тромбозів [23].

Перспективним у відношенні профілактики атеротромботичних випадків є препарат ксимелагатран, унікальність якого полягає в тому, що на сьогодні це єдиний пероральний інгібітор тромбіну. Існує таблетована форма ксимелагатрану і ін'єкційна форма мелагатрану для підшкірних ін'єкцій. Добові дози мелагатрану 1-4 мг підшкірно перед операцією для профілактики ТЕЛА, в подальшому переходять на таблетований ксимелагатран в дозі 6-24 мг два рази в день. Перші обнадійливі результати відносно застосування ксимелагатрану для профілактики атеротромбозу були отримані у дослідженні ESTEEM (2003), яке показало, що додавання ксимелагатрану до АСК у хворих, що перенесли інфаркт міокарду, на 24 % знижує сумарну частоту смерті, інфаркту міокарду і рефрактерної ішемії. Ефективність ксимелагатрану стосовно профілактики інсульту і його безпечність у хворих на миготливу аритмію порівнювалась з варфарином у двох великомасштабних дослідженнях SPORTIF III і V, які продемонстрували, що ксимелагатран у дозі 36 мг два рази на день еквівалентний варфарину (МНО 2,0-3,0).

Таким чином, цукровий діабет є важливим і незалежним фактором ризику серцево-судинних хвороб і атеротромбозу. Ризик смерті від кардіоваскулярних ускладнень зростає в 2-4 рази при цукровому діабеті порівняно із усією популяцією [7]. Разом із наростанням «епідемії» цукрового діабету буде зростати кількість пацієнтів із серцево-судинною патологією [22], частково через порушення в системі зсідання крові – гіперкоагуляцію. На останньому ендокринологічному симпозиумі, присвяченому цукровому діабету, були рекомендації щодо антитромбоцитарної терапії: терапія аспірином для первинної і вторинної профілактики в дозі 75-162 мг в день при цукровому діабеті I і II типів у хворих віком понад 40 років або у тих, хто має додаткові фактори ризику (родинний анамнез серцево-судинних катастроф, гіпертензію, паління, дисліпідемію, альбумінурію); аспірилотерапія не рекомендована особам віком менше, ніж 30 років через недостатність досліджень щодо користі і ризику його використання; особам віком менше 21 рік аспірин протипоказаний через ризик виникнення синдрому Рея; комбінація клопідогреля із аспірином повинна використовуватися у пацієнтів із важкою і прогресуючою серцево-судинною патологією; інші антиагрегаційні препарати можуть бути альтернативою для пацієнтів із високим ризиком при наявності алергії до аспірину, кровотечі із шлунково-кишкового тракту, активного гепатиту тощо [24].

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.

1. Ефимов А., Тронько Н., Соколова Л. К. Патогенез и лечение хронических осложнений сахарного диабета. // Вісник фармакології та фармації, 2007. – 11. – С.27-34.
2. Thrombosis prevention trial (2008) : randomised trial of low-intensity oral anticoagulant and low-dosed aspirin in the primary prevention of ischemia heart disease. // The Medical research Council's General Practice research Framework. Lane.
3. Сергієнко О. О. Практична діабетологія. – К., Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка АМН України, 1997. – 172 с.



4. Moien-Afshari F. Exercise restores endothelial function independently of weight loss or hyperglycaemic status in db/db mice. // *Diabetologia*, 2008 – Vol. 51, №7. – P. 1327-1337.
5. Pitsavos C. The associations between physical activity, inflammation and coagulation markers, in people with metabolic syndrome; the ATTICA study // *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2005 – 12(2). – P. 151-158.
6. Малая Л. Т. Гемостаз и острые коронарные синдромы от фундаментальных исследований к клинической практике. // *Кровообращение и гемостаз*, 2003. – С. 26-33.
7. Haffner S. M., Lehto S. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and non-diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. // *N. Engl. J. Med*, 1998. – 339. – P. 229-234.
8. American Diabetes Association. Aspirin therapy in diabetes (Position Statement). // *Diabetes Care*, 2003. – №26, suppl. – P. S87-S88.
9. Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice. // *Heart*, 1998. – №80, suppl. 2. – P. S1-S29.
10. Hankey G. J., Sudlow C. L. Thienopyridine derivatives (thienopyridine, clopidogrel) versus aspirin for preventing stroke and other serious vascular events in high vascular risk patients. // *Cochrane database syst. Rev*, 2002. – №2 – P. 12 00-1246.
11. Pearson T. A. AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke. (AHA scientific Statement). // *Circulation*, 2002. – 106. – P. 388-391.
12. Dandona P., Aljada A. The potential influence of inflammation and insulin resistance on the pathogenesis and treatment of atherosclerosis-related complications in type 2 diabetes. // *J. Clin. Endocrinol. Metabol*, 2003. – Vol.88. – P. 2415-2429.
13. COMMIT collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute infarction: randomized placebo-controlled trial. // *Lancet*, 2005. – 366. – P. 1607-1621.
14. CURE steering committee. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. // *N.Engl. J. Med*, 2001. – 345. – P.494-502.
15. Clarke T., Waskell L. The metabolism of clopidogrel is catalyzed by human cytochrome P 450 and is inhibited by atorvastatin. // *Drug. Metab. Dist*, 2003. – 31. – P. 53-59.
16. Волков В. И., Запровальская О. Е., Ладный А. И. Коррекция тромботических нарушений при ишемической болезни сердца. – К., Книга плюс, 2001. – 112 с.
17. Chan P., Pan W. H. Coagulation activation in type 2 diabetes mellitus: the higher coronary risk of female diabetic patients. // *Diab. Med*, 1995. – №12. – P. 504-507.
18. Сергієнко О. О., Єфімов А. С., Єфімов Д. А. Діабетична кардіоміопатія. Львів-Київ, 2007. – 344 с.
19. Breckenridge A. M. Oral anticoagulant drugs: pharmacokinetic aspects. // *Circulation*, 1978. – №15. – P. 19-26.
20. Meade T. W. Hemostatic function at atherosclerotic disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. // *Lancet*, 1986. – №2. – P. 2411-2420.
21. Ridker P. M. Plasma concentrations of fibrin degradation products (D-Dimer) and the risk of future myocardial infarction. // *Circulation*, 1994. – №90. – P. 2236-2240.
22. Beckman J. A., Greager M. A. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology and management // *JAMA*, 2002. – 287. – P. 2570-2581.
23. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. // *CHEST*. – 2004. – №126. – P. 2345-2645, 483S-511S, 513S-548S, 576S-599S.
24. Мищенко Н. Второй обучающий курс Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета // *Здоров'я України*, 2010. – №9. – С. 42-44.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: КЛИНИКА, КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ, ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ.

Ефимов А. С., Соколова Л. К.

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко АМН Украины»

Метаболический синдром в последние годы привлекает пристальное внимание широкого круга специалистов: эндокринологов, кардиологов, терапевтов. Это обусловлено несколькими причинами:

- во-первых, метаболический синдром широко распространен: примерно у каждого пятого в популяции имеются его признаки [1];
- во-вторых, он предшествует возникновению таких болезней, как СД II типа и атеросклероз, являющихся в настоящее время основными причинами повышенной смертности;
- в-третьих, это состояние является обратимым, т.е. при соответствующем лечении можно добиться исчезновения или уменьшения выраженности основных его проявлений.

Еще в 1947 году J. Vague описал два типа отложения жира – андройдный (или мужской) и гиноидный (жен-

ский), – обратив внимание на то, что андройдное ожирение чаще, чем гиноидное сочетается с сахарным диабетом (СД), ИБС, подагрой. В последующие годы многочисленные наблюдения и исследования подтвердили: избыточное накопление абдоминальной жировой ткани, как правило, сопровождается метаболическими нарушениями и в значительной мере увеличивает риск развития артериальной гипертензии (АГ), СД II типа, атеросклеротических заболеваний. Разнообразные сочетания метаболических нарушений и заболеваний при ожирении описывались под различными названиями – метаболический трисиндром (Samus J., 1966), полиметаболический синдром (Avogaro P., Crepaldi G., 1965), синдром «изобилия» (Mehnert H., 1968). Все авторы предполагали наличие взаимосвязей между описываемыми ими нарушениями и неизменно указывали на их роль в ускорении развития ИБС и других атеросклеротических заболеваний.

В 1988 г. G. Reaven описал симптомокомплекс, включавший гиперинсулинемию, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), гипертриглицеридемию, низкий уровень ХЛ ЛВП и АГ, под названием синдром X [2]. Он впервые выдвинул гипотезу о том, что нарушения, объединенные рамками синдрома, связаны единым происхождением - инсулинорезистентностью и компенсаторной гиперинсулинемией, а также отметил важность описанных изменений для развития ИБС. Reaven не отнес абдоминальное ожирение к числу обязательных признаков синдрома. Однако уже в 1989 г. J. Kaplan, описав смертельный квартет, определил абдоминальное ожирение, наряду с НТГ, АГ и гипертриглицеридемией, в качестве существенной составляющей синдрома [3]. Более поздние работы G. Reaven, других исследователей показали и подтвердили тесную связь абдоминального ожирения с инсулинорезистентностью, другими гормональными и метаболическими нарушениями, которые в большинстве своем являются факторами риска развития СД II типа и атеросклеротических заболеваний.

Комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, являющихся факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в основе которых лежит инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия, в литературе известен под названиями:

- метаболический трисиндром (Camus J., 1966)
- полиметаболический синдром (Avogaro P., 1965)
- синдром изобилия (Mehnert A., 1968)
- метаболический синдром (Hanefeld M., 1991)
- синдром X (Reaven G., 1988)
- смертельный квартет (Kaplan J., 1989)
- гормональный метаболический синдром (Bjorntorp P., 1991)
- синдром инсулинорезистентности (Haffner S., 1992)
- смертельный секстет (Enzi G., 1994)
- метаболический сосудистый синдром (Hanefeld M., 1997).

Чаще других употребляются названия метаболический синдром и синдром инсулинорезистентности.

В индустриальных странах среди населения старше 30 лет распространенность метаболического синдрома составляет, по данным различных авторов, 10-20 % [1; 4]. Это заболевание чаще встречается у мужчин, у женщин его частота возрастает в менопаузальном периоде. Согласно нашим данным при обследовании 316 лиц с факторами риска, определяемыми как составляющие метаболического синдрома по критериям АТР III, сахарный диабет впервые выявлен у 18 % обследованных, нарушения толерантности к углеводам у 8,5 %, нарушенная гликемия натощак у 2,8 %. Таким образом, у лиц с факторами риска (преимущественно с артериальной гипертензией и избыточным весом) нарушения углеводного обмена выявлены у 29,3 % пациентов.

Клиническая значимость нарушений и заболеваний, объединенных рамками синдрома, заключается в том, что их сочетание в значительной степени ускоряет развитие и прогрессирование атеросклеротических сосудистых заболеваний, которые, по оценкам ВОЗ, занимают первое место среди причин смертности населения индустриально развитых стран.

Клиническая картина

Основные симптомы и проявления метаболического синдрома:

- абдоминально-висцеральное ожирение
- инсулинорезистентность и гиперинсулинемия
- дислипидемия (липидная триада)

- артериальная гипертония
- нарушение толерантности к глюкозе/сахарный диабет II типа
- ранний атеросклероз/ИБС
- нарушения гемостаза
- гиперурикемия и подагра
- микроальбуминурия
- гиперандрогения.

Практически все составляющие метаболического синдрома являются установленными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, а их сочетание многократно ускоряет их развитие. Причем сочетания отдельных компонентов синдрома могут рассматриваться в рамках метаболического синдрома только при наличии инсулинорезистентности.

Нарушения, объединенные рамками метаболического синдрома, длительное время протекают бессимптомно, нередко начинают формироваться в подростковом и юношеском возрасте, задолго до клинической манифестации СД II типа, АГ и атеросклеротических поражений сосудов. Наиболее ранними проявлениями метаболического синдрома являются дислипидемия и артериальная гипертензия. Разумеется, не все компоненты метаболического синдрома встречаются одновременно. Каким фенотипом проявится метаболический синдром, зависит от взаимодействия факторов генетических и внешней среды.

В условиях инсулинорезистентности при абдоминально-висцеральном ожирении, вследствие изменения активности липопротеинлипазы и печеночной триглицеридлипазы, замедляется распад липопротеидов, богатых триглицеридами, развивается гипертриглицеридемия, что приводит к обогащению триглицеридами ЛВП и ЛНП; происходит увеличение концентрации мелких плотных частиц ЛНП и снижение уровня ХЛ ЛВП плазмы. Избыточное поступление СЖК в печень способствует усилению синтеза триглицеридов и секреции ЛОНП и апо-липопротеина В [5].

В целом дислипидемия при абдоминально-висцеральном ожирении характеризуется:

- повышением уровня СЖК
- гипертриглицеридемией
- снижением ХЛ ЛВП, повышением ХЛ ЛНП
- увеличением содержания мелких плотных частиц ЛНП
- повышением уровня аполипопротеина В
- увеличением соотношения ХЛ ЛНП/ХЛ ЛВП
- выраженным постпрандиальным подъемом уровня липопротеинов, богатых триглицеридами.

Наиболее частым вариантом дислипидемии при метаболическом синдроме является липидная триада: сочетание гипертриглицеридемии, низкого уровня ХЛ ЛВП и повышения фракции мелких плотных частиц ЛНП. Наличие такой триады увеличивает риск развития коронарной болезни сердца в 3-5 раз [5].

Для больных с висцеральным ожирением характерно также сочетание гиперинсулинемии, повышения апо-липопротеина В и фракции мелких плотных частиц ЛНП, которое выделяют под названием атерогенной метаболической триады. Исследования Quebec Cardiovascular Study, 1990 [6] показали, что наличие такой триады значительно увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Маркерами этой триады являются окружность талии >90 см и уровень триглицеридов >2,3 ммоль/л.

В последние годы многие исследователи придают большое значение гипертриглицеридемии, особенно в постпрандиальный период, как фактору, ускоряющему



развитие сердечно-сосудистых заболеваний. Имеются сообщения о наличии независимой корреляции между гипертриглицеридемией и атеросклерозом сонных артерий. Многие исследования свидетельствуют о том, что гипертриглицеридемия, особенно в постпрандиальный период, способствует понижению уровня ХЛ ЛВП, образованию мелких плотных частиц ЛНП и нарушению гомеостатической системы: повышению факторов VII и ПАИ-1, а также нарушению реологических свойств крови.

Нарушения со стороны свертывающей системы крови при метаболическом синдроме характеризуются повышением уровня фибриногена и содержания уровня ингибиторов фибринолиза-фактора VII и ингибитора активатора плазминогена 1 (ПАИ-1). Высокий уровень ПАИ-1, секретируемого преимущественно висцеральной жировой тканью, рассматривается, как один из важнейших параметров метаболического синдрома. Высокий уровень ПАИ-1, как свидетельствуют исследования [7], является независимым предиктором инфаркта у мужчин с ИБС. Предполагается, что в повышении уровня ПАИ-1 у больных с метаболическим синдромом имеют значение также гиперинсулинемия, гипертриглицеридемия и высокий уровень ФНО-α. Показано также, что уменьшение массы висцерального жира сопровождается снижением уровня ПАИ-1.

Артериальная гипертензия часто является одним из первых клинических проявлений метаболического синдрома. Хотя взаимосвязь между артериальной гипертензией, инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией при метаболическом синдроме до сих пор продолжает активно обсуждаться. В развитии артериальной гипертензии при синдроме инсулинорезистентности ведущее значение имеет комплексное влияние гиперинсулинемии и сопутствующих метаболических нарушений.

Основные механизмы воздействия хронической гиперинсулинемии на артериальное давление:

- блокирует трансмембранные ионообменные механизмы (Na^+ , K^+ и Ca^{2+} -зависимой АТФазы), повышая тем самым содержание внутриклеточного Na^+ и Ca^{2+} , уменьшая содержание K^+ , приводящее к увеличению чувствительности сосудистой стенки к прессорным воздействиям.
- повышает реабсорбцию Na^+ в проксимальных и дистальных канальцах нефрона, способствуя задержке жидкости и развитию гиперволемии, а также повышению содержания Na^+ и Ca^{2+} в стенках сосудов.
- стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, влекущее за собой сужение артериол и увеличение сосудистого сопротивления.
- стимулирует активность симпатической нервной системы, что приводит к увеличению сосудистого тонуса.
- стимулирует активность ренин-ангиотензиновой системы.

Все эти эффекты в совокупности способствуют повышению артериального давления.

Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия являются одним из основных факторов, ведущих к развитию СД II типа, особенно у лиц с наследственной предрасположенностью. Известно, что одними из важнейших последствий инсулинорезистентности являются гиперинсулинемия и гипергликемия. В условиях инсулинорезистентности происходит снижение утилизации глюкозы периферическими тканями, повышается продукция глюкозы печенью, что способствует развитию гипергликемии. При адекватной способности β-клеток реагировать на повышение глюкозы в крови компенсаторной гиперинсулинемией сохраняется состояние нормогликемии. Однако постоянная сти-

муляция β-клеток в сочетании с вероятными генетическими нарушениями, влияющими на их функциональные возможности, и воздействием повышенной концентрации СЖК на β-клетки (феномен липотоксичности), способствуют развитию секреторной дисфункции β-клеток, прогрессирующему нарушению секреции инсулина. С течением времени развивается НТГ и СД II типа.

При развитии СД II типа возникающая гипергликемия способствует дальнейшему прогрессированию нарушения секреции инсулина β-клетками (феномен глюкозотоксичности) и усугублению периферической инсулинорезистентности.

При синдроме инсулинорезистентности развивается дисфункция эндотелия сосудов и, в частности, нарушается синтез оксида азота в сосудистой стенке (оксид азота является мощным вазодилатором). Он оказывает сдерживающее влияние на пролиферацию гладкомышечных клеток, тормозит адгезию моноцитов к эндотелию сосудистой стенки, снижает перекисное окисление липидов, т.е. предохраняет стенки сосудов от повреждения. Поэтому развивающаяся дисфункция эндотелия способствует ускорению развития атеросклеротических повреждений сосудов, что и подтверждено многочисленными исследованиями [8].

Таким образом инсулинорезистентность и гиперинсулинемия при метаболическом синдроме самостоятельны или опосредованно (через сопутствующие метаболические нарушения), оказывая патологическое воздействие на сердечно-сосудистую систему, в конечном итоге ускоряют развитие атеросклеротических сосудистых заболеваний.

Диагностика

По данным литературы, среди больных с метаболическим синдромом смертность от ИБС в 2-3 выше, чем в общей популяции [9].

Поэтому ранняя диагностика метаболического синдрома это в первую очередь профилактика, предупреждение или отсрочка манифестации СД II и атеросклеротических сосудистых заболеваний. Важно разработать оптимальную схему ранней диагностики и выявления больных, относящихся к группе высокого риска развития метаболического синдрома.

Наиболее точными и доступными показателями, которые можно использовать при обследовании больных без клинических проявлений синдрома, являются:

- величина окружности талии, как маркер абдоминально-висцерального ожирения;
- уровень триглицеридов, как показатель, коррелирующий с наличием мелких плотных частиц ЛНП;
- уровень аполипротеина В, как показатель атерогенных липопротеидов (при отсутствии возможности его определения, вычисляется коэффициент атерогенности отношение ХЛ ЛНП/ХЛ ЛВП);
- уровень инсулина натощак, как косвенный показатель инсулинорезистентности.

Оценке степени риска развития сопутствующих абдоминально-висцеральному ожирению нарушений и осложнений помогает тщательно собранный семейный и социальный анамнез, позволяющий выявить пациентов с наследственной предрасположенностью и особенностями образа жизни, предопределяющими развитие метаболического синдрома. Таким образом, в схеме обследования больных необходимо учитывать наследственную предрасположенность к ожирению, СД, ИБС, АГ, социальный анамнез (особенности образа жизни, пищевые привычки), проводить антропометрические измерения (рост, вес, ИМТ, ОТ, ОБ, ОТ/ОБ), мониторинг артериального давления, ЭКГ-исследование, учитывать уровень триглицеридов, холестерина ХЛ ЛВП, ХЛ ЛНП, глюкозы крови нато-

щак, при подозрении на нарушение углеводного обмена проводить диагностический глюкозо-толерантный тест.

Вопрос о диагностических критериях метаболического синдрома, применимых в повседневной врачебной практике возник практически сразу после описания этого состояния

В международной практике впервые критерии метаболического синдрома были сформулированы Рабочей группой ВОЗ [10]. Были выделены следующие компоненты:

- артериальная гипертензия, определяемая как систолическое АД выше 160 мм рт. ст. или диастолическое АД выше 90 мм рт. ст., а также факт гипотензивной терапии;
- дислипидемия, включающая повышение уровня триглицеридов плазмы ($>1,7$ ммоль/л) и/или низкий уровень ХС ЛПВП ($<0,9$ ммоль/л для мужчин, и $<1,0$ ммоль/л у женщин);
- ожирение: ИМТ >30 кг/м² и/или отношение ОТ/ОБ $>0,90$ для мужчин, $>0,85$ для женщин;
- микроальбуминурия;
- при сахарном диабете II типа или нарушении толерантности к глюкозе достаточно двух из перечисленных критериев. При отсутствии нарушений углеводного обмена рекомендовалось оценить резистентность тканей к инсулину.

Рабочие критерии экспертов Национального института здоровья США (Adult Treatment Panel III, ATP III), опубликованные в 2001 г., в большей степени отвечают как клиническим нуждам, так и эпидемиологическим требованиям [11]. Выделены следующие основные компоненты метаболического синдрома:

1. окружность талии >89 см для женщин, >102 см для мужчин;
2. триглицериды >150 мг/дл ($1,69$ ммоль/л);
3. ХС ЛПВП <50 мг/дл ($1,29$ ммоль/л) для женщин, <40 мг/дл ($1,04$ ммоль/л) для мужчин;
4. систолическое артериальное давление >135 мм рт.ст. и/или диастолическое АД ≥ 85 мм рт.ст.;
5. глюкоза натощак ≥ 110 мг/дл ($6,1$ ммоль/л). Диагноз метаболического синдрома устанавливается при наличии 3-х или более указанных признаков [11].

Принципы терапии

Профилактические или лечебные мероприятия должны быть направлены на всю совокупность факторов, определяющих суммарный риск развития и прогрессирования клинических проявлений. Это основной принцип стратегии первичной и вторичной профилактики.

Цели лечения больных с метаболическим синдромом — максимальное снижение общего риска сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности. Предполагается, что улучшение чувствительности к инсулину и уменьшение хронической гиперинсулинемии у лиц без клинических проявлений синдрома способны предотвратить клиническую манифестацию синдрома, а при развившихся клинических проявлениях снизить тяжесть их течения. В связи с тем, что избыточное накопление висцеральной жировой ткани является одним из основных патогенетических факторов формирования синдрома инсулинорезистентности, ведущее место в комплексном лечении больных должны занимать мероприятия, направленные на уменьшение массы абдоминально-висцерального жира. Это прежде всего рациональное питание. Рацион составляется с учетом массы тела, возраста, пола, уровня физической активности и пищевых пристрастий больных. Ограничивается потребление жира до 25-30 % от суточной нормы калорий (уменьшение поступления насыщенных жиров до 8-10 % от общего количества жира, полиненасыщенных менее 10 %, мононенасыщенных 15 % от

нормы потребления жира). Снижение потребления холестерина до 250 мг в сутки. Ограничение потребления быстроусвояемых углеводов. Введение в рацион большого количества пищевых волокон. Снижение потребления алкоголя, отказ от курения, увеличение физической активности.

Снижение массы тела на 10-15 % от исходной сопровождается уменьшением массы висцеральной жировой ткани. Это, как правило, приводит к улучшению чувствительности к инсулину, уменьшению системной гиперинсулинемии, улучшению показателей липидного и углеводного обменов, снижению артериального давления.

Однако, применяя только немедикаментозные методы лечения (даже на фоне снижения массы тела и висцерального жира в том числе), не всегда удается компенсировать нарушения липидного и углеводного обменов и уменьшить инсулинорезистентность и гиперинсулинемию. Поэтому при наличии у больного высокого суммарного риска развития СД II типа или сердечно-сосудистых заболеваний используется весь комплекс немедикаментозных и медикаментозных мероприятий, способных воздействовать на инсулинорезистентность и факторы риска развития кардиальной патологии.

Исходя из знания основных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД, основными направлениями профилактики и лечения являются: контроль и коррекция гипергликемии, дислипидемии, артериального давления, воздействие на реологические свойства крови, нормализация веса, отказ от курения.

В последние годы в результате проведенных крупных многоцентровых исследований получены убедительные данные, подтверждающие возможность снижения риска развития атеросклеротического поражения сосудов, разработаны целевые уровни показателей гликемии, артериального давления, липидов крови (табл.1).

Таблица 1.

Целевые уровни терапии больных СД II типа

Фактор риска	Целевое значение
Гликозилированный гемоглобин, %	< 7
Артериальное давление, мм.рт.ст	$< 130/80$
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	$< 2,6$
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	$> 1,2$
Триглицериды, ммоль/л	$< 1,7$

При этом важно помнить, что у больных СД следует стремиться к максимально полной коррекции выявленных нарушений, используя «агрессивный» медикаментозный подход. Общие подходы к лечению и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у этой категории больных заключаются в изменении стиля жизни и модификации факторов риска и представляют собой следующие основные направления:

- нормализация массы тела;
- коррекция гипергликемии, а именно достижение нормогликемии путем назначения адекватных пероральных сахароснижающих препаратов и/или инсулина;
- коррекция дислипидемии, применение липидснижающей терапии, преимущественно статинов;



- воздействие на реологические свойства крови. При отсутствии противопоказаний обязательным является назначение ацетилсалициловой кислоты;
- нормализация артериального давления – своевременное выявление артериальной гипертензии и назначение адекватных антигипертензивных препаратов.

Подбор средств медикаментозной коррекции факторов, определяющих метаболический синдром, индивидуален у каждого пациента и зависит от того, какие критерии синдрома есть у данного больного. Остановимся лишь на принципиальных моментах, которым следует уделить внимание при лечении больных с метаболическим синдромом.

Выявление инсулинорезистентности, лежащей в основе развития СД, и прогрессирующего висцерального ожирения является показанием для назначения соответствующего лечения не только гипергликемии, но также артериальной гипертензии и дислипидемии.

Среди препаратов, влияющих на углеводный обмен, большое значение придается применению лекарственных средств, оказывающих влияние на инсулиночувствительность. Метформин, относящийся к классу бигуанидов, оказывает многоплановое действие у лиц с инсулинорезистентностью. Препарат улучшает утилизацию глюкозы тканями, способствует уменьшению продукции глюкозы печенью и тормозит ее всасывание в кишечнике. К достоинствам метформина следует также отнести некоторое снижение массы тела при длительном применении. В некоторых исследованиях указывается и возможность снижения АД на фоне приема этого препарата. Оптимальная доза метформина для контроля уровня гликемии составляет 2000 мг/сут и в большинстве Европейских стран средняя суточная доза метформина, достигаемая в обычной клинической практике, находится в границах между 1000 и 2000 мг. при приеме 2-3 раза в сутки. Многие пациенты с СД II типа отягощены полифармакотерапией и нередко считают комбинированную сахароснижающую терапию неудобной для лечения. Лекарственная форма метформина, которую можно было бы принимать однократно в сутки (Глюкофаж XR), стала бы более удобной и для врачей, и для пациентов, особенно на фоне того, что препараты, которые принимаются один раз в день, становятся общепринятой нормой.

Выбор средств оптимальной антигипертензивной терапии у больных метаболическим синдромом сложен, поскольку применяемые препараты должны удовлетворять определенным требованиям, а именно должны оказывать положительный (или по крайней мере нейтральный) эффект на состояние углеводного и липидного обмена, а также чувствительность тканей к инсулину.

Предпочтительными являются ингибиторы АПФ, блокаторы кальциевых каналов, α -адреноблокаторы, селективные β -блокаторы. Ингибиторы АПФ и/или блокаторы рецепторов к ангиотензину II стали наиболее популярны в связи с их высокой гипотензивной активностью и небольшим количеством побочных эффектов. Они метаболически нейтральны, устраняют инсулинорезистентность, оказывают мощный органопротективный эффект и способны восстанавливать ранний пик секреции инсулина. Необходимо помнить, что в лечении артериальной гипертензии у пациентов с метаболическим синдромом могут применяться лишь петлевые диуретики и тиазидоподобные препараты. Первые не обладают диабетогенным эффектом, не нарушают метаболизм липидов и благоприятно воздействуют на почечную гемодинамику. Вторые не влияют на углеводный и липидный обмен и не ухудшают фильтрационную функцию почек.

Бесспорные успехи в первичной (до развития ИБС) и вторичной профилактике ИБС у пациентов с метаболиче-

ским синдромом связаны с применением статинов – препаратов первого ряда выбора для коррекции дислипидемией у этой категории больных. Лечение статинами ведет к значительному стабильному снижению ЛПНП на 25–61 % в зависимости от препарата и суточной дозы, причем каждое удвоение дозы снижает уровень ЛПНП на 6–7 %. При фиксированной дозе статинов максимальный эффект на основные классы липидов наступает через 4–8 недель.

Одним из направлений в лечении больных с метаболическим синдромом является воздействие на реологические свойства крови с целью снижения ее протромботического потенциала. В этих целях наиболее часто применяется ацетилсалициловая кислота как средство вторичной профилактики.

В заключении следует еще раз подчеркнуть, что наибольших успехов в лечении больных с метаболическим синдромом можно достичь с использованием нефармакологической терапии, ориентированной на изменение образа жизни, – это основа успеха любого подхода к снижению уровня глюкозы, артериального давления и коррекции дислипидемии.

ЛИТЕРАТУРА:

1. <http://www.circulationaha.org> Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome // Circulation 2005 : 112
2. Reaven G. M. Role of insulin resistance in human disease // Diabetes. 1988. – 37 (12). – P. 1595-1607
3. Kaplan N. M. The deadly quartet: upperbody obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension // Arch. Intern. Med. 1989. – 149 (7). – P. 1514-1520
4. Маньковский Б. Н. Метаболический синдром: распространенность, диагностика, принципы терапии // Мистецтво лікування, 2005. – № 9. – С. 30-33.
5. DeFronzo R. A., Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease // Diabetes Care, 1991. – 14. – P. 173-194
6. Dagenais GR, Ahmed Z, Robitaille NM, Gingras S, Lupien PJ, Christen A, Meyer F, Rochon J. Total and coronary heart disease mortality in relation to major risk factors – Quebec cardiovascular study. Can J Cardiol. 1990. – Mar;6(2):59-65.
7. Alessi M., Perietti F., Morange P., Henry M., Nalbone G., Juhan-Vague I. Production of plasminogen activator inhibitor 1 by human adipose tissue: possible link between visceral fat accumulation and vascular disease. Diabetes, 1997. – May; 46(5): 860-7.
8. Haban P., Simoncic R., Zidekova E., Ozdin L. Role of fasting serum C-peptide as a predictor of cardiovascular risk associated with the metabolic Xsyndrome // Med. Sci. Monit, 2002. – 8 (3).
9. Ожирение. Метаболический синдром. Сахарный диабет II-го типа. Под ред. Акад. РАМН И. И. Дедова, Москва, 2000. – С. 111.
10. Alberti K. G., Zimmet P. Z., for the WHO Consultation. Definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and its complications, part I: diagnosis and classification of diabetes mellitus: provisional report of a WHO consultation. // Diabet. Med, 1998. – 15. – P. 539-553
11. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486–97.

СИНДРОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ТЕРАПЕВТА.

Болгарская С. В., Ефимов А. С.,

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комисаренко АМН Украины».

ВВЕДЕНИЕ

Среди всех осложнений сахарного диабета (СД), синдром диабетической стопы занимает ведущее место, поскольку в той или иной форме встречается у 30-80 % больных [1, 4, 21]. Несмотря на то, что в стране предпринимаются попытки создать сеть кабинетов диабетической стопы, уровень высоких ампутаций нижних конечностей среди пациентов с СД в 2009 году возрос. Это связано с отсутствием службы «Диабетическая стопа» как таковой в Украине, а также с невыстроенным мультидисциплинарным подходом к решению проблемы (нет взаимосвязи между специалистами хирургами, эндокринологами). Кроме того, в Украине отсутствует такая специальность, как подиатрист. В основном, больные сахарным диабетом с трофическими язвами нижних конечностей попадают на прием к хирургам, которые, за редким исключением, настроены на радикальное лечение, а также отдают предпочтение вазоактивным препаратам, что зачастую бывает неоправданным.

Актуальность проблемы определяют следующие факты:

- послеоперационная смертность среди больных, перенесших ампутацию составляет 6 % [14, 20];
- синдром диабетической стопы (СДС) в 20-45 % случаев является причиной госпитализации в промышленно развитых странах [14];
- у больных СД риск развития гангрены нижних конечностей в 17 раз выше, чем в общей популяции [5];
- у 28 % пациентов после ампутаций нижних конечностей послеоперационные раны не заживают, что влечет за собой повторную ампутацию [2, 5];
- 40-55 % прооперированных больных в течение последующих 1-5 лет нуждаются в проведении контралатеральной ампутации [14];
- в течение 5 лет после проведенной ампутации 40 % пациентов умирает [14].

Гнойно-некротические осложнения СДС в 85 % случаев вызывают необходимость проведения ампутации нижних конечностей [5, 8]. Это достаточно распространенное осложнение СД: 4-10 % в развитых странах [3, 8] и более 15 % в развивающихся странах [6]. На основании опубликованных ранее исследований [4, 6, 7, 9, 28], главными причинами, влияющими на развитие трофических поражений нижних конечностей у больных СД, являются диабетическая полинейропатия, ишемия тканей, возникающая вследствие поражения периферических артерий нижних конечностей, а также диабетическая остеоартропатия.

Распространенность трофических поражений нижних конечностей у больных сахарным диабетом I и II типа.

В Великобритании с начала прошлого века активно работает служба «диабетической стопы». Как результат распространенность ампутаций нижних конечностей

среди больных СД в этой стране — одна из наименьших в мире (7 на 100000 населения). Британские экономисты определили, что каждое предотвращение ампутации экономит 4 тысячи британских фунтов. Следует отметить, что на проблемы диабетологической службы британское правительство тратит 10 % бюджетных средств. Затраты служб сощобеспечения Великобритании на одного больного СД составляют 3610 евро в год [22]. К сожалению, Украина не может, даже отдаленно, приблизиться к этим показателям.

Распространенность трофических язв у больных СД I и II типа, по данным эпидемиологов различных стран, колеблется от 2,4 до 10 %, что может быть связано с качеством контроля уровня глюкозы крови, наличием осложнений, возрастом обследуемых, длительностью заболевания, а также состоянием организации специальной службы «Диабетическая стопа» [21,24,28].

В нашей стране вышеуказанные статистические данные не опубликованы, хотя некоторые центры ведут мониторинг частоты ампутаций нижних конечностей (АНК). По данным эпидемиологических исследований, проведенных Институтом эндокринологии и обмена веществ АМН Украины, частота АНК у больных СД составила 8,3 %, в том числе на уровне верхней трети бедра [21], а частота трофических поражений нижних конечностей составляет 18 % [4]. С экономической точки зрения лечение такого осложнения, как СДС является наиболее дорогостоящим. В США на лечение трофических язв ежегодно расходуется 500 млн. долларов [14], в Англии — 13 млн. фунтов стерлингов [28], а по данным Apelqvist (1994) расходы, связанные с АНК составляют 7000 долларов на одного больного. В нашей стране точных экономических подсчетов не было проведено. Это позволяет сделать вывод о необходимости проведения профилактических мероприятий указанных осложнений сахарного диабета и соответствующих эпидемиологических и экономических исследованиях.

Классификации синдрома диабетической стопы.

Ранее считалось, что гнойно-некротические поражения стоп у больных СД являются одной из стадий диабетических ангиопатий. Так, классификация А. С. Ефимова определяет СДС как клиническое проявление диабетической макро- и микроангиопатии [9] и, таким образом, учитывает только сосудистый фактор в возникновении данного осложнения:

1-я стадия (доклиническая) — сосудистые изменения регистрируются лишь с помощью инструментальных методов исследования.

2-я стадия (функциональная) — появление субъективных и физикальных клинических симптомов, обратимых под влиянием лечения.

3-я стадия (органическая) — развитие необратимых изменений в виде облитерации артерий крупного и среднего калибра и появления ишемических участков.

4-я стадия — глубокие трофические нарушения, развитие язв и гангрены.



В настоящее время общепризнано, что ведущими факторами, predisposing к поражению стоп при диабете, являются периферическая нейропатия, а также нарушение гемодинамики нижних конечностей. В качестве основных форм синдрома диабетической стопы (СДС) выделены нейропатическая, нейроишемическая и ишемическая. Некоторые авторы (Гурьева И. В., 2000) [5] предлагают выделять вместо ишемической формы нейроостеоартропатическую (сустав Шарко), поскольку у больных СД и трофическими нарушениями нижних конечностей практически всегда присутствуют признаки диабетической сенсомоторной полинейропатии, а остеоартропатия Шарко имеет ряд особенностей.

Для клинической практики важное значение имеет классификация Вагнера, дополняющая вышеописанную классификацию сведениями о глубине поражения, что очень важно для определения тактики лечения и наблюдения за динамикой язвенного процесса.

Классификация по Вагнеру.

0 степень — пациенты повышенной группы риска по развитию СДС, не имеющие явных признаков поражения.

1 степень — поверхностная язва стопы.

2 степень — язва, глубина которой доходит до сухожилия и связок стопы с присоединившейся инфекцией.

3 степень — глубокое распространение инфекции с формированием абсцессов, которые нередко сопровождаются остеомиелитом.

4 степень — гангрена пальцев стопы, костей плюсны и метатарзальных костей.

5 степень — гангрена всей стопы, ведущая к АНК.

Большое разнообразие классификаций гнойно-некротических процессов в области нижних конечностей у больных СД вызывало определенные трудности при проведении исследований специалистами разных стран. Это побудило провести Международную конференцию в октябре 2001 года в Голландии, на которой клиницисты из США, Великобритании, Бельгии, Голландии и Швеции пришли к консенсусу по данному вопросу [25]: классификация должна предусматривать оценку нейропатии, гемодинамики, инфекционных осложнений, глубины и размер поражения. Специалисты, принимавшие участие в Симпозиуме провели аналогию с TNM классификацией, используемой в онкологии и предложили использовать категории *SINDS* (Sepsis (инфекционное поражение), Ischemia (ишемия), Depth (глубина), Size (размер)). И все же, клиницисты оставили вопрос о завершенности предложенной классификации открытым. Таким образом, проблема единой классификации язвенных поражений нижних конечностей при СД до конца не была решена.

В 2004 году была предложена система MEASURE [24, 25], где М — измерение дефекта (длина, ширина, глубина, и площадь), Е — экссудат (количество и характеристики), А — вид раны (раневое ложе, наличие некрозов), S — выраженность болевого синдрома, R — регулярный контроль всех параметров, E — состояние краев раны и окружающих кожных покровов. В настоящее время наиболее часто используют техасскую классификацию (Таблица 1) и классификацию PEDIS [14] (Таблица 2).

Таблица 1. Техасская классификация СДС.

Степень / Стадия	0 — высокий риск язвы, ампутации	1 — поверхностное поражение	2 — поражение связок/сустава	3 — поражение кости
A Инфекция - Ишемия -	-	1A	2A	3A
B Инфекция + Ишемия -	-	1B	2B	3B
C Инфекция - Ишемия +	-	1C	2C	3C
D Инфекция + Ишемия +	-	1D	2D	3D

Таблица 2. Классификация СДС по системе PEDIS.

Параметр	Степень выраженности
Perfusion — состояние кровотока	1 — нет признаков хронического облитерирующего заболевания нижних конечностей (ХОЗНАК) 2 — есть признаки ХОЗНАК 3 — критическая ишемия нижних конечностей (лодыжечно-брахиальный индекс < 0,5, транскутанное напряжение кислорода < 30 мм рт. ст.).
Extend — размер	Вычисление площади дефекта
Depth — глубина	1 — поверхностная язва, затрагивающая кожу 2 — язва, проникающая через все слои кожи с вовлечением фасций и сухожилий 3 — глубокий дефект с вовлечением костей и суставов

Infection – инфекция	1 – нет симптомов и признаков инфекции 2 – инфекционное воспаление кожи и жировой клетчатки без системных признаков; наличие минимум 2 признаков (местный отек, уплотнение, гиперемия более 2 см, отделяемое) 3 – гиперемия более 2 см, признаки абсцесса, остеомиелита, гнойного артрита, системные признаки отсутствуют 4 – наличие системных признаков инфекции: температура тела более 38° С, ЧСС > 90 в мин, лейкоцитоз > 12000
Sensation – чувствительность	1 – чувствительность стоп сохранена 2 – потеря тактильной (10 г монофиламент) и вибрационной (128 Гц камертон, биотензиометрия > 25 V) чувствительности

Роль диабетической нейропатии в развитии синдрома диабетической стопы.

В большинстве случаев причиной СДС, включая гангрену, является периферическая сенсорная, моторная и вегетативная нейропатия [1, 6]. Хроническая сенсомоторная нейропатия – наиболее часто встречающееся осложнение. Сенсорная нейропатия характеризуется снижением болевой, температурной, вибрационной чувствительности, и образование язв зачастую связано именно со снижением порога болевой чувствительности [2, 6, 24]. Потеря болевой чувствительности приводит к тому, что пациент перестает адекватно реагировать на травматические воздействия: может встать, например, на острый предмет и не ощутить этого, приложить к ногам горячую грелку и получить ожог [5, 8]. Иногда образование язв происходит вследствие острой травмы, но чаще всего из-за длительного травматического влияния плохо подходящей обуви или небольшой травмы инородным предметом, находящимся в обуви [9, 14]. По статистике причиной развития трофических язв на стопах у больных СД в 85 % случаев является травма [4].

Моторная нейропатия приводит к изменению иннервации различных мышечных групп, что зачастую ведет к дисбалансу между мышцами-сгибателями и разгибателями стопы, атрофии мелких мышц стопы с развитием таких деформаций, как «когтевидные» и молоткообразные пальцы, выступающие головки метатарзальных костей. Это приводит к формированию зон повышенного плантарного давления на стопу как во время статической (стояние), так и динамической (ходьба) нагрузки на стопу [2, 7, 14, 28].

В свою очередь, зоны повышенного давления в сочетании с сухостью кожных покровов (следствие атрофии потовых желез из-за вегетативной нейропатии) приводят к возникновению мозолей (гиперкератозов), которые оказывают дополнительное травматическое воздействие на мягкие ткани стопы [2, 5, 6, 23]. Постоянное давление на эти участки приводит к воспалительному аутолизу подлежащих мягких тканей, формированию язвенного дефекта. Исследования, проведенные в Великобритании [22, 23], доказывают, что простое удаление гиперкератозов у больных уменьшает показатели плантарного давления в этих локусах и приводит к снижению риска возникновения язв в этих участках на 26 %.

Вегетативная нейропатия вызывает снижение или полное отсутствие функции потоотделения, нарушение иннервации артериовенозных шунтов и усиление перфузии по поверхностным сосудам нижней конечности [1, 2, 7]. Сухая кожа стопы характеризуется сниженными барьерными свойствами, а возникающие при этом трещины являются входными воротами для микроорганизмов, обитающих на ее поверхности, что может вызы-

вать развитие инфекционного воспаления мягких тканей. С целью профилактики указанных трофических нарушений рекомендовано применять «Бальзамед базаль» и «Бальзамед интенсив» – мази, в состав которых входят увлажняющие компоненты, молочная кислота и мочевины, разрыхляющие участки гиперкератозов, а также растительные масла (жожоба, алое) и витамины (А, Е, В5).

Одним из последствий вегетативной нейропатии является «аутосимпатэктомия» (открытие артериовенозных шунтов) и обызвестление меди артерий или, так называемый, склероз Менкеберга, определяемый рентгенологически и, нередко, ошибочно расцениваемый как облитерирующий атеросклероз. Склероз Менкеберга не связан с атеросклерозом и не влияет на его развитие, но в сочетании с «аутосимпатэктомией» может способствовать сбросу крови через шунты из-за невозможности вазоконстрикции, что, в свою очередь, приводит к снижению кровотока в тканях [10, 20]. Таким образом, происходит сбрасывание обогащенной кислородом крови через артериоловенозные шунты из артериол в вены с характерным для этого синдромом обкрадывания и последующе гипоксией тканей стопы. Для медиокальциноза артерий характерно поражение артерий мышечного типа, в отличие от атеросклероза, для которого характерно поражение артерий эластичного типа [8]. При гистологических исследованиях срезов сосудов больных склерозом Менкеберга выявляется накопление кальция вокруг миоцитов [6]. Вначале кальций откладывается в гранулах клеток, где накапливается и превращается в гомогенизированный базофильный детрит, который имеет тенденцию к формированию кольцевидных структур. При этом рентгенографически можно выявить узелковые образования, за счет которых сосуды приобретают вид «гусиной трахеи». При более распространенном процессе сосуды превращаются в «кальциевую трубку». Незначительный медиокальциноз не оказывает повреждающего воздействия на стенки сосудов. Однако в комбинации с атеросклерозом он может вызвать ухудшение кровообращения в области нижних конечностей. Таким образом, сочетание диабетической нейропатии с поражением сосудов нижних конечностей увеличивает риск возникновения трофических язв стоп у больных СД. Нами было обследовано 22 пациента со II типом СД средний возраст и длительность СД которых составил соответственно $60,3 \pm 2,1$ и $13,5 \pm 1,4$ лет и степенью диабетической нейропатии по шкале NDS (Young, 1996) в балах в среднем $9,25 \pm 0,16$, а также ЛБИ, в среднем $1,1 \pm 0,1$, что свидетельствовало об отсутствии нарушений магистрального кровотока в области нижних конечностей. По результатам транскутанной оксиметрии величина напряжения кислорода в тканях правой и левой стопы составила, соответственно, $46,9 \pm 3,0$ и $48,5 \pm 2,5$ мм рт. ст. Таким образом, парциальное напряжение в тканях стопы было достоверно снижено ($P < 0,01$), по сравнению с нор-

мой (60 мм рт. ст.). Следовательно, диабетическая нейропатия и микроангиопатия нижних конечностей взаимосвязаны и логично предположить, что назначение вазодилататоров при наличии артериоловеноулярного шунтирования, обусловленного аутосимпатектомией может усугубить феномен «обкрадывания».

По данным М. Е. Edmonds с соавторами [25], среди 239 пациентов с СД и язвами нижних конечностей в 62 % случаев отмечались признаки выраженной диабетической нейропатии, у 13 % больных язвы ассоциировались с чисто ишемическими поражениями и у 25 % пациентов носили смешанный характер. Кроме того, было установлено, что у больных с нарушением различных видов чувствительности на протяжении 2,5 лет после постановки диагноза «диабетическая нейропатия» развивались трофические поражения нижних конечностей [28].

P. R. Cavanagh с соавторами в 87 % случаев регистрировал признаки диабетической нейропатии у больных СД с трофическими язвами стоп [28].

По данным клиники Института эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комисаренко АМН Украины, при обследовании в кабинете диабетической стопы более 2 тысяч больных СД, наиболее часто встречались клинические проявления периферической сенсомоторной полинейропатии (56 %) и только у 7 % обследованных были зарегистрированы признаки критической ишемии нижних конечностей [4].

Травматическое воздействие на ткани вызывает стимуляцию ноцицептивных С волокон и приводит к вазодилатации и усилению кровотока в локусе травмы [8]. При диабетической нейропатии нейрогенная вазодилатация ослаблена и это неблагоприятно сказывается на течении раневого процесса. У здорового человека в положении стоя происходит вазоконстрикция сосудов стопы, так называемая постуральная вазоконстрикция, возникающая вследствие аксон-рефлекса [2]. У больных СД при нейропатии нарушение данного процесса приводит к повышению капиллярного давления и гиперперфузии, которая вызывает гиперфильтрацию жидкости из микроциркуляторного русла с последующим отеком стопы [2, 8]. Плохо подобранная обувь в сочетании с отеком в области стопы может вызвать травму или усугубить ишемию тканей [14].

Таким образом, диабетическая полинейропатия представляет собой серьезное осложнение СД и играет ведущую роль в развитии язвенных поражений стоп у данной категории больных.

Роль диабетической ангиопатии нижних конечностей в развитии синдрома диабетической стопы.

Облитерирующий атеросклероз артерий анатомически характеризуется неравномерным уменьшением внутреннего их просвета. За относительно длительный промежуток времени сужение сосуда достигает критической величины, что влечет за собой закрытие внутреннего просвета артерии, ее окклюзию атеросклеротической бляшкой [8]. Поскольку окклюзия развивается постепенно, в артериях создаются условия для развития коллатерального кровообращения, компенсирующего нарушенный магистральный кровоток [28]. Важно, что за этот промежуток времени происходит компенсаторная перестройка уровня обменных процессов в тканях, в результате которой уменьшается потребление кислорода [28]. У больных СД и облитерирующим атеросклерозом периферических артерий степень выраженности ишемии тканей ниж-

них конечностей зависит не столько от окклюзии сосуда, сколько от степени развития коллатерального кровообращения [12, 16].

Гангрены и акральные некрозы у данной категории больных СД возникают чаще, чем у больных с атеросклерозом, но без диабета [20]. Хотя патоморфологический анализ бляшек у больных СД и без него не выявляет никаких различий [8], атеросклеротическое поражение сосудов нижних конечностей у больных СД имеет некоторые особенности. Так, оно возникает в молодом возрасте [6], имеет «продольный» характер облитерации и чаще поражает сосуды голеней [6, 28]. По данным Фрамингемского исследования (США) [1], которое проводилось на протяжении 16 лет, у больных СД на 50 % чаще регистрируется отсутствие пульсации в области периферических сосудов стопы, при этом данное поражение встречается с одинаковой частотой как у мужчин, так и у женщин в идентичных возрастных группах.

Диабетическая ангиопатия, с морфологической точки зрения, делится на макроангиопатию (артерии и артериолы) и микроангиопатию (капилляры) [10]. В настоящее время существует две точки зрения на патогенез данного осложнения СД: метаболическая и генетическая [2]. Последняя подтверждается тем, что в биоптатах икроножных мышц у лиц с предиабетом было обнаружено утолщение базальной мембраны капилляров, что является одним из патоморфологических признаков диабетической микроангиопатии [10]. Существует мнение, что данная теория реализуется через метаболические нарушения, характерные для СД [8]. Дефицит инсулина и гипергликемия усиливают образование гликопротеинов и накопление их в базальной мембране сосудов. Активируется гликозилирование белков и внутрисосудистых факторов, что изменяет их свойства и повышает иммуногенность [8, 9].

Кроме того, отмечаются изменения эндотелия капилляров: отек эндотелиоцитов, увеличение количества цитоплазматических выростов эндотелия и микроворсин, вдающихся в просвет капилляра и препятствующих кровотоку [1]. С развитием диабетических ангиопатий отмечается повышение уровня β -тромбоглобулина, фибриногена, тромбоцитарного фактора IV, которые стимулируют агрегацию тромбоцитов [1].

Названные выше патологические изменения вызывают нарушение микроциркуляции с последующей ишемией тканей.

Метаболическая теория предполагает, что основной причиной развития ангиопатий является хроническая гипергликемия и связанные с ней нарушения. В подтверждение данной теории можно привести исследование DCCT и UKPDS [28], по результатам которого были сделаны выводы о том, что хороший метаболический контроль и интенсивная инсулинотерапия могут привести к регрессу или стабилизации микроциркуляторных нарушений.

Роль диабетических микро- и макроангиопатий в развитии СДС является предметом многолетних дискуссий. Наиболее распространенной была точка зрения о развитии атеросклеротического процесса в артериях среднего и мелкого калибров [9]. Считалось, что причиной некроза кожи у больных сахарным диабетом являются изменения в микроциркуляторном русле, хотя именно проведение реконструктивных сосудистых операций приводило к восстановлению адекватного кровотока в артериолах [8]. Lo Gefo и Coffman [2] в 1984 году опровергли точку зрения, что у больных СД прежде всего имеются облитерирующие поражения артериол, приводящие к ишемическому

некрозу тканей. Они аргументировали свои выводы отсутствием специфических патоморфологических признаков атеросклеротического поражения у лиц с СД при сравнении с патологоанатомическим материалом, который получили от больных, имеющих облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей без диабета. Вместе с тем, у больных СД выявлено утолщение базальной мембраны капилляров мышечной ткани. Данные капилляроскопии свидетельствуют, что у больных диабетом имеются значительные морфологические изменения (извилистость капилляров, их дилатация [10, 33]. При СД также имеет место ряд функциональных расстройств микроциркуляторного русла. Эти изменения включают повышение проницаемости и нарушение реактивности сосудистой стенки. Необходимо подчеркнуть, что они являются обратимыми в ранние сроки от момента развития и необратимыми при длительном его течении [8].

Нарушение кровообращения в *vasa nervorum* ведет к снижению парциального давления в нервной ткани, что вызывает снижение скорости проведения импульса по нервному волокну, усугубляя развитие нейропатии [5].

Таким образом, нарушения со стороны микроциркуляторного русла (ограничение вазодилатации, нарушение постуральной вазоконстрикции, а также открытие артериовенозных шунтов) приводят к патологическому перераспределению кровообращения: кровь, минуя капиллярное русло, через артериовенозные шунты течет из артериол в вены. Ограничение вазодилатации ведет к уменьшению кровоснабжения травмированных тканей и, таким образом, к нарушению процесса хемотаксиса, бактерицидной активности нейтрофилов и плохой пенетрации антибиотиков к некротизированным тканям [1, 8]. Данные изменения ведут к быстрому распространению инфекционного процесса и расширению зон некроза [17].

Инфекционные поражения при синдроме диабетической стопы.

Реакция организма на воспалительный процесс — один из основных факторов, обеспечивающих эффективную репарацию пораженных тканей. Еще в 1984 году Gibbons и Eliopoulos [8] отмечали, что почти все высокие ампутации у больных СД проводятся вследствие неадекватного лечения воспалительного процесса. В «доантибиотиковую» эру главной причиной смертности этой категории больных было быстрое распространение инфекционного процесса, поэтому основным методом лечения были ампутации на уровне верхней трети бедра [1, 8]. На сегодняшний день в арсенале клиницистов существует много антибактериальных препаратов, с помощью которых можно избежать вышеупомянутых осложнений.

До сих пор открытым остается вопрос о том, являются ли инфекционные поражения нижних конечностей у больных СД следствием пониженной резистентности к инфекционным возбудителям или следствием неадекватного кровоснабжения, в результате которого воспалительный процесс быстро распространяется и приводит к образованию некроза [17]. Некротизированные ткани — благоприятная среда для анаэробных микроорганизмов, особенно, когда в ране присутствуют представители аэробной флоры [8, 17]. По данным I. Farris [28], у больных с трофическими язвами нижних конечностей в 80 % случаев высевается смешанная анаэробно-аэробная флора: *Staph.aureus*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*. Реже высеваются *E. Coli*,

Klebsiela pneumonia, *Streptococcus*, *Clostridium perfringens*, *Bacteroides*. Патогенные микроорганизмы продуцируют гиалуронидазу, в результате активации которой возникает некроз тканей с охватом подкожно-жировой клетчатки, мышечной ткани, костно-связочного аппарата. В тяжелых случаях происходит тромбоз мелких сосудов и как следствие вовлечение в некротический процесс новых обширных участков мягких тканей. Следует отметить, что нередко выделенные штаммы являются резистентными к традиционным антибактериальным препаратам. Поэтому важно проведение бактериологических исследований с целью выявления патогенных штаммов микроорганизмов и их чувствительности к антибиотикам [2, 3].

Инфицированные раны при СД имеют более тяжелое течение и неблагоприятный прогноз в связи с нарушением воспалительного ответа на инфекцию, по сравнению с больными с трофическими поражениями без СД [2, 4]. У больных с декомпенсированным СД и хроническими очагами воспаления выявлено нарушение процесса миграции лейкоцитов и процесса фагоцитоза вследствие снижения адгезивной функции гранулоцитов, нарушения хемотаксиса и диапедеза [8]. Это неблагоприятно сказывается на процессе репарации и ухудшает течение раневого процесса. Таким образом, борьба с инфекцией и возникшим воспалительным процессом — один из основных факторов успешного лечения трофических поражений при СД.

Инфицирование трофических поражений стоп при СД приводит к развитию остеомиелита. Диагностика данного осложнения затруднена. Точный диагноз остеомиелита можно поставить, используя комплексное обследование пациентов, которое включает биопсию кости, компьютерную томографию и рентгенологическое исследование. Ряд исследователей [6, 8, 28] считают, что обнаружение кости при исследовании трофического дефекта стопы с помощью зонда у больных СД позволяет ставить диагноз остеомиелита, не прибегая к вышеперечисленным методам.

Инфицирование костной ткани при хроническом остеомиелите имеет свои особенности. Бактерии, размножаясь в костной ткани, образуют микроколонию, которые покрыты гликокаликсом, состоящим из продуктов жизнедеятельности последних [17]. Это обеспечивает устойчивость микроорганизмов к антибактериальным средствам.

Таким образом, предотвращение АНК у больных СД с трофическими поражениями нижних конечностей зависит от предотвращения распространения инфицирования мягких тканей стопы.

Другие патогенетические факторы, влияющие на развитие синдрома диабетической стопы.

Многолетние исследования доказывают, что при наличии хронических осложнений СД, в частности диабетической ретинопатии и нефропатии, трофические поражения нижних конечностей возникают чаще [6, 7, 8, 28]. Курение и употребление алкоголя также влияет на развитие ишемических язв нижних конечностей [25, 28]. Имеются данные о том, что язвенные поражения часто (каждые 12 месяцев) рецидивируют [24]. Неправильный уход за ногами, предшествующие язвы или ампутации нижних конечностей — основные предрасполагающие факторы очередной трофической язвы.

Отмечается взаимосвязь возникновения трофических язв стоп с повышенным уровнем гликозилированного гемоглобина у больных СД [6, 8]. Длительная декомпенсация СД, безусловно, ухудшает течение заболевания, спо-



способствует развитию хронических осложнений (микро- и макроангиопатий и нейропатии), которые являются патогенетическими факторами СДС.

Имеет значение уровень обучения больных и социальные условия жизни. Многими исследованиями [28] показано, что больные с плохим пониманием своего заболевания, правил ухода за ногами также имеют более высокий риск развития трофических язв нижних конечностей. Только 25 % больных, у которых развились язвы стоп, знали, что они относились к высокой группе риска по данному осложнению; в то время как 75 % больных не было информировано о факторах риска и необходимых действиях по предупреждению язв [28].

Другими исследованиями было показано, что АНК в связи трофическими язвами проводятся в 3 раза чаще у лиц, не прошедших обучение [28].

Одиноким пациентам несвоевременно обращаются за медицинской помощью, и период их реабилитации протекает достаточно сложно [6].

Дифференциальная диагностика различных форм синдрома диабетической стопы.

Lawrence [6] подробно описал различные проявления трофических поражений нижних конечностей у больных СД.

Каждый тип язв имеет характерные особенности. Так, нейропатические язвы чаще локализуются в области проекции головок метатарзальных костей, апикальной поверхности пальцев стоп, дорзальной поверхности проекции межфаланговых суставов и в области пяточной кости [4, 5, 6, 8, 28]. Эти язвы безболезненны при хирургической обработке, имеют длительный (месяцы, годы) анамнез, они глубокие, с участками гиперкератоза по краям, при этом воспалительный процесс ограничен, и на дне язвы отмечаются относительно здоровые грануляции (типа «малинового желе») [28].

В отличие от нейропатических, ишемические язвы очень болезненны при обработке, имеют неровные края без участков гиперкератоза и характеризуются наличием сухих некрозов [6, 28].

Нейроишемическая язва по клиническим проявлениям похожа на ишемическую и отличается от нее лишь тем, что она менее болезненна при обработке, имеет длительный анамнез и, как правило, локализуется на маргинальных участках стопы (латеральная и медиальная лодыжки, латеральный край 1-го и 5-го плюснефаланговых сочленений) [3, 4, 6].

Для успешного лечения СДС необходим дифференцированный подход к терапии язвенных дефектов стоп у больных СД, для чего клиницисты проводят целый ряд исследований.

К непосредственной оценке трофического поражения относятся: визуальная оценка состояния стоп, определение глубины язвы, наличия и степени распространенности воспалительного процесса, проведение бактериологического исследования.

Определение состояния периферической иннервации.

Учитывая тот факт, что диабетическая нейропатия является одним из патогенетических факторов развития трофических поражений нижних конечностей у больных СД, необходимо в первую очередь оценивается состояние периферической иннервации.

Клиническая оценка периферической иннервации включает, прежде всего, осмотр, и проведение необходимых диагностических тестов.

По наблюдениям различных исследователей [5, 6, 20] для вегетативной нейропатии характерна гиперемизированная, теплая стопа с нарушенным потоотделением (в начальных стадиях повышенным, в последующих сниженным — сухость кожи, трещины), отеком голени и стоп. Признаки моторной нейропатии — характерные деформации стоп (по типу «когтистой» лапы, «молоткообразные пальцы и т.д.).

Признаки ишемии — сухая блестящая кожа бледной или цианотичной окраски, выпадение волос, утолщение ногтей, часто с их грибковым поражением, атрофия подкожно-жировой клетчатки.

Ранее для оценки состояния стоп у больных СД неврологические исследования широко не применялись. В последнее время для диагностики нарушений периферической иннервации проводили ряд диагностических тестов.

Наиболее широко применяемой методикой было определение порога вибрационной чувствительности с помощью градуированного камертона или биотезиометра [6, 28].

Некоторые клиницисты отмечали удобство использования набора монофиламентов Семмес-Вайнштейна, с помощью которых определяли степень нарушения восприятия кожей давления с силой в 1, 10 и 75 г/см². По информативности и чувствительности данный тест не только не уступал, но и превосходил биотезиометрию [6].

Важным моментом в оценке состояния периферических нервов являлось определение болевой и температурной чувствительности, а также оценка рефлексов [2, 8].

Наиболее чувствительным и информативным методом диагностики нарушений иннервации нижних конечностей была признана электромиография, позволяющая выявить самые ранние проявления полинейропатии. Так, снижение скорости проведения импульса по нервному волокну отмечалось у 12–25 % лиц, страдающих сахарным диабетом от 1 до 3 лет [8]. Однако, несмотря на высокую информативность, электромиография пока не нашла широкого применения в практике, что связано с ее трудоемкостью и высокой стоимостью.

В настоящее время для комплексной оценки степени сенсомоторной нейропатии разработано несколько шкал. Наиболее широко используют Neuropathy Symptomatic Score и Neuropathy Disability Score, которые предложены группой Neurodiab при Европейской ассоциации изучения сахарного диабета. Первая шкала предполагала оценку болевого синдрома, характерного для диабетической сенсомоторной нейропатии по баллам (максимальное число баллов — 9). Вторая шкала предусматривала определение степени нарушения болевой, температурной и вибрационной видов чувствительности с максимальной оценкой в 10 баллов [2, 6, 27]. Таким образом, показатели неврологических тестов широко используются для определения групп повышенного риска данного осложнения СД. Некоторые авторы (Marriman L., 1996; Дедов И. И. 1998) указывают на возможность использования оценки неврологического статуса для дифференциальной диагностики различных видов трофических поражений нижних конечностей. Так, например, Дедов И. И. (1998) представляет данные об отличиях в показателях вибрационной чувствительности у пациентов с нейропатическими

ми и нейроишемическими язвами стоп. Следовательно, оценка показателей неврологических тестов может быть использована для дифференциальной диагностики различных видов трофических поражений стоп у больных СД. Проведенные нами исследования установили, что у пациентов с нейропатическими и нейроишемическими трофическими язвами нижних конечностей показатели неврологических тестов (виброметрии, тактильной, дискриминационной, болевой и температурной чувствительности, а также состояние сухожильных рефлексов) не отличались [4]. Так, например, показатели виброметрии у пациентов с нейропатическими и нейроишемическими язвами составляли соответственно $1,9 \pm 0,3$ и $1,9 \pm 0,4$ усл. ед. ($p > 0,05$), а оценка степени тяжести диабетической полинейропатии по шкале M. Young составила соответственно $7,1 \pm 0,5$ и $6,8 \pm 0,6$ баллов ($p > 0,05$) [1].

По данным L. Vileikyte (1997) почти у 50 % больных с трофическими поражениями нижних конечностей после заживления последних на протяжении последующих 12 месяцев возникают рецидивы. Это может быть связано с прогрессирующим нарушением иннервации нижних конечностей, на фоне которого происходит формирование язвенных поражений. По данным различных исследований [4], у больных сахарным диабетом как I так и II типа с рецидивирующими язвами нижних конечностей отмечается более выраженное поражение вибрационной, температурной и тактильной видов чувствительности по сравнению с группой пациентов, у которых указанное осложнение (СДС) зарегистрировано впервые.

Клиническое исследование состояния периферического кровообращения в области нижних конечностей

включает осмотр, пальпацию артерий и проведение инструментального исследования. Осмотр проводят вначале в вертикальном, а затем в горизонтальном положении больного. При этом отмечают цвет кожи, состояние волосяного покрова, ногтевых пластинок, наличие или отсутствие отека тканей и т.д.

Для оценки состояния периферического кровообращения в голенях и стопах используют различные инструментальные методы. Наиболее распространенной и доступной является методика реовазографии, которая позволяет выявить поражения сосудов функционального и органического характера. Тем не менее, данный метод является малоинформативным и устаревшим. По данным И. И. Дедова и соавторов [8], у больных как с нейропатической, так и со смешанной формой СДС регистрируется спастикоатонический тип реовазограмм, что не позволяет диагностировать начальные стадии окклюзии артерий стоп. Использование нитроглицеринового теста на фоне пареза капилляров, вызванного вегетативной нейропатией, не позволяет правильно оценить проходимость магистральных артерий конечностей [9, 10].

В течение ряда лет для оценки кровоснабжения конечностей довольно широко применяли метод термографии [10], основанный на том, что расстройство кровообращения характеризуется изменением температуры кожи конечностей, а, следовательно, изменением инфракрасного излучения, степень которого можно зарегистрировать с помощью тепловизора. Для больных с нейропатической и смешанной формами СДС характерен «ампутационный» тип термограмм, что связано со снижением температуры дистальных отделов конечностей на фоне нейропатии [9, 10].



Ліцензія АВ № 447607 від 12.02.2009 р. Свідоцтво про атестацію № ПТ-0275/06 від 28.07.2006 р.

СПЕЦІАЛЬНІ ПРОПОЗИЦІЇ ВІД МЛ «ДІЛА» ДЛЯ ЕНДОКРИНОЛОГІВ:

КОМПЛЕКСНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ «ДІАГНОСТИКА ОЖИРІННЯ»
 С – пептид, Індекс НОМА (глюкоза венозна натщесерце, Інсулін, Індекс = Глюкоза x Інсулін /22,5), Тиреотропний гормон, Лептин **-23%**
на комплекс*

КОМПЛЕКСНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ «ДІАГНОСТИКА ГІПЕРТИРЕОЗУ»
 Тиреотропний гормон, Трийодтиронін вільний, Тироксин вільний, Антитіла до рецепторів тиреотропного гормону, Антитіла до тиреопероксидази **-19%**
на комплекс*

КОМПЛЕКСНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ «КОНТРОЛЬ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ДИФУЗНОГО ТОКСИЧНОГО ЗОБУ»
 Тиреотропний гормон, Трийодтиронін вільний, Тироксин вільний, Загальний аналіз крові **-29%**
на комплекс*

ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИЙ МОНІТОРИНГ РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ
 Тиреотропний гормон, Тироксин вільний, Тиреоглобулін, Антитіла до тиреоглобуліну **-20%**
на комплекс*

КОМПЛЕКСНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ «ОЦІНКА ІНСУЛІНОЗАЛЕЖНОСТІ»
 С – пептид, Індекс НОМА (глюкоза венозна натщесерце, Інсулін, Індекс = Глюкоза x Інсулін /22,5), Глікозилований гемоглобін, Глутамінокисла декарбоксилаза АТ/GADA **-27%**
на комплекс*

КОМПЛЕКСНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ «ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ»
 Лютеїнізуючий гормон, фолікулостимулюючий гормон, естрадіол, тиреотропний гормон, тироксин вільний, антиміюлерів гормон (AMH), холестерин. **-25%**
на комплекс*

КОМПЛЕКСНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ «ДІАГНОСТИКА КЛІМАКТЕРИЧНИХ СТАНІВ»
 ЛГ, ФСГ, естрадіол, ТТГ, антиміюлерів гормон, глікозилований гемоглобін, ХС, ХЛВЩ, ХЛНЩ, прогестерон (21-день) **-23%**
на комплекс*

*знижка є дійсною тільки за умови замовлення цього комплексу. Знижка не розповсюджується на окремі дослідження, що входять до складу комплексу.

Україна, м. Київ, 01103, вул. проф. Підвисоцького, 6а
Консультативна служба для лікарів: (044) 331 21 31, інформаційна служба: (044) 531 94 91
www.dila.com.ua



В последнее время ведущее место в ранней диагностике и последующем динамическом наблюдении за состоянием периферического кровотока у больных с СДС занимает метод ультразвуковой доплерометрии, который заключается в определении величины лодыжечно-брахиального индекса с помощью тонометра и аппарата доплер. Индекс рассчитывается как соотношение между систолическим давлением в плечевой артерии и артерии тыла стопы. В норме этот показатель равен 1. Для облитерирующих заболеваний артерий характерно снижение индекса менее 1. Уменьшение лодыжечно-брахиального индекса до 0,5 расценивается как критическая ишемия, требующая вмешательства сосудистого хирурга [4-6, 20]. В литературе нет четких указаний на то, какие значения ЛБИ позволяют поставить диагноз нейропатического или нейроишемического язвенного дефекта. Следует отметить, что 5–10 % больных СД страдают кальцинозом интимы артерий эластичного типа, что при проведении ультразвуковой доплерометрии дает ложно завышенные величины ЛБИ. В связи с этим была разработана проба с нагрузкой (ишемическая проба), с помощью которой удается определить степень нарушения кровотока по магистральным артериям нижних конечностей. Тем не менее, ультразвуковая доплерометрия не позволяет оценить состояние микроциркуляторного русла. Радионуклидная ангиография является методом, который позволяет проанализировать состояние гемодинамики на различных уровнях. Основными показателями данного метода являются время полного кровотока (ВПК), отражающий артериальный кровоток в конечности в целом, время быстрого кровотока (ВБК) – отражает состояние артериального кровотока по сосудам крупного калибра, время медленного кровотока (ВМК) – показатель кровообращения в сосудах среднего и малого калибра и венозный отток (ВО) – отражает состояние оттока по венам (рис. 1).

Увеличение ВМК до $17,4 \pm 1,7$ секунд и ВПК до $28,0 \pm 2,2$ секунд характерно для нейроишемических язвенных поражений нижних конечностей [4].

Для оценки состояния микроциркуляторного русла используют лазерную флоуметрию, позволяющую определить интенсивность движения крови по системе капилляров вне зависимости от их тонуса [8]. Наиболее информативным методом, позволяющим оценить жизнеспособность тканей, является определение транскутанного напряжения кислорода ($TcPO_2$) [2, 16]. Считается, что при значении $TcPO_2 < 30$ мм рт.ст. риск развития трофических поражений нижних конечностей высок, а при значении 20 мм рт.ст. заживление раны маловероятно [2].

Наиболее достоверным методом диагностики артериальной окклюзии является ангиография [8, 16]. Ангиографию у больных СД производят по методике S. Seldinger [16], что позволяет наиболее информативно судить о характере магистрального и коллатерального кровотока при облитерирующем атеросклерозе у больных СД. Еще в 1984 году был внедрен новый метод исследования сосудов – цифровая субтракционная ангиография, основанная на усилении контрастирования сосудов и вычитании фона реального изображения с помощью компьютерной обработки.

В последнее время с целью исследования гемодинамики в области нижних конечностей используют дуплекс-ультразвуковую диагностику, которая объединяет принцип работы доплера и ультразвукового обследования, что позволяет получить информацию о состоянии кровообращения в нижних конечностях и выявить место окклюзии [2, 3, 7, 20]. Данный метод имеет преимущества по сравнению с ангиографией, так как является неинвазивным и безопасным в плане развития осложнений (острая почечная недостаточность и аллергическая реакция на введение рентгеноконтрастного вещества) [16].

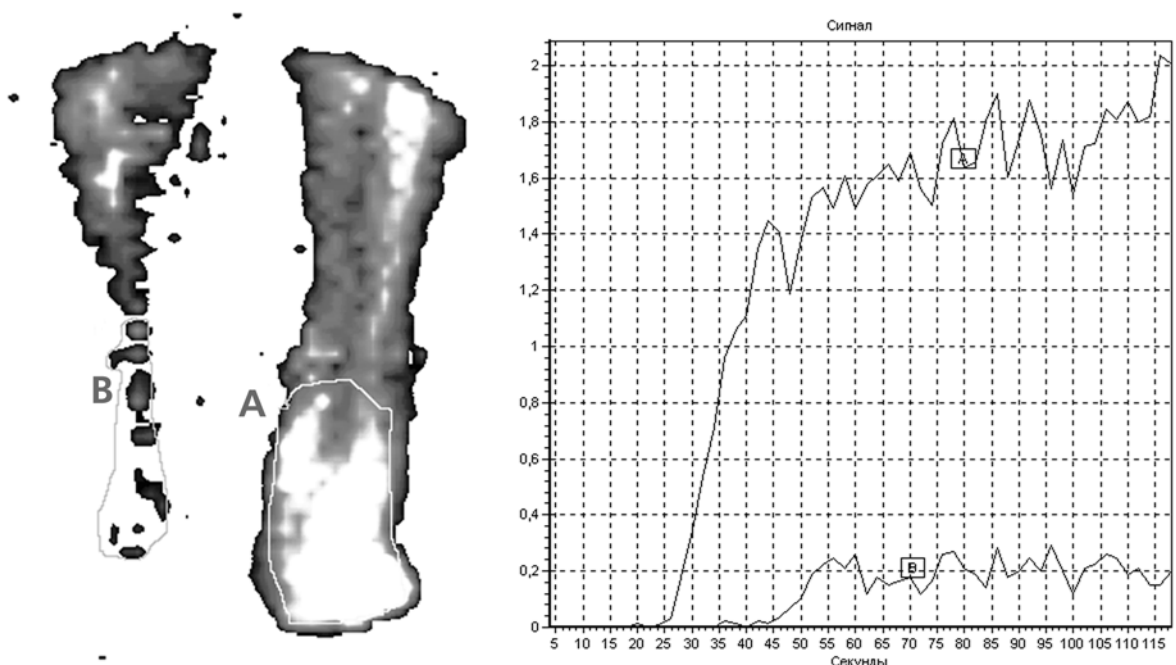


Рис. 1. Показатели радионуклидной ангиографии у больного СД II типа с нейроишемической язвой правой стопы. Пациент: Г. Дата рождения: 1951. Дата исследования: 24-10-01. Номер исследования: НК87. Изотоп: Тс. Доза: 600 МБк

В последнее время в клинической практике используются радионуклидные методы диагностики состояния гемодинамики в области нижних конечностей, не нашедшие до сих пор применения в диабетологии.

Известны работы, посвященные радионуклидной диагностике проницаемости сосудов, магистрального, мышечного и тканевого кровотока с помощью ^{133}Xe -на, альбумина и йодида натрия (^{131}I) у больных с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей [8], диабетическими ангиопатиями [16], позволяющими определить наличие очагов воспаления.

Определение состояния костных структур.

Наиболее распространенным методом оценки состояния костных структур является рентгенографическое исследование. Характерные рентгенологические признаки остеомиелита: остеопороз, деструкция, остеолит кости, секвестрация, деформация и дезинтеграция суставов [2, 8]. Однако отсутствие рентгенологических признаков остеомиелита еще не исключает данный диагноз. Некоторые исследователи считают, что если при обследовании дна язвы с помощью зонда можно пропальпировать костные структуры, то можно ставить диагноз остеомиелита [28].

Рентгенологическое исследование позволяет выявить изменения на выраженных стадиях. С целью диагностики состояния костных структур в клинической практике использовали сканирование $\text{Tc}^{99\text{m}}$. При развитии остеоартропатии уже на ранних стадиях отмечалось повышенное поглощение $\text{Tc}^{99\text{m}}$ в связи с увеличенным кровотоком. Такое сканирование является очень чувствительным методом, однако неспецифичным, так как повышенное накопление препарата фиксируется также при инфицировании и других воспалительных процессах. Наиболее чувствительными были методы магнитного резонанса и компьютерной томографии, которые позволяли четко выявить деструкцию костей.

Кроме вышеперечисленных методик одним из наиболее информативных методов, позволяющих определить состояние костных структур, является денситометрия, с помощью которой можно установить наличие остеопороза, остеоартропатии Шарко.

Современные подходы к лечению синдрома диабетической стопы.

Успех лечения трофических поражений нижних конечностей при СД зависит от следующих факторов: контроля воспалительного процесса, разгрузки пораженной конечности, а также от степени нарушения гемодинамики последней и адекватного местного лечения [3, 4, 6, 23, 28].

До недавнего времени считалось, что основной причиной возникновения трофических поражений нижних конечностей являются диабетические ангиопатии. Данная точка зрения ложилась в основу консервативной терапии этого вида осложнения сахарного диабета. И по сей день пациентам с нейропатическими видами трофических расстройств нижних конечностей назначают реополиглюкин, трентал и другие медикаментозные средства, направленные на коррекцию гемореологических расстройств у больных сахарным диабетом [16]. Тем не менее, у пациентов с нейропатическими язвами применение вышеуказанных препаратов нецелесообразно в связи с аутосимпатектомией. Также в литературе сообщается о необходимости применения гепарина, в то время как назначение данного препарата должно быть строго дифференцированным.

В настоящее время на смену гепарину приходят тиенопиридины (тиклопидин), гликозаминогликаны («гепариноиды» — сулодексид) [2, 18, 20]. Проведенное в Италии в 2001 году пилотное исследование (Koblik et. al.) продемонстрировало, что в группе пациентов, принимавших сулодексид заживление язвенного дефекта проходило более интенсивно, по сравнению с группой традиционной терапии [28]. Хорошо зарекомендовал себя депротеинизированный гемодериват крови телят, антигипоксикант и антиоксидант Актовегин в дозе 2000 мг в/в капельно на протяжении 20 дней с последующим приемом препарата в таблетированном виде на протяжении 140 дней. По некоторым данным применение актовегина в комплексной терапии смешанных трофических поражений нижних конечностей при СД увеличивало показатели транскутанной оксиметрии [26]. Кроме того, по данным последнего многоцентрового рандомизированного исследования Актовегин может быть рекомендован в качестве препарата патогенетической терапии диабетической полинейропатии.

Имеются данные об успешном применении в комплексном лечении трофических поражений нижних конечностей адекватных доз лучевой терапии [20], магнитолазерной терапии [10] и плазмоэритросорбции [9], микровазальной резонансной терапии. Многообещающие результаты продемонстрировало исследование, проведенное в 2000 году Heing et.al. по сравнительному анализу эффективности гипербарической оксигенации с давлением от 1.004 до 1.013 атм. по сравнению с традиционным лечением больных сахарным диабетом и трофическими язвами нижних конечностей. В основной группе эффективность лечения составила 90 % за 2-16 недель по сравнению с группой контроля, где указанные показатели составили 22 % за 7 месяцев [28].

Вследствие утраты болевой чувствительности пациенты не сразу могут заметить, что у них на стопе образовалась язва. Поэтому повреждение инфицируется и на момент обращения к врачу часто представляет собой глубокий дефект с распространенным воспалительным процессом (флегмона, остеомиелит) [17, 20]. Наличие инфекционного процесса, а также его распространение являются угрожающим состоянием и причиной АНК в 25–50 % случаев [6].

Рекомендуется назначать антибиотики с учетом бактериологических исследований; в случае недоступности этого метода оправдано эмпирическое применение антибиотиков широкого спектра действия (бета-лактамы, хинолоны, цефалоспорины второго поколения), при наличии анаэробной инфекции — метронидазола и клиндамицина [6, 17]. Известно, что при диабете возбудители инфекционного процесса представляют собой полимикробную флору [6, 8, 17, 20, 28]. Возбудителями поверхностных поражений чаще являются грамположительные кокки (золотистый стафилококк или эпидермальный стрептококк). При глубоких поражениях и наличии ишемии наряду с грамположительными кокками высеваются анаэробы и грамотрицательные бактерии [17]. Адекватная и своевременная антибиотикотерапия обеспечивает успех лечения. Клинический эффект проводимой терапии оценивают через 3–4 дня. В последнее время преимущество отдается антибиотикам, которые имеют высокую биодоступность (офлоксацин, ципрофлоксацин), так как при диабете нарушается проницаемость сосудистой стенки [6, 8, 17, 20, 22].

Немаловажно лечение диабетической нейропатии. С целью купирования болевого синдрома назначают антидепрессанты, антиконвульсанты [2]. Опубликованы



результаты, свидетельствующие об эффективности местного применения препарата капсаицин (экстракт красного перца) для уменьшения болевого синдрома у больных с диабетической нейропатией (Capsaicin Study Group, 1992). Однако побочные эффекты (эритема, дерматиты) ограничивают применение капсаицина. Все вышеперечисленные препараты являются средствами симптоматического лечения, а не патогенетического лечения. Широкое применение нашли препараты α -липоевой кислоты, особенно ее меглюминовая соль, как наиболее безопасная, (тиогамма, диалипон), механизм действия которых заключается в уменьшении оксидативного стресса, увеличении эндогенного антиоксидантного потенциала, уменьшении перекисного окисления в периферических нервах, улучшении эндоневрального кровотока, что приводит к увеличению скорости нервного проведения [2, 6]. α -липоевая кислота действует как коэнзим, способствующий превращению пирувата в ацетил CoA и, таким образом, ингибирует глюконеогенез, активирует митохондриальные ферменты, которые участвуют в метаболизме глюкозы, снижает кетогенез [26]. Антиоксидантное действие препаратов α -липоевой кислоты реализуется путем прямой инaktivации свободных радикалов, а также путем восстановления эндогенных радикалов антиоксидантной системы (витамин E, витамин C, глутатион, липоевая кислота и т.д.) [26]. Известно, что оксидативный стресс является одним из патогенетических факторов диабетической нейропатии [26]. Продукция свободных радикалов возрастает в условиях неэнзиматического гликозилирования белков. Вероятно, конечные продукты неэнзиматического гликозилирования (AGE) и нарушение эндоневральной перфузии связаны между собой [26]. Гликозилирование белков эндотелиального матрикса приводит к изменению кровотока в мелких сосудах. В свою очередь, нарушение эндоневральной циркуляции способствует повышенному продуцированию свободных радикалов [2]. Применение α -липоевой кислоты в данном случае позволяет снизить продукцию AGE, улучшить эндоневральную циркуляцию, компенсировать недостаток глутатиона в нервных волокнах и тем самым улучшить проводимость импульсов по нервным волокнам [2].

В последнее время препараты α -липоевой кислоты стали применять в комплексной терапии СДС [6, 19].

Следует подчеркнуть, что при лечении нейропатической формы СДС важным является проведение разгрузки пораженной конечности (гипсовая лонгета, костыли, кресло-каталка). Отсутствие разгрузки делает лечение язвенного дефекта неэффективным [23, 28].

При лечении нейро-ишемических поражений, рекомендовалось воздействовать на сердечно-сосудистые факторы риска, прежде всего курение, нормализовать гликемические показатели, липидный спектр крови и массу тела [2, 3, 8].

Некоторые авторы считают, что сочетание дозированной физической активности с такими препаратами, как актовегин, достоверно увеличивает дистанцию ходьбы [12]. Эти препараты не обладают сосудорасширяющим и ангиопротекторным действием, но активируют обмен веществ в тканях; повышают синтез АТФ, потребление кислорода клетками, особенно в условиях гипоксии; ускоряют регенерацию поврежденных клеток и тканей; стимулируют ангиогенез [12]. По последним данным актовегин показал себя и как препарат, уменьшающий неврологический дефицит, а следовательно может быть рекомендован для патогенетической терапии диабетической полинейропатии.

При ЛБИ < 0,5 или ТсрО₂ < 30 мм Нг, консервативная терапия язвенных дефектов неэффективна. В этих случаях необходимо направлять пациента в отделение сосудистой хирургии.

Для улучшения кровоснабжения стопы клиницисты [8] используют шунтирование или ангиопластику, с лечением гнойно-некротического очага. Наиболее эффективным оперативным вмешательством является дистальная реконструкция (шунтирование артерий лодыжки или тыла стопы), которая необходима в 25 % случаев у больных сахарным диабетом [8]. Распространенная ранее поясничная симпатэктомия признана устаревшей [8]. В западных клиниках широкое применение нашло эндоваскулярное стентирование. Использование этого метода позволяет избежать постоперационной реокклюзии сосудов, которое возникает в 50 % случаев на протяжении одного года после проведенной операции.

В настоящее время при выборе медикаментозных средств для лечения трофических поражений нижних конечностей все большее внимание привлекает препарат системной энзимотерапии (СЭТ) «Вобензим», способный снижать активность воспалительных процессов путем уменьшения инфильтрации плазматическими белками интерстиция и увеличения элиминации белкового детрита и депозитов фибрина в зоне воспаления. Это, в свою очередь, обеспечивает восстановление микроциркуляции, утилизации продуктов воспаления, а также улучшению снабжения тканей кислородом [4, 11, 15]. Поступая в кровь, входящие в состав препарата ферменты связываются в основном с двумя ингибиторами: $\alpha 2$ макроглобулином ($\alpha 2M$) и $\alpha 1$ -ингибитором протеиназ ($\alpha 1IP$). Существенно, что последний полностью и необратимо инактивирует протеолитические ферменты, а $\alpha 2M$ лишь ограничивает их способность действовать на большинство высокомолекулярных субстратов [15]. Комплексы $\alpha 2M$ -протеиназы поступают в общий кровоток ко всем органам и клеткам, имеющим на своей мембране рецептор к активированному $\alpha 2M$ (легкие, печень), что может приводить к изменению их метаболизма. Например, увеличением антитоксической функции печени или усилением барьерной функции аэрогематического барьера, активацией неспецифической резистентности этих органов и как следствие – всего организма за счет интенсивности фагоцитоза, продукции супероксиданион радикала мононуклеарами, антимикробной защиты в целом.

Не связавшиеся с легочными и печеночными рецепторами комплексы $\alpha 2M$ – протеиназа продолжают свой путь, поступая с общим кровотоком ко всем органам и прежде всего к клеткам, имеющим на своей поверхности рецептор к активированному $\alpha 2M$. Это макрофаги, клетки системы мононуклеарных фагоцитов (СМФ): макрофаги селезенки, костного мозга, гистиоциты соединительной ткани, кожи, клетки Купфера, остеокласты, клетки микроглии в нервной системе и т.д.

Активация СМФ многое может объяснить в механизмах СЭТ, причем этот метод может оказаться уникальным в своем роде, так как на сегодняшний день другие возможности физиологического воздействия на СМФ не найдены. Образование комплексов $\alpha 2M$ -протеиназы стимулирует пролиферацию клеток соединительной ткани, что обеспечивает заживление с прекращением вторичной альтерации [15]. Поэтому ферменты, поступающие перорально, опосредуют свое действие через рецепторы к $\alpha 2M$, активизируя таким образом СМФ, которые, как известно, играют важнейшую регуляторную роль при воспалении. Энзимы воздействуют на каузальные факто-

ры острого воспалительного процесса (простагландин, брадикинин, калликреин) и тем самым оказывают вторичное анальгезирующее воздействие [15]. Рутин, входящий в состав препарата, улучшает проницаемость сосудистой стенки, уменьшая отек [15]. Анализ клинической эффективности препарата системной энзимотерапии «Вобензим» показал, что использование последнего в схеме лечения нейропатических и нейроишемических трофических поражений нижних конечностей на протяжении 1,5 месяцев позволяет в 1,5 раза сократить сроки заживления язвенных дефектов [4]. Вышесказанное делает целесообразным использование препаратов СЭТ в комплексной терапии трофических язв нижних конечностей у больных СД.

Методы специализированной обработки трофических поражений

Обработка трофических язв заключается в механическом удалении участков гиперкератоза, некротизированных тканей, а также костных секвестров, а при необходимости в удалении гипергрануляций.

В плане местного лечения в первой фазе воспалительного процесса (альтерации) для обработки раны используют антисептические растворы (1 % раствор диоксида, эктерицид, хлоргексидин, диоксизоль и др.). Меняют повязки два раза в сутки [4, 6, 13].

В Великобритании широко используют окклюзионные повязки, которые поддерживают влажную среду в ране. Такие повязки очень удобны, так как их можно менять каждые 3–5 дней (в зависимости от интенсивности экссудации) [31, 33]. В отечественной хирургии для очистки дна раны от некротизированных тканей применяют ферменты (трипсин, ируксол). Английские специалисты считают, что ферментные препараты могут вызвать некрозы [28]. В клинике Института эндокринологии образование некротических очагов после применения указанных препаратов не было зарегистрировано.

В фазе пролиферации используют коллагеновые материалы со стимулирующими репарацию добавками [28].

Процессы репарации у больных СД длительны. Зачастую язва с относительно здоровыми грануляциями не заживает в течение нескольких месяцев. Поэтому в последнее время с помощью генной инженерии были разработаны повязки Apligraf и Dermagraft, которые содержат протеины кожного матрикса и цитокины кожи человека. У 56 % больных, принимавших участие в клинических испытаниях таких материалов за 12 недель отмечалось 100 %-ное заживление язвы. При этом использование традиционных методов было успешным лишь в 39 % случаев [28].

Лечение больных СД с СДС — достаточно длительный процесс, требующий организации амбулаторной помощи в специализированных центрах до полного заживления дефекта. В связи с этим актуальным является вопрос о расширении сети специализированных кабинетов, оснащенных специальным оборудованием и подготовленным персоналом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Кремская В. М. Микроангиопатия — одно из сосудистых осложнений сахарного диабета // *Consilium medicum*, 2000 — Т.2, №5.
2. Балаболкин М. И., Чернышева Т. Е., Трусов В. В., Гурьева И. В. Диабетическая нейропатия. Учебно-методическое пособие. — М., 2003.

3. Бегма А. Н., Бегма И. В., Демин Д. И., Поташев Д. А., Гурьева И. В. Земляной А. Б. Оптимизация лечения нейрон-ишемической формы синдрома диабетической стопы // *Здравоохранение Урала*, 2003. — №9.

4. Болгарська С. В. Диференційно-діагностичні особливості та підхід до лікування трофічних виразок нижніх кінцівок у хворих на цукровий діабет: Автореф. Дис... канд.мед.наук: 14.01.14. / Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка АМН України. — К., 2004. — 17 с.

5. Гурьева И. В. Профилактика, лечение, медико-социальная реабилитация и организация междисциплинарной помощи больным с синдромом диабетической стопы: Дис...д-ра мед.наук. — М., 2001.

6. Гурьева И. В., Кузина И. В., Воронин А. В., Комелягина Е. Ю., Мамонтова Е.Ю. Синдром диабетической стопы. Методические рекомендации — М., 2000. — 40 с.

7. Дибиров М. Д., Черкезов Д. И.,

8. Дедов И. И., Шестакова М. В. Сахарный диабет. — М.: Медицина, 2003. — 143 с.

9. Ефимов А. С., Скробонская Н. А. Клиническая диабетология. — К.: Здоров'я, 1998. — 320 с.

10. Зубкова С. Т. Особенности нарушений регионарной гемодинамики, кислородообеспечения тканей и пути их коррекции у больных с диабетическими ангиопатиями нижних конечностей: Дис. д-ра.мед.наук: 14.01.14. — К., 1989. — 335 с.

11. Корпан М. И., Чекман И. С., Фіалка В. Клініко-фармакологічні аспекти системної ензимотерапії // II Національний Конгрес ревматологів України: Матеріали наукових праць. — К., 1997. — 132 с.

12. Кремская В. М., Гурьева И. В. Возможность применения Актовегина при поздних осложнениях сахарного диабета // *РМЖ*. — 2006.

13. Левенец В. Н. «Диоксизоль-Дарница»: досвід застосування в хірургічній практиці // *Хирургия*, 2001. — №4. — С. 5.

14. Международное Соглашение по диабетической стопе. — 2000.

15. Ноуза К., Масиновски З., Мухова Р. Системная энзимотерапия: исследования и клиническая практика. — Мюнхен — Прага: Мед. О-во по изучению энзимов, 1994. — С. 7-9.

16. Покровский А. В., Дан В. Н., Чупин А. В., Харазов А. Ф. Вазопростан (простагландин Е1) в комплексном лечении больных с ишемической диабетической стопой // *Ангиология и сосудистая хирургия*, 2000. — Т. 6. — №2. — С. 19–26.

17. Савран Е. В., Скибун В. Н. Антибактериальная терапия язвенно-некротических поражений стоп у больных сахарным диабетом. Применение Далацина Ц. // *Український медичний часопис*, 2001. — №6 (26). — С. 58–61.

18. Светухин А. М., Баркаган З. С. Сулодексид. Механизмы действия и опыт клинического применения. — М.: Си Эс Си ЛТД, 2000. — 124 с.

19. Скибун В. М. Патогенетичні аспекти терапії нейропатичної форми діабетичної стопи: Автореф. Дис... канд.мед.наук: 14.01.14./Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка АМН України. — К., 2003. — 17 с.

20. Токмакова А. Ю. Эффективность различных методов консервативной терапии у больных с синдромом



диабетической стопы: Автореф. дис... канд. мед. наук. 14.00.14. — М., 1992. — 25 с.

21. Тронько Н. Д. Современные проблемы диабетологии // Журнал АМНУ, 2000. — Т. 6, №3. — С. 460–471.

22. Armstrong D G, Nguyen H C (2000) Improvement in healing with aggressive edema reduction after debridement of foot infection in persons with diabetes. Arch Surg 135: 1405-1409.

23. Armstrong D G, Nguyen, H C, Lavery L A, van Schie C H M, Boulton A J M, Harkless L B (2001) Off-loading the diabetic foot wound. A randomized clinical trial. Diabetes Care, 24: P. 1019-1022.

24. Boulton A.J.M. The diabetic foot: from art to science. The 18th Camillo Golgi lecture // Diabetologia, 2004. — V.47 (8)/ — P. 1343-1353

25. Edmonds M.E. Ulcer research classification consensus meeting // The diabetic Foot, 2002. — V.5. — P.12-14.

26. Gurieva I.V., Komelyagina E.U., Kuzina I.V. Effects of short course treatment with antioxidant α -lipoic acid in diabetic foot and diabetic foot risk group patients // Joint Meeting of Neurodiab and Diabetic Foot Study Group of the EASD, 2000. — P. 23.

27. Young M., Breddy J.L., Veves A., Boulton A.J. The prediction of diabetic neuropathic foot ulceration using vibration perception thresholds // Diabetes Care, 1994. — V. 17, No. 6. — P. 557-560.

28. Clinical Guidelines for Type 2 Diabetes

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПАТОГЕНЕЗ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ (НАЖХП) ТА ЗАСТОСУВАННЯ БІГУАНІДІВ ХВОРИМ НА ЖХП

Ефімов А. С., Михальчук Л. М.

На початку ХХІ ст. особливої актуальності у медицині набула проблема діагностики та лікування НАЖХП, яка причинно-наслідково пов'язана з ожирінням, цукровим діабетом (ЦД) II-го типу, інсулінорезистентністю (ІР), гіперліпідемією та атеросклерозом. НАЖХП — це клініко-патологічний синдромокомплекс, який включає стеатоз печінки (накопичення триацилгліцеролів у печінці більше 5 % її маси), стеатогепатит (запальна інфільтрація печінки на тлі жирової дистрофії гепатоцитів) та фіброз, які можуть прогресувати до стеатогенного цирозу печінки (ЦП) [19].

Тривала гіперглікемія, ІР, декомпенсація діабету, адинамія, ожиріння призводять до ураження гепатобіліарної системи із порушенням функціонального стану паренхіматозних клітин, жовчоутворювальної функції, що супроводжується розвитком неалкогольного стеатогепатиту [17].

Однією з причин смертності, пов'язаної з ЦД II, є захворювання печінки. В популяційному дослідженні Verona Diabetes Studi [46] цироз печінки був четвертим серед летальних випадків ЦД (4,4 % від усієї кількості смертей). В США ЦД як I-го, так і II-го типів є найчастішою причиною захворювань печінки. В розвинених країнах криптогенний цироз, серед причин якого ЦД, став третім провідним показником до трансплантації печінки [45].

Розвиток ЦД негативно впливає на стан печінки, порушуючи обмін білків, амінокислот, жирів та інших речовин в гепатоцитах, що в свою чергу призводить до розвитку хронічних захворювань печінки [27].

З точки зору біохімії накопичення жиру в цитоплазмі гепатоцитів відбувається тоді, коли швидкість утворення в печінці тригліцеридів перевищує швидкість їх утилізації (ліполіз тригліцеридів та окислення жирних кислот, включення тригліцеридів у пре- β -ліпопротеїди та їх секреція у кров'яне русло). Жирова інфільтрація виникає у разі декомпенсації ЦД, ожирінні, у разі дефіциту ліпотропних речовин, зумовлених екзокринною недостатністю підшлункової залози. Розповсюдженням порушенням жирового обміну із надлишковим розповсюдженням жиру та накопиченням їх у тканинах є кетоз — підвищене утворення

кетонів у результаті порушеного метаболізму та накопичення їх у тканинах у разі декомпенсації цукрового діабету II типу [17].

НАСГ (неалкогольний стеатогепатит) характеризують як поліетіологічний, дифузний запальний та дисметаболічний процес, який триває більше 6 міс і передбачає гістіолімфолейкоцитарну інфільтрацію печінкових часточок, гіперплазію перисинусоїдальних зірчастих клітин, жирову дистрофію гепатоцитів та фіброз із збереженням архітекtonіки печінки. [15]. Основними в патогенезі НАСГ при ЦД II типу є ІР та дисліпопротеїнемія. Інсулін активізує синтез вільних жирних кислот (ВЖК) та тригліцеридів, знижує швидкість β -окислення ВЖК у печінці, що призводить до відкладення там тригліцеридів та дає поштовх до розвитку ІР печінки та подальшого депонування жиру в печінці [4; 9; 10; 18].

В якості сучасної моделі патогенезу НАЖХП запропонована теорія «двох ударів» — першим ударом є розвиток жирової дистрофії печінки, другим — стеатогепатит. При ожирінні, особливо вісцеральному, збільшується поступлення в печінку ВЖК (вільних жирних кислот) і розвивається стеатоз печінки, що розглядається як «перший удар». В умовах ІР збільшується ліполіз в жировій тканині, надлишок ВЖК поступає в печінку. В результаті кількість жирних кислот в цитоплазмі гепатоцитів різко зростає, формується жирова дистрофія гепатоцитів. Одночасно чи опосередковано розвивається окисний стрес — «другий удар» з формуванням запальної реакції і розвитком стеатогепатиту [6].

В умовах ІР в кровоплин, а саме, в портальну вену, викидається значна кількість неетерифікованих жирних кислот (НЕЖК). По портальній вені надлишок НЕЖК найкоротшим шляхом поступає в печінку, де вони мають утилізуватися. Один шлях утилізації НЕЖК — їх трансформація в глюкозу шляхом глюконеогенезу. Інший шлях утилізації НЕЖК, що потрапляють в печінку, — синтез тригліцеридів.

Стеатоз печінки відображає дисбаланс між захопленням та синтезом жирних кислот печінкою, їх окисленням та виведенням. У пацієнтів з ЦД II типу спостерігається дисліпідемія, що характеризується підвищенням в плазмі рівня

тригліцеридів, зниженням холестерину ЛПВЩ (ліпопротеїдів високої щільності) і переважання малих субфракцій ЛПНЩ (ліпопротеїнів низької щільності). Центральною ланкою в патогенезі стеатозу печінки є ІР, що призводить до ліполізу, що сприяє підвищенню рівня циркулюючих ВЖК, які захоплюються печінкою в якості джерела енергії. Жирні кислоти «перевантажують» систему β -окислення в мітохондріях гепатоцитів, призводячи до накопичення жирних кислот в печінці [2; 40].

В патогенезі НАЖХП розглядають декілька факторів: в результаті порушення цілісності ліпідного шару мембран мітохондрій розвивається окисний стрес гепатоцитів, активно виробляються продукти ПОЛ (перекисного окислення ліпідів), потенціюється механізм апоптозу. Також відбувається активація зірчастих клітин, що відіграють головну роль в фіброгенезі, в результаті – формування фіброзу та цирозу. Епідеміологічно розрізняють первинну (метаболічну) та вторинну форми НАЖХП. Метаболічна форма асоціюється з ожирінням, ЦД II типу та гіперліпідемією, в зв'язку з чим стеатогепатоз в останній час розглядається в рамках метаболічного синдрому. Вторинна форма НАЖХП розвивається на фоні різних патологічних факторів. Це аліментарні порушення – переїдання, що призводить до ожиріння, голодування [41].

ІР м'язової та жирової тканин супроводжується гіперінсулініемією та збільшенням концентрації ВЖК в крові, що призводить до підвищеного утворення ТГ (тригліцеридів) у печінці. Якщо швидкість утворення ТГ печінкою перевищує швидкість їх включення в ЛПДНЩ (ліпопротеїди дуже низької щільності) з утворенням комплексу ЛПДНЩ – ТГ, розвивається жировий гепатоз. Саме гіперінсулініємія відповідальна за збільшення вмісту жирової тканини в печінці [7].

Парентеральне введення інсуліну під час тривалого перитонеального гемодіалізу пацієнтам із ЦД призводить до стеатозу та стеатогепатиту в субкапсулярних ділянках печінки. При супутньому ожирінні кількість жирних кислот вища не тільки у жировій тканині, але й у крові, крім того ці пацієнти є резистентними до інсуліну. Рівень інсуліну при ожирінні може бути нормальним або підвищеним. Інсулін пригнічує виведення ВЖК із печінки. Відповідно, підвищений рівень інсуліну сприяє накопиченню в печінці ВЖК, які хімічно дуже активні та пошкоджують біологічні мембрани. Накопичення ВЖК у гепатоцитах може призводити до набухання мітохондрій, підвищеної схильності до руйнування та посилення мембранної проникливості [17].

НАЖХП включає спектр захворювань печінки, починаючи від стеатозу (жирової інфільтрації печінки без запалення) до неалкогольного стеатогепатиту, що характеризується наявністю запалення, некрозу та фіброзу печінки на фоні переповнення гепатоцитів жиром. Частота НАЖХП при ЦД коливається від 34 до 74 % [45].

Морфологічно термін НАЖХП означає патологічний процес, при якому всередині цитоплазми і ендоплазматичного ретикулу гепатоциту накопичуються краплі жиру. Він включає стеатоз і жирову дегенерацію печінки. У випадку стеатозу печінки спостерігається накопичення жирових включень в гепатоциті (дрібно-, середньо-, та крупно-крапельний стеатоз), а у разі розриву мембран гепатоцитів відбувається злиття декількох жирових крапель з утворенням кіст. Жирова дегенерація печінки зустрічається значно рідше за стеатоз печінки та характеризується наявністю в цитоплазмі гепатоцита крапель жиру, що не зливаються, навколо яких є тонка мембрана, що дає можливість описати так звані «пінисті» гепатоцити. Якщо захворювання прогресує, розвивається стеатогепатит, який відрізняється від жирової інфільтрації печінки запальною інфільтрацією та фіброзом [14].

Патогенез НАЖХП тісно пов'язаний з синдромом ІР, внаслідок якого в печінці накопичуються тригліцериди і

формується жировий гепатоз – перший етап захворювання. В подальшому відбувається вивільнення із жирової тканини і синтез *de novo* в гепатоцитах ВЖК, що сприяють виникненню окисного стресу, що є другим «поштовхом» до захворювання і призводить до розвитку запально-деструктивних змін в печінці у вигляді стеатогепатиту [11].

ІР жирової тканини характеризується резистентністю до антиліпотичної дії інсуліну, що призводить до накопичення ВЖК та гліцерину, які виділяються в портальний кровоплин, поступають в печінку та стають джерелом формування атерогенних ЛПНЩ. Окрім того, ІР гепатоцитів знижує синтез глікогену та активізує глікогеноліз і глюконеогенез [13].

Якщо раніше НАСГ розглядався як доброякісний процес, то останніми дослідженнями встановлено, що дане захворювання призводить до розвитку цирозу печінки (ЦП) і в окремих випадках – до формування гепатоцелюлярної карциноми [43].

Ураження гепатобілярної системи може виникнути ще на доклінічних стадіях діабету і збільшуватися в міру прогресування захворювання. Особливістю уражень печінки при ЦД є слабка вираженість клінічних проявів, за відсутності виражених змін з боку біохімічних показників крові [14].

Центральною ланкою в формуванні стеатозу печінки є ІР, яка відіграє домінуючу роль в розвитку ЦД II типу. ІР призводить до ліполізу, що сприяє підвищенню рівня циркулюючих ВЖК. Останні захоплюються печінкою в якості джерела енергії. Жирні кислоти «перевантажують» систему β -окислення в мітохондріях гепатоцитів, призводячи до їх накопичення в печінці. Ряд досліджень передбачає, що НАЖХП є печінковим проявом синдрому ІР [34; 35; 38]. Згідно даних досліджень, що проводились на лабораторних тваринах, накопичення жиру в печінці призводить до інгібування передачі інсуліну в гепатоцити. Печінкова ІР може бути пов'язана з недостатністю інсулінстимульованого тирозин-фосфорильованого субстрату I та II рецепторів інсуліну, що викликає посилення глюконеогенезу. У людей відмічений чіткий взаємозв'язок між накопиченням жиру в печінці і загальною ІР в організмі. Стеатоз печінки корелює з ІР незалежно від маси вісцеральної жирової тканини, основного регулятора як печінкового стеатозу, так і ІР. При одному й тому ж ступені стеатозу печінки можуть спостерігатися хворі як з дуже високою, так і з мінімальною ІР, що дозволяє запідозрити наявність дисоціації між стеатозом печінки та ІР. Можливо, пояснення цього криється в ліпотоксичності [48]. Згідно висунутої теорії, ТГ є найменш токсичною формою, в якій надлишок ліпідів може зберігатися в ектопічних тканинах, принаймні деякий час, а асиміляція жирних кислот в ТГ, поруч з їхньою окислювальною деградацією, є способом захисту від ліпотоксичності. Однак при виснаженні даних компенсаторних механізмів жирні кислоти починають пошкоджувати клітини, призводячи до метаболічних порушень [42; 44]. Акумуляція жиру в печінці викликає гіперглікемію, субклінічне запалення, дисліпідемію та вироблення так званих «гепатокінів» (таких, як фетун-А), чим призводить до ІР, атеросклерозу та, можливо, до дисфункції І-клітин та апоптозу. Наслідки і вираженість цих патологічних станів можуть бути різними. За помірної інтенсивності процесів розвивається так звана доброякісна жирова інфільтрація печінки. Однак, в зв'язку з якими не до кінця зрозумілими механізмами, той же ступінь стеатозу може супроводжуватися значною ліпотоксичністю печінки, призводячи до посилення гіперглікемії, запалення, дисліпідемії, незбалансованого вироблення гепатокінів, що викликає метаболічні порушення. Такий стан розглядається як злаякісна жирова інфільтрація печінки [44; 48].

Встановлено, що мембрана адипоцитів вісцерально-го жиру має високу щільність рецепторів до ліполітичних



гормонів і знижений вміст рецепторів до інсуліну. Ці особливості призводять до підсилення ліполітичних процесів в адипоцитах вісцерального жиру, що супроводжується підвищенням концентрації ВЖК, які через систему ворітної вени в надлишковій кількості поступають у печінку та призводять до стеатозу, який служить сприятливою основою для розвитку стеатогепатиту. Жирні кислоти, які вивільняються в результаті інтенсивного ліполізу вісцерального жиру, у великій кількості поступають у печінку, що сприяє розвитку стеатозу печінки, зниженню деградації інсуліну гепатоцитами, розвитку гіперінсулінемії. Надмірна присутність у тканинах ВЖК підсилює їх вільнорадикальне окислення, виснажує антиоксидантні системи. Велика кількість продуктів вільнорадикального окислення ліпідів, активних форм кисню можуть призвести до пошкодження тканин і стати причиною низки захворювань. Накопичення недоокислених метаболітів ВЖК призводить до розвитку ліпо-токсичних порушень, кінцевим результатом яких може бути трансформація стеатозу печінки в стеатогепатит.

Суттєвий вплив на ліпідний обмін здійснює інтерлейкін-6, який також синтезується жировою тканиною. Встановлено, що інтерлейкін-6 знижує експресію ліпопротеїдової ліпази, що має важливе значення для локальної регуляції надходження жирних кислот у жирову тканину. Під впливом інтерлейкіну-6 спостерігається підвищення синтезу тригліцеридів у печінці. Важливу роль у метаболізмі глюкози та ліпідів відіграє адипонектин, який синтезується тільки жировою тканиною і рівень якого у разі ожиріння нижчий порівняно з особами з нормальною масою тіла. Зниження маси тіла викликає підвищення рівня адипонектину в сироватці крові та чутливості до інсуліну. Дослідження показали, що низький рівень адипонектину в крові передувє розвитку ІР. В експерименті показано, що адипонектин сприяє зменшенню ІР, стимулюючи фосфорилування рецепторів інсуліну, а також знижує надходження жирних кислот у печінку та стимулює їх окислення і, таким чином, сприяє зниженню продукції печінкою глюкози, ТГ, ЛПДНЩ. У розвитку стеатозу печінки та стеатогепатиту адипонектин посідає основне місце. [1]

В стані стеатозу гепатоцити стають високочутливими до оксидативного стресу. Це призводить до лавиноподібного зростання продукції вільних радикалів, розвитку оксидативного стресу, активації ПОЛ. При цьому утворюються такі продукти, як малоновий альдегід, 4-гідроксинафтален, які викликають важкі ураження клітин. В умовах оксидативного стресу відбувається викид цитокінів, що володіють запальною та профібротичною дією, до числа яких відносять фактор некрозу пухлин α (TNF α), трансформуючий фактор росту β , інтерлейкіни 6 і 8. В гепатоцитах знижується синтез АТФ, змінюється функція макрофагів (зокрема зростає їх чутливість до ендотоксинів). Ці процеси супроводжуються підвищенням швидкості смерті клітин і розвитку фіброзу печінки [22].

У хворих цукровим діабетом відмічається значне зниження внутрішньопечінкового кровообігу. У разі порушення толерантності до вуглеводів, порушення внутрішньопечінкової гемодинаміки менш виражені. Існує залежність між показниками, що характеризують інтенсивність кровообігу в печінці та стан обмінних процесів: внутрішньопечінковий кровообіг підвищується за нормалізації обмінних порушень [5].

Як правило, у пацієнтів з ЦД НАЖХП протікає безсимптомно, латентно, тому найчастіше в практиці лікар зустрічається з випадково знайденим при біохімічному обстеженні синдромом цитолізу. Пацієнт з НАЖХП або не виявляє скарг, або вони неспецифічні у вигляді астеновегетативного (слабкості, швидкої втоми), диспепсичного (метеоризм, нудота, порушення стільця, важкості в правому підребер'ї), больового (тупий біль в правому підребер'ї) синдромів [13] і дискомфорту. Поява шкірного свербіжу, диспепсичного синдрому поруч з розвитком

жовтяниці та портальної гіпертензії свідчать щодо прогресування захворювання з формуванням фіброзу печінки [21; 25; 28]. У разі дрібнокраплинного стеатозу можливий розвиток епізодів непритомності, артеріальної гіпотензії, що може бути зумовлено впливом гіперпродукції фактору некрозу пухлин- α . При об'єктивному огляді може привертати до себе увагу гепатомегалія, яка зустрічається у 50-75 %, а також спленомегалія, що виявляється у 25 % пацієнтів [29]. Такий перебіг захворювання при невчасному діагностуванні може призвести до первинної діагностики на стадії ЦП. У більшості пацієнтів (48-100 %) клінічні симптоми, характерні для захворювань печінки, відсутні.

В алгоритм обстеження хворих ЦД II мають входити клініко-лабораторні та інструментальні методи, що дозволяють оцінити морфофункціональний стан печінки:

- об'єктивний огляд (оцінка гепатомегалії, спленомегалії, виявлення телеангіектазій, пальмарної еритеми і т.д.);
- клінічний аналіз крові (наявність тромбоцитопенії, анемії);
- оцінка біохімічних показників, що відображають функціональний стан печінки (АЛТ, ГГТ, ЛФ, загальний білірубін, протромбін, протейнограма);
- УЗД печінки (ступінь стеатозу, гепатомегалія, портальна гіпертензія);
- фіброгастроуденоскопія (скринінг варикозно розширених вен стравоходу);
- КТ, МРТ, радіоізотопне сканування печінки;
- пункційна біопсія печінки,
- неінвазивні маркери фіброзу печінки.

У хворих з НАЖХП часто підвищений рівень сироваткового феритину, що асоціюється з вираженим фіброзом [23;40;47].

В даний час основним показом до біопсії є визначення стадії НАЖХП, оскільки прогноз і ведення хворих на ранніх стадіях принципово відрізняються, а сучасні методи візуалізації не можуть виконати цю роль [16].

Обов'язковими показами у пацієнта з ЦД II для біопсії печінки є:

- вік старше 45 років і хронічний цитоліз невстановленої етіології;
- поєднання хронічного цитолізу невстановленої етіології, принаймні, з двома проявами МС, незалежно від віку.

Коли виконання біопсії недоступне, існують предиктори, які дозволяють передбачити високий ризик прогресування НАЖХП з розвитком гепатиту і фіброзу. До них відносяться: [3;24;30;32].

- ЦД II типу;
- вік старше 45 років;
- жіноча стать;
- ІМТ більше 28 кг/м²;
- Збільшення активності АЛТ в 2 рази і більше;
- Рівень ТГ(тригліцеридів) більше 1,7 ммоль/л;
- Наявність артеріальної гіпертензії;
- Індекс ІР (НОМА-ІР) більше 5

Виявлення 2 і більше критеріїв свідчать про високий ризик фіброзу печінки [11].

Лабораторні ознаки цитолізу виявляються у 50-90 % хворих НАЖХП. Як правило, рівень сироваткових трансаміназ перевищує не більше, ніж в 4 рази верхню межу норми. Вираженість цитолізу не має достовірного зв'язку з вираженістю стеатозу і фіброзу печінки. У 30-60 % хворих НАСГ відмічається підвищення активності ЛФ і ГГТ

(гама-глутамілтранспептидази) – як правило, не більше, ніж двократно. В рідкісних випадках спостерігається невелика гіпербілірубінемія. В цілому НАЖХП характеризується доброякісним перебігом. Для стеатозу – найбільш благоприємної форми захворювання – як правило, властивий стабільний, прогресуючий перебіг. НАСГ у 20-37 % хворих прогресує з розвитком вираженого фіброзу печінки; з них у 20 % протягом 20 років формується цироз із розвитком печінково-клітинної недостатності. На етапі циротичної трансформації описані випадки розвитку гепатоцелюлярної карциноми. Популяційні дослідження доказують, що 60-80 % криптогенних цирозів печінки є наслідками НАСГ [20].

Перебіг макровезикулярного стеатозу печінки з явищами стеатогепатиту відносно доброякісний. При мікро везикулярному стеатозі темпи прогресування ураження печінки вищі, прогноз більш серйозний. У зв'язку із обмеженням можливості довготривалого спостереження пацієнтів із проведенням серії морфологічних досліджень печінки, результати цих досліджень досить варіабельні. Спонтанне покращення гістологічної картини печінки через 3–5 років спостереження від значено у 3 % хворих, прогресування запальних змін і фіброзу печінки – у 5–38 %, декомпенсація печінкової функції – у 0–2 % пацієнтів. Прогресування до стадії ЦП відзначено в 0–15 % випадків. У хворих на НАСГ 5- та 10-річне виживання становить 67 та 59 % відповідно.

Фактором ризику для формування ЖДП є наявність ІР будь-якого генезу за показником НОМА. Накопичення туморнекротичного фактору у хворих на ЦД II із ЖДП узгоджується з даними про властивості даного цитокину стимулювати ліпогенез у гепатоцитах.

Доступною у клінічній практиці непрямою диференційно-діагностичною відмінністю стеатозу печінки від НАСГ може бути вираженість біохімічного синдрому цитолізу. Однак, відсутність змін лабораторних показників, що характеризують функціональну активність стану печінки (АЛТ, АСТ, ЛФ, ГГТП), не виключає наявності запально-деструктивного процесу і фіброзу [31]. Наявність у хворого ЦД II синдрому цитолізу, а також абдомінального ожиріння, АГ, та порушення ліпідного обміну свідчать про високу ймовірність НАЖХП. Постановка цього діагнозу є непростим завданням, так як потребує виключення всіх інших причин, що викликають цитоліз, макровезикулярний стеатоз і запальні зміни в печінці. Верифікувати гепатомегалію, оцінити степінь стеатозу печінки та зареєструвати формування портальної гіпертензії дозволяє УЗД. Основними ультразвуковими ознаками стеатозу печінки є: дистальне затухання ехосигналу; дифузна гіперехогенність печінки (внаслідок дифузної жирової інфільтрації) – «яскрава печінка»; дрібно- чи середньозернисте ущільнення, збільшення ехогенності печінки в порівнянні з нирками; нечіткість судинного малюнку, гепатомегалія [16; 33]. Ультрасонографія може підтвердити діагноз НАЖХП з чутливістю 83 % та специфічністю 100 % [22].

Прогноз перебігу НАЖХП при відсутності лікування не можна назвати сприятливим. Так, гістологічна стабільність протягом 10 років зберігається тільки у 53 %, а покращення – у 4 % хворих. Фіброз, цироз зустрічається у 10-43 % пацієнтів з НАСГ, а печінкова недостатність – у 2-3 % [16].

Напрями лікування хворих НАЖХП базуються на механізмах розвитку захворювання, до яких в першу чергу відноситься синдром ІР та оксидативний стрес, тому найважливішими завданнями в даній категорії пацієнтів є: [11]

1. Корекція метаболічних порушень:

- зниження маси тіла (дієта та фізнавантаження);
- підвищення чутливості клітинних рецепторів до інсуліну (метформін, тіазолідиндіони);
- зниження рівня ТГ (фібрати, статини);

- зниження концентрації TNFα (пентоксифілін);
- гіпотензивна терапія (антагоністи рецепторів ангіотензину II);
- 2. Лікування окисного стресу:
 - антиоксиданти і гепатопротектори (віт. Е, силібінін, бетаїн, N-ацетилцистеїн, УДК, АЛК);
- 3. Відновлення мікробіоценозу кишечника (еубіотики, пробіотики, пребіотики).

Необхідність активного лікувального втручання виникає тільки у відношенні пацієнтів з прогресуючим НАСГ чи високим ризиком прогресування захворювання (висока активність запалення і виражений фіброз згідно даних біопсії печінки).

У пацієнтів з НАЖХП дієтичні рекомендації та помірне збільшення фізичної активності можуть зменшувати печінковий стеатоз, особливо при хорошій вихідній максимальній аеробній здатності.

Корекція надлишкової маси тіла включає:

- зміну навиків харчування (виховання культури харчування і адекватних харчових поведінкових реакцій, боротьбу з шкідливими звичками із застосуванням психологічної корекції і лікарських засобів;
- застосування редукованих за калорійністю дієт;
- збільшення енергозатрат за рахунок фізичних навантажень;
- фармакотерапію ожиріння і лікування його ускладнень;
- профілактику рецидивів.

Всім пацієнтам з НАЖХП рекомендується:

- для хворих з порушенням толерантності до вуглеводів і ЦД II типу актуальна дієта з виключенням простих та обмеженням складних вуглеводів, що сприяє досягненню метаболічного контролю;
- обмеження жирів до 25-30 % від загальної енергетичної цінності їжі;
- співвідношення поліненасичених та насичених жирних кислот в їжі більше 1 (виключення вершкового масла, тваринного жиру, твердих сортів маргарину та ін., вживання продуктів, багатих поліненасиченими жирними кислотами – рослинна олія, морепродукти, риба, птиця, оливки, горіхи з врахуванням енергетичної потреби);
- зменшення вживання продуктів з високим вмістом холестерину (не більше 300 мг за добу) – виключення субпродуктів (печінки, нирок), ікри, яєчного жовтка, сировкопчених ковбас, жирних сортів м'ясних та молочних продуктів;
- виключення продуктів, приготовлених в результаті такої обробки їжі, як жарення, фритюр і т.д.;
- збагачення їжі вітамінами і природними пребіотиками (фрукти, топінамбур, цибуля-порей, артишоки) [11].

У разі швидкого зниження маси тіла у хворих з ожирінням відбувається накопичення жирів (особливо тригліцеридів) в печінці, що сприяє розвитку стеатозу і стеатогепатиту. З метою попередження формування НАСГ у хворих, що використовують для корекції ожиріння розвантажувальну дієту (лікувальне голодування), в лікувальний курс доцільно включати гепатопротектори [8].

Ефективним та безпечним визнане зниження маси тіла не більше, ніж на 1,6 кг/тиж., що досягається при добовому калоражі їжі 25 кал/кг та активних фізичних вправах.

При швидкій втраті маси тіла можливий швидкий розвиток стеатогепатиту, наприклад, після шунтування на



кишечнику, що виконані з метою лікування ожиріння [26]. Відмічено, що у пацієнтів з надлишковою масою тіла та з підвищеним рівнем трансаміназ, зменшення маси тіла на 10 % чи більше, призводить до зменшення розмірів печінки. Зниження маси тіла у більшості хворих супроводжується зменшенням жирової інфільтрації печінки, однак звертає на себе увагу важливість темпів зниження маси тіла, які можуть відігравати критичну роль та визначати морфологічні зміни печінки. На фоні дуже швидкого зниження маси тіла існує підвищений ризик розвитку підгострого НАСГ і печінкової недостатності окрім того при зниженні маси тіла більше 1,6 кг/тиж. зростає ризик ЖКХ (жовчекам'яної хвороби) [39].

При значеннях IMT > 35 кг/м² можуть бути рекомендовані хірургічні операції на ШКТ.

Обов'язковою умовою лікування хворих НАЖХП є фізичні навантаження. Вони мають позитивний ефект на зниження маси тіла та чутливість до інсуліну, при цьому збільшується поступлення ВЖК в м'язову тканину, де відбувається їх окислення, таким чином зменшується ІР. Ступінь зниження ІР, як правило, корелює з інтенсивністю фізичних вправ, які рекомендують проводити не менше 3-4 рази на тиждень, тривалістю 30-40 хвилин [11].

У пацієнтів з доведеною ІР застосування лікарських засобів, які підвищують чутливість інсулінових рецепторів, може призвести до покращення протікання НАЖХП. До цих лікарських засобів відносяться метформін. Основна його дія полягає в супресії базальної продукції глюкози печінкою натще [37]. Одночасно відбувається зменшення концентрації інсуліну завдяки покращенню чутливості до нього (за рахунок зменшення глікемії натще), ТГ і ВЖК. За тривалого застосування метформіну сприяє зниженню маси тіла. Метформін володіє також центральною анорексигенною дією. В експериментах на тваринах застосування цього препарату призводило до зникнення цитолізу, зменшення вираженості стеатозу печінки, гістологічної активності НАСГ. Його вплив на фіброз печінки залишається предметом досліджень. Застосування антиоксидантів у хворих НАЖХП оправдане наявністю оксидативного стресу, що підтверджується підвищенням в плазмі у хворих НАСГ маркера окисного стресу – тіоредоксину та зниження концентрації антиоксидантних факторів. В даний час вивчається можливість використання віт.Е.

Встановлено, що α -ліпоєва кислота володіє плейотропною дією на весь організм, має позитивний вплив на енергетичний, ліпідний (гальмує синтез холестерину, пригнічуючи вивільнення ВЖК із жирової тканини, що попереджує розвиток стеатозу гепатоцитів) та вуглеводний (знижує ІР, посилює захоплення глюкози клітиною, підвищує чутливість клітинних рецепторів до інсуліну) види обмінів. Окрім того, α -ліпоєва кислота має низький окисно-відновний потенціал, володіє вираженим антиоксидантним ефектом, діючи безпосередньо на печінку, сприяє підвищенню детоксикаційних субстанцій в гепатоцитах (відновлює глутатіон) та покращенню морфологічних змін [11].

Актуальними є дослідження, спрямовані на вивчення впливу метформіну на інсулінорезистентність – одну із основних характеристик ЦД типу II. Доказано, що метформін суттєво не змінює секрецію інсуліну, однак, в присутності останнього, посилюється периферична утилізація глюкози м'язовою та жировою тканинами. Підвищення чутливості тканин до інсуліну як на периферії, так і на рівні печінки, обумовлені посиленням інсулін опосередкованого переходу GluT4-транспортів глюкози в плазміві мембрани мікросом, стимуляцією синтезу переносників типу GluT1. Окрім того, на рівні рецепторів препарат покращує зв'язування інсуліну, сприяє збільшенню кількості рецепторів на поверхні клітин. Іншими механізмами дії метформіну є зниження гастроінтестинальної абсорбції глюкози, підвищення анаеробного гліколізу, зменшення продукції глюкози печінкою.

Відмічається позитивна динаміка ліпідного спектру плазми на фоні терапії метформіном: зниження тригліцеридів за рахунок зменшення вмісту в плазмі холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності, загального холестерину, підвищення ліпопротеїдів високої щільності. Особливо знижуються показники постпрандіальної гіпертригліцеридемії.

При проведенні інсулінотерапії у пацієнтів з некомпенсованим захворюванням печінки доза інсуліну може бути знижена внаслідок зменшення інтенсивності глюконеогенезу та метаболізму інсуліну. В той час пацієнти з порушеною функцією печінки можуть мати підвищену потребу в інсуліні за рахунок ІР, що потребує ретельного контролю рівня глікемії та частотою корекції дози [2].

Доцільно також відмінити або замінити потенційно гепатотоксичні препарати (аміодарон, глюкокортикостероїди, синтетичні естрогени, тамоксифен, тетрациклін, нестероїдні протизапальні препарати). При виборі цукрознижуючих препаратів для лікування пацієнтів із ЦД II типу та НАСГ перевагу слід надавати метформіну та тiazолідиндіонам. Призначення метформіну супроводжується зниженням синтезу тригліцеридів із жирних кислот, пригніченням мітохондріального β -окислення, зниженням експресії TNF- α та транскрипційних факторів, відповідальних за синтез холестерину із ацетилкоензиму А. Відома також центральна анорексигенна дія метформіну. Прийом метформіну в адекватних дозах протягом 12 міс. на фоні зниження маси тіла знижує гіперхолестеринемію, гіпертригліцеридемію; нормалізує активність печінкових трансаміназ, сприяє зменшенню розмірів печінки, знижує гістологічну активність НАСГ.

Жировий гепатоз є зворотною патологією, якщо усунути причину, яка зумовила його розвиток та провести необхідну медикаментозну корекцію цього стану. Важливо попередити розвиток некрозів та запалення печінки, лікування яких є значно складнішим [17].

ЛІТЕРАТУРА.

1. Анохіна Г. А., Харченко В. В., Бойко. Дієтична та медикаментозна терапія неалкогольного стеатогепатиту. — Здоров'я України, 2009. — № 6/1. — С. 55-56.
2. Бабак О. Я. Заболевания печени у пациентов с сахарным диабетом: современная тактика и стратегия терапии. — Здоров'я України, 2009. — № 6/1 р., — С. 14-15.
3. Бабаяк О. Я. Заболевания печени и сахарный диабет. Что мы знаем сегодня и чем мы можем помочь пациентам. — Pro Gastro, 2009 — №6 (132).
4. Богомолов П. О. Неалкогольный стеатогепатит: патофизиология, патоморфология, клиника и подходы к лечению. Фарматека, 2003. — №10. — С. 31-39.
5. Гришина Р. А. Неалкогольная жировая хвороба печінки. Врачебное дело, 1985. — С. 87-88.
6. Драпкина О. М. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром //Справочник поликлинического врача, 2008. — № 3. — С. 77-80.
7. Зуева Н. А. Жировое повреждение печени неалкогольного генеза: причины и терапевтические подходы. Міжнародний ендокринологічний журнал, 2009 — №5 (23).
8. Ильченко Л. Ю. Фармакокоррекция и немедикаментозные методы лечения ожирения у больных неалкогольным стеатогепатитом. Здоров'я України, 2009 — № 4 — С. 33
9. Кузнецова Е. Л., Широкова Е. Н., Ивашкин В. Т. Новые данные о молекулярных механизмах гепатобилиарного транспорта. Рос.журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии, 2006. — №6. — С. 8-11.
10. Маммаев С. Н., Багомедова Н. В. и соавт. Цитокиновая система при неалкогольном стеатогепатите. Рос.журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии, 2007 — Т.17, №4. — с. 35-39.

11. Мехтиев С. Н., Гриневич В. Б., Кравчук Ю. А. Неалкогольна жирова хвороба печінки. — Лечащий врач, 2009. — № 10.
12. Павлов Ч., Бакулин И. Неалкогольный стеатогепатит: клинические особенности и принципы лечения. Врач, 2007. — №10. — С. 24–28.
13. Полунина Т. Е. Неалкогольная жировая болезнь печени. consilium medicum.
14. Савич О. А. Комплексна радіонуклідна діагностика функціонального стану печінки та жовчного міхура у хворих на цукровий діабет. дис. канд. мед. наук: 14.01. К., 2007. — 126арк. — Бібліогр.: арк.109-125.
15. Сливочник Н. Н. Неалкогольная жировая болезнь печени. — Мед. новости, 2003 — № 7 — С. 49-54.
16. Ткач. С. М. Современные подходы к диагностике и лечению жировой болезни печени. — Здоров'я України — 2008. — № 22., С. 64-65.
17. Урбанович А. М. Неалкогольный стеатогепатит у пацієнтів із цукровим діабетом типу 2: сучасний погляд на проблему. Сімейна мед, 2009. — №3. — С. 21–25.
18. Хворостинка В. Н., Янкевич А. А., Журавлева А. К. Заболевания гепатобилиарной системы, ассоциированные с сахарным диабетом. — Міжнародний ендокринологічний журнал, 2008 — №6 (18) — С. 72-76.
19. Хухліна О. С. Неалкогольна жирова хвороба печінки: етіологія, епідеміологія, особливості перебігу, діагностика, прогноз. Український медичний часопис, 2006 — № 1 (51) — I/II.
20. Шульпекова Ю. О. Неалкогольна жирова хвороба печінки: патогенез, діагностика, лікування. Гастроентрологія. Ревматологія, 2009 — №6 (141).
21. Adams L. A., Zein C. O., Angulo P., Lindor K. D. A pilot trial of pentoxifylline in nonalcoholic steatohepatitis. Am J Gastroenterol, 2004 — Vol. 99 — P. 2365-2368.
22. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Gastroenterology, 2002 — Vol. 123. — P. 1702-1704.
23. Bugianesi E., Manzini P., D'Antico S., Vanni E., Longo F., Leone N., et al. Relative contribution of iron burden, HFE mutations and insulin resistance to fibrosis in non-alcoholic fatty liver. Hepatology — 2004 — 39 — P. 179-187.
24. Chalasani N., Aljadhey H., Kesterson J. et al. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. Gastroenterology, 2004 — Vol. 126. — P. 1287-1292.
25. Dixon J. B., Bhathal P. S., Hughes N. R. et al. Nonalcoholic fatty liver disease: improvement in liver histological analysis with weight loss. Hepatology, 2004 — Vol. 39 — P. 1647-1654.
26. Drenick E. J., Fisler J., Johnson D. Hepatic steatosis after intestinal bypass-prevention and reversal by metronidazole, irrespective of protein-calorie malnutrition. — Gastroenterology, 1982 — Vol. 82. — p. 535-548.
27. Dunn W., Xu R., Schwimmer J. B. February Modest wine drinking and decreased prevalence of suspected nonalcoholic fatty liver disease. — Hepatology, 2008. — Vol. 47 (6). — P. 1947-1954.
28. El-Serag H. B., Everhart J. E. Diabetes increases the risk of acute hepatic failure. — Gastroenterology, 2002 — Vol. 122. — P. 1822-1828.
29. Fong D. G., Nehra V., Lindor K. D., Buchman A. L. Metabolic and nutritional considerations in nonalcoholic fatty liver. — Hepatology, 2000 — Vol. 32. — P. 3-10.
30. Guha I. N., Parkes J., Roderick P. R., Harris S., Rosenberg W. M. Noninvasive markers associated with liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. — Gut, 2006 — №55 — P. 1650-1660.
31. Huang M. A., Greenson J. K., Chao C. et al. One-year intense nutritional counseling results in histological improvement in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. — Am J Gastroenterol, 2005 — Vol. 100. — P. 1072-1081.
32. Hui J. M., Farrell G. C. Clear messages from sonographic shadows?: links between metabolic disorders and liver disease, and what to do about them. J Gastroenterol Hepatol, 2003 — Vol. 18. — P. 1115-1117.
33. Hui J. M., Hodge A., Farrell G. C. et al. Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin? — Hepatology, 2004. — Vol. 40. — P. 46-54.
34. Hui J. M., Kench J., Farrell G. C. et al. Genotype-specific mechanisms for hepatic steatosis in chronic hepatitis C infection. — J Gastroenterol Hepatol, 2002. — Vol. 17. — P. 873-881.
35. Javor E., Ghany M., Cochran E., Oral E., DePaoli A., Premkumar A., et al. Leptin reverses non-alcoholic steatohepatitis in patients with severe lipodystrophy. — Hepatology, 2005 — №41 — P. 753-760.
36. Jiang J., Torok N. Nonalcoholic Steatohepatitis and the Metabolic Syndrome. — Metabolic Syndrome and Related Disorders, March 2008 — P. 1-7.
37. Kang H., Greenson J. K., Omo J. T. et al. Metabolic syndrome is associated with greater histologic severity, higher carbohydrate, and lower fat diet in patients with NAFLD. — Am J Gastroenterol, 2006. — Vol. 101. — P. 2247-2253.
38. Luyckx F. H., Desai C., Thiry A. et al. Liver abnormalities in severely obese subjects: effect of drastic weight loss after gastropasty. — Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord, 1998. — Vol. 22. — P. 222-226.
39. Miller M. New way of treatment for patients with low levels of cholesterol high-density lipoproteins. — Curr. Atheroscl. Reports, 1999. — N1. — P. 24-30.
40. Morris S., McGuire A., Caro J., Pettitt D. Strategies for the management of hypercholesterolaemia: a systematic review of cost-effectiveness literature. — J. Health Service Res. Policy, 1997 — N2 —P. 231-250.
41. Ozcan U., Cao Q., Yilmaz E., Lee A. H. et. al Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. — Science, 2004. — Vol.306. — P. 457-461.
42. Petit J. M., Minello A., Jooste V et al. Decreased plasma adiponectin concentrations are closely related to steatosis in HCV-infected patients. — J. Clin. Endocrinol. Metab, 2005 — Vol. 90. — P. 2240-2243.
43. Poitout V., Robertson R. P. Glucolipotoxicity: fuel excess and β -cell dysfunction. — Endocr. Rev, 2008. — Vol.29. — P. 351-366.
44. Sandhofer F. Statine in der Sekundprevention der koronaren Herzkrankheit. — Wien Med. Wochenschr, 1999 — N149 — P. 6125-6128.
45. Trombetta M., Spiazzi G., Zoppini G. et al. Review article: type 2 diabetes and chronic liver disease in the Verona diabetes study. — Aliment Pharmacol Ther, 2005 — Vol. 22. — Suppl. 2. — P. 24-27.
46. Trombini P., Piperno A. Ferritin. Metabolic syndrome and NAFLD: Elective attractions and dangerous liaisons. J Hepatol, 2007 — №46, — P. 549-552.
47. Unger R. H. Minireview: weapons of lean body mass destruction: the role of ectopic lipids in the metabolic syndrome. — Endocrinology, 2003. — Vol. 144. — P. 159-165.
48. Weinsier R. L., Wilson L. J., Lee J. Medically safe rate of weight loss for the treatment of obesity: a guideline based on risk of gallstone formation. — Am. J. Med, 1995 — Vol. 98 — P. 115-117.



ЗАСТОСУВАННЯ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ ПРИ ЛІКУВАННІ ДІАБЕТИЧНИХ АРТРОПАТІЙ.

Орленко В. Л.

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка АМН України», Київ, Україна

За останні десятиліття зросла кількість досліджень, які свідчать, що у хворих на цукровий діабет (ЦД) поряд з класичними пізними ускладненнями (мікро-, макроангіопатіями, нейропатіями) спостерігаються ураження суглобів [1-3]. Це ускладнення є одним з маловивчених і маловисвітлених питань клінічної діабетології.

Діабетичні артропатії – це дегенеративно-дистрофічні зміни структурних елементів суглобів, які спочатку призводять до обмеження рухливості, а потім і до розвитку контрактур.

Діабетичні артропатії знижують працездатність хворого, значно погіршують можливість виконання високодіференційованої роботи, часто являються причиною інвалідизації, особливо молодих хворих.

Зміни в кістково-суглобовій системі відносять до досить частих ускладнень ЦД. Так, за даними Montana E. et al. [4], артропатія констатована у 58% хворих на ЦД I типу; а Balci N. Et al. [5] зафіксували ураження суглобів у 24% пацієнтів, хворих на ЦД II типу.

В літературі виділяють специфічні ускладнення ЦД: діабетичну остеоартропатію та синдром обмеження рухливості суглобів (ОРС), який виявляється у 42,9% хворих на ЦД I типу і у 37,7% хворих на ЦД II типу [4,5]; та ті, які не є наслідком ЦД, але у хворих з цією патологією зустрічаються значно частіше, ніж в загальній популяції. До них відносять: контрактуру Дюпюїтрена, остеопороз, плече-лопатковий періартрит, флексорний теносіновіт, карпальний тунельний синдром, первинний остеоартроз суглобів кистей, гіперостотичний спондиліоз або хвороба Форест'є, пірофосфатна артропатія [1-5].

Дискусійним є питання щодо патогенезу діабетичної артропатії. Припускають, що зміни у суглобах є наслідком метаболічних порушень, характерних для цукрового діабету. У дослідженнях Knoerzer D.B. et al. [2,3] показано, що цукровий діабет призводить до різкого підсилення біосинтетичної активності фібробластів, що супроводжується відкладанням змінених фібрил колагену.

Хронічна гіперглікемія обумовлює глікування, а також гіперпродукцію колагенових ланцюгів типу проколагену III пептиду, що призводить до збільшення товщини та щільності білясуглобових сполучнотканинних структур з наступним обмеженням рухливості суглобів.

Глікування колагену призводить і до змін судин за рахунок посилення біосинтезу компонентів базальної мембрани. Одночасно відбувається розбалансування інших елементів міжклітинного матриксу, в тому числі і протеогліканів. Активація поліолового шляху обміну глюкози з утворенням підвищеної кількості сорбітолу та фруктози, які, в свою чергу, сприяють клітинному накопиченню рідини, набряку та розриву мембрани клітини, призводить до ускладнення змін в структурі та функції білясуглобових тканин [1].

За клінічними проявами діабетичні артропатії нагадують різні ревматологічні синдроми. Характерною особливістю уражень суглобів при цукровому діабеті є те, що в патологічний процес, в першу чергу, включається періартикулярна сполучна тканина, і тільки в окремих випадках розвиваються вторинні кісткові зміни. Дегенеративно-дистрофічні процеси в тканинах суглобів превалюють над запальними, але больовий синдром є основною скаргою у

данної групи пацієнтів. Причина цього – реактивний синовіт, який виникає при механічному перевантаженні уражених суглобів [2].

Руйнування протеогліканів супроводжується розвитком реакцій клітинного та гуморального імунітету. Сенсibiлізація продуктами руйнування T- і B- лімфоцитів проявляється підвищенням продукуванням ліфокінів з утворенням імунних комплексів, а також, можливо утворенням аутоантитіл до хрящової тканини, тканин синовіальної оболонки. Це призводить до прогресивного фіброзу синовіальної оболонки, патологічним змінам синовіальної рідини, порушенню трофіки хряща. Продукування неповноцінної синовіальної рідини підтримує прогресування дегенеративних змін в суглобовому хрящі. Важливу роль в розвитку катаболічних порушень відіграють «прозапальні цитокіни», особливо інтерлейкін-1, тумор-некротизуючий фактор – альфа, які активують ферменти, що приймають участь у протеолітичному руйнуванні хряща. Таким чином, діабетичні артропатії розвиваються за умов превалювання катаболізму хрящової тканини над її синтезом. За таких умов структура тканин порушується, хрящ розм'якшується, розрихається, з'являються тріщини, виникає фрагментація суглобового хряща. Зміни в хрящовій тканині призводять до виникнення патологічної реакції субхондральної кістки з порушенням мікроциркуляції, виникненням субхондрального остеосклерозу, кистоподібної перебудови, зміною форми суглобових поверхонь та утворенням крайових кістково-хрящових розростань – остеофітів [5].

У літературі відсутні конкретні рекомендації щодо лікування діабетичної артропатії, не розроблено ефективних профілактичних заходів. На ранніх етапах розвитку артропатії лікування, в основному, полягає у застосуванні нестероїдних протизапальних засобів. Механізм їх дії пов'язаний з блокуванням циклооксигенази (ЦОГ) – ключового ферменту метаболізму арахідонової кислоти, продукти якої – простагландіни та лейкотрієни являються медіаторами запалення [6-11].

Метою нашого дослідження було вивчення дії нестероїдного протизапального засобу препарату «Диклобрю» при лікуванні діабетичних артропатій

Матеріали та методи

Обстежено 30 хворих на ЦД I та II типу, у яких діагностовано діабетичну артропатію. Серед обстежених було 15 хворих на ЦД I типу (10 жінок і 5 чоловіків), середній вік яких дорівнював $39,1 \pm 3,05$ рокам, середня тривалість захворювання була $15,8 \pm 1,51$ років. Вони отримували інсулінотерапію в середній добовій дозі $53,8 \pm 2,98$ ОД та 15 хворих на ЦД II типу (10 жінок і 5 чоловіків) у віці $52,3 \pm 4,61$ років, із середньою тривалістю захворювання $14,4 \pm 0,91$ років. 9 хворих одержували пероральну цукрознижуючу терапію (2-манініл у середній добовій дозі 15 ± 5 мг, 5 – амаріл у середній добовій дозі 3 ± 1 мг, 2 – Діабетон MR у середній добовій дозі 60 ± 30 мг), 6 – комбіновану терапію пероральними цукрознижувачами препаратами та інсуліном в середній добовій дозі $52,3 \pm 4,61$ ОД.

Хворі протягом 5 діб отримували «Диклобрю» в ін'єкціях – по 2 мл внутрішньом'язово 1 раз на добу, потім по 50 мг (по 1 таблетці) 2 рази на добу протягом 10 діб. Обстеження проводили до та після курсу лікування. Інших

протизапальних засобів не використовувалось.

У 16 хворих ЦД був у стані компенсації, 14 хворих на ЦД перебували у стані декомпенсації. Глікований гемоглобін на момент обстеження хворих складав $7,8 \pm 0,09$ %.

Діабетичну артропатію першого ступеня встановлено у 1 хворого. У 15 констатований другий ступінь артропатії, третій ступінь (контрактура Дюпюїтрена) виявлений у 14 хворих. Потрібно відзначити, що артропатію було діагностовано у тих хворих, у яких тривалість ЦД перевищувала 5 років, при цьому, чим більшою була тривалість захворювання, тим вираженішими були зміни суглобів (контрактуру Дюпюїтрена діагностовано у хворих із тривалістю ЦД від 12 до 41 року).

14 хворих мали діабетичну нефропатію. Діабетична ретинопатія виявлена у всіх хворих, із них у 8 хворих вона була в проліферативній стадії, в інших – у препроліферативній.

Ступінь компенсації вуглеводного обміну обстежених пацієнтів оцінювали за рівнем глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}), який визначали калориметричним методом із тіобарбітуровою кислотою. Компенсацію ЦД реєстрували при рівні HbA_{1c} до 7 %. Наявність і ступінь вираженості діабетичної артропатії оцінювали за методикою A. Rosenbloom. Хворим пропонувалося скласти долоні одна до одної. За наявності ОРС пальці не прилягають один до одного щільно, визначаються симетричні контрактири, що розповсюджуються на один або декілька суглобів кисті, рідше – суглоби кінцівок (ліктьові, колінні, кульшові), шийного відділу хребта. Ступінь нефропатії оцінювався за класифікацією C. F. Mogenson (1992), ретинопатії – за класифікацією E. Kohnner, M. Porta.

Тяжкість ураження суглобів оцінювали за альгофункціональним індексом Лекена.

Силу больового синдрому вивчали за допомогою візуальної аналогової шкали Huskisson. Ранкову скутість за шкалою WOMAK загальну оцінку ефективності лікування на думку лікаря та пацієнта оцінювали: як значне покращення (4 бали), помірне покращення (3 бали), незначне покращення (2 бали), без змін (1 бал), погіршення (0 балів). Вираженість больового синдрому по ВАШ, індекси Лекена, оцінювали при включенні до дослідження, через 7 та 15 діб після початку терапії.

У обстежених хворих визначався рівень прозапальних цитокінів: інтерлейкіну 6 (IL-6) та фактору некрозу пухлин альфа (TNF α) як один із ефективних критеріїв протизапальної терапії. Визначення проводилося імуноферментним методом за допомогою ELISA (набори Diaclone Research, Франція) до лікування та на 21 добу після курсу терапії.

При статистичній обробці результатів використовували методи варіаційної статистики з обчисленням критерія t Стюдента. Статистично вірогідною вважали різницю показників при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення.

Під впливом проведеного комплексного лікування стан хворих покращився, інтенсивність больового синдрому зменшилась, збільшились функціональні можливості опорно-рухового апарату в цілому, проте у хворих різних груп вираженість цих змін була не однаковою.

Оцінка функціональних можливостей хворого, яка визначалася за індексом Лекена у балах показала вірогідне зниження всіх показників (наявність болю, максимальну відстань пересування, труднощі при підйомі та спуску по сходах та ін.) уже через 7 днів після початку лікування у основній групі, тоді як у контрольній групі вірогідного зниження показників вдалося досягти на другому тижні лікування. Так, якщо при початковому огляді суглобів у більшості хворих мала місце виражена діабетична артропатія, яка проявлялася вираженим больовим синдромом, скутістю рухів, обмеженням рухливості суглобів, запальним

процесом суглобів, важкістю рухів, то в процесі лікування ці симптоми поступово зменшувались. Так в кінці лікування показники індекса Лекена зменшилися на 66,5 % у хворих основної групи та на 60,6 % у хворих контрольної групи.

Таблиця 1. Показники індексу Лекена у хворих на ЦД на тлі лікування Диклобрю

Тривалість лікування	Індекс Лекена
До лікування	$13,48 \pm 2,27$
7 діб	$6,54 \pm 2,01^*$
15 діб	$4,52 \pm 1,77^*$

Примітка: * – вірогідна статистична відмінність між показниками до та після лікування

Одним з головних критеріїв ефективності досліджуваного препарату є динаміка інтенсивності больового синдрому, яка оцінена за аналого-візуальною шкалою Huskisson (таб.2.) Аналіз результатів показав вірогідне зниження больового синдрому через тиждень від початку лікування, але в основній групі зміни були більш суттєвими. Виражений аналгетичний ефект терапії зберігався і за 15 днів від її початку.

Таблиця 2. Показники шкали Huskisson на тлі лікування Диклобрю у хворих на ЦД

Тривалість лікування	Показники шкали Huskisson
До лікування	$64,81 \pm 3,24$
7 діб	$42,12 \pm 2,65^{**}$
15 діб	$38,8 \pm 2,77^{**}$

Примітка: * – вірогідна статистична відмінність між показниками до та після лікування

Після проведеної терапії спостерігалась зменшення числа уражених суглобів: з $8,25 \pm 2,73$ до $4,12 \pm 2,62$ ($p < 0,001$).

Об'єм рухів в суглобах, його зменшення в порівнянні з стандартними величинами характеризує важкість захворювання. Збільшення об'єму рухів суглобів під впливом лікування відображає ефективність останнього. Встановлено, що покращення об'єму рухів спостерігалось як з $47,9 \pm 2,6^\circ$ до $76,4 \pm 2,1^\circ$ ($p < 0,01$).

Рівень IL-6 у хворих до лікування перебував у межах від 6,01 pg/ml до 2,53 pg/ml, середній показник дорівнював $9,94 \pm 1,02$ pg/ml, тоді як після лікування цей показник знизився, і у середньому становив $4,32 \pm 1,21$ pg/ml ($p < 0,05$), індивідуальні коливання від 2,85 pg/ml до 6,25 pg/ml. TNF α у хворих до лікування знаходився в межах 19,7 pg/ml - 24 pg/ml, тоді як після лікування ці значення становили 13,8 pg/ml - 16,3 pg/ml середні значення становили $19,7 \pm 1,21$ pg/ml та $14,04 \pm 0,98$ pg/ml, ($p < 0,05$); відповідно.

Таким чином, терапія Диклобрю позитивно впливає на перебіг діабетичних артропатій (зменшується інтенсивність больового синдрому, кількість запалених суглобів, збільшується об'єм рухів та зменшується об'єм уражених суглобів, збільшуються функціональні можливості хворого), зменшує запалення, знижує рівень прозапальних цитокінів Крім того, при комбінованому застосуванні ін'єкційних та таблетованих форм протизапальний ефект досягається у значно коротший термін терапії (перший тиждень), що дозволяє скоротити термін прийому таблетованих НПЗП. А це має неабияке значення, адже ця група препаратів при тривалому використанні може викликати низку побічних явищ (шлунок, нирки), що особливо небезпечно для хворих на цукровий діабет.



Таким чином лікування Диклобрю можна рекомендувати як ефективний спосіб лікування ураження суглобів у хворих на ЦД.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ремизов О. В., Кураева Т. Л. Поражение опорно-двигательной системы у детей, больных сахарным диабетом // Реферативный сборник: Новости науки и техники. Серия медицина, вып. Клиническая эндокринология. — М., 1998. — № 11. — С. 1-16.
2. Smi L. L., Burnett S. P., McNeil J. D. Musculoskeletal manifestation of diabetes mellitus. — Br. J. Sports Med, 2003. — Vol. 37, № 1. — P. 30-35
3. Cai L. Okumu F. W., Cleland J. L., Beresini M., Hogue D., Lin Z., Filvaroff E. H. A slow release formulation of insulin as a treatment for osteoarthritis // Osteoarthritis cartilage, 2002. — N 10. — P. — 692-7068.
4. Montana E., Rozadilla A., Nolla G. et al. Microalbuminuria is associated with limited joint mobility in type I diabetes mellitus // Ann. Rheumatological Disease, 1995. — Vol. 54, N 7. — P. 582-586.
5. Balci N; Balci MK; Tuzuner S. Shoulder adhesive capsulitis and shoulder range of motion in type II diabetes mellitus: Association with diabetic complications. // J. of Diabetes and its complications, 1999. — Vol. 13, N 3. — P. 135-140.
6. Поворознюк В. В., Бабова І. К., Орлик Т. В. Використання нестероїдних протизапальних препаратів у місцевій терапії у хворих різного віку з патологією кістково-м'язової системи (методичні рекомендації) — К., 2004. — 29с.
7. Jordan K. M., Arden N. K., Doherty M. et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT) // Ann. Rheum. Dis, 2003 — 62. — P. 1145-1155.
8. Dieppe P., Bartlett C., Davey P. Balancing benefits and harms: the example of non-steroidal anti-inflammatory drugs // BMJ—2004.—Vol. 329—P. 31-34
9. Hawkey C.J., Langman M.J.S. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: overall risks and management. Complementary roles for COX-2 inhibitors and proton pump inhibitors // Gut, 2003. — Vol. 52. — P. 600-608.
10. Guignard A. P., Couray-Targe S., Colin C., Chamba G. Economic impact of pharmacists' interventions with non-steroidal anti-inflammatory drugs // Ann. Pharmacother, 2003. — 37(3). — P. 332-338.
11. Диагностика и консервативное лечение заболеваний и повреждений опорно-двигательной системы: Справ.: В 8 кн. Кн. 3 Артриты // А. А. Корж, В. Н. Коваленко, Н. А. Корж и др. — Х. Основа, 1998. — 149с.

ПРИМЕНЕНИЕ ЭРБИСОЛА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ.

Иваськива Е. Ю., Орленко В. Л., Ефимов А. С.

Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко АМН Украины, г. Киев

Сахарный диабет (СД), который называют сегодня неинфекционной эпидемией XXI века, является глубинной проблемой не только медицинского, но и социального значения и характеризуется высокой распространенностью, ранней инвалидизацией, высокой смертностью [12]. Ранняя инвалидизация и смертность больных обусловлены развитием различных сосудистых и неврологических осложнений. Поэтому качественный контроль течения СД, профилактика осложнений, которая в том числе включает выявление и тщательное лечение сопутствующих заболеваний, позволяют сохранить больному жизнь и дееспособность.

Поражение почек и выделительной системы при СД встречается довольно часто. Частота их выявления значительно превышает 50%. Как и при поражении других органов и систем, при СД можно выделить две основные категории этих поражений [8]: специфические (диабетическая нефропатия — ДН, диабетическая цистопатия — ДЦ) и неспецифические (хронический пиелонефрит — ХП, инфекции мочевых путей — ИМП, некротизирующий папиллит, поражение канальцев, острый некроз канальцев, артериолосклероз почечной артерии и ее веток).

ИМП относятся к числу наиболее распространенных заболеваний бактериальной этиологии. Инфекционные воспалительные заболевания почек и мочевых путей определяются практически у каждого четвертого больного СД, что в 2-3 раза чаще, чем в общей популяции [13, 14].

Сегодня не вызывает сомнений тот факт, которые мочевые инфекции у больных СД, которые развились на фоне ДН, значительно ускоряют ее развитие, вовлекая в

первую очередь интерстициальную ткань почек и содействуя возникновению процессов воспаления и фиброза с последующим развитием рубцовой ткани, приводя за непродолжительное время к развитию хронической почечной недостаточности (ХПН) [6].

Таким образом, диагностика не диабетических поражений почек чрезвычайно важна, поскольку, с одной стороны, присоединение сопутствующего заболевания почек ускоряет прогрессирование ДН, как уже указывалось выше, а с другой — может возникнуть потребность в принципиально другой тактике лечения почечного заболевания.

Причины такой высокой частоты инфицирования мочевого тракта при СД легко объяснить, так как при данном заболевании есть не только общие для всех лиц факторы, которые способствуют развитию мочевой инфекции, но действуют и различные факторы риска, обусловленные наличием СД и его осложнений.

К основным факторам, которые приводят к развитию ИМП, относятся: половая принадлежность, возрастной дефицит эстрогенов, снижение уровня секреции цитокинов в моче; повышенная адгезия *E.coli* к уроэпителиальным клеткам; генетические факторы; различные анатомические нарушения мочеполовой системы; беременность; инструментальные манипуляции; преклонный возраст [2, 5, 10, 15].

Повышение частоты ИМП у пациентов с СД связывают со следующими факторами, ассоциированными с СД: гипергликемия, глюкозурия, микроальбуминурия, длительность течения СД, диабетическая нейропатия мочевого пузыря, нарушения иммунной системы [15, 18].

ИМП при СД может быть опасной еще и в связи с риском развития диабетической комы. В 10-30 % случаев ее причиной является именно инфекция [6, 10].

Гематогенный путь инфицирования встречается при ИМП меньше, чем в трех процентах случаев. Незначительная роль гематогенного пути обусловлена разной восприимчивостью коркового и мозгового вещества почек к инфекционным агентам [19].

Чаще ИМП имеют восходящий путь развития, при котором бактерии, колонизирующие промежность, уретру, влагалище, поступают в мочевой пузырь и далее в почечную паренхиму. В исследовании [16] продемонстрировано, что у женщин с СД бактериурия сопровождается инфекционным поражением почечной паренхимы в 43 % случаев уже в начале заболевания. Вовлечение верхних отделов мочевыводящей системы может приводить к развитию серьезных осложнений, часть из которых встречается практически исключительно у пациентов с СД. Это, например, эмфизематозный пиелонефрит, папиллярный некроз.

Среди многочисленных факторов, которые влияют на развитие ИМП, важную роль играют вид и биологические свойства микроорганизмов. Среди возбудителей преобладает грамотрицательная флора, которая высевается в среднем в 80 % случаев. Лидером является *E. coli*, которую выявляют приблизительно у 68 % пациентов без СД и у 47 % — с СД [17]. За ней идут *Proteus mirabilis*, *Enterococci*, *Klebsiella*, *Enterobacteriaceae*.

Важным показателем является степень бактериурии. Для больных с инфекциями мочевых путей диагностическим считается титр 10⁵. В то же время, некоторые авторы считают, что для больных СД диагностическим можно считать титр 10⁴.

Актуальность проблемы инфекционно-воспалительных заболеваний почек обусловлена не только их широкой распространенностью, но и заметным изменением клинической картины за последние годы [10]. Значительно увеличилось число латентных форм, редко наступает полная ремиссия и излечение. ИМП у больных СД в большинстве случаев протекает малосимптомно или бессимптомно.

Классическая клиническая картина обострения ИМП характеризуется такими ведущими синдромами: болевой, дизурический, мочевой, интоксикации, артериальной гипертензии. Источником интоксикации служит очаг инфекции.

Учитывая высокую частоту бессимптомного течения ИМП у больных СД, рекомендуется активно проводить поиск возможного инфицирования мочевых путей.

Необходимо проявлять особую настороженность относительно ИМП в следующих случаях:

- неожиданное ухудшение гликемического контроля,
- наличие кетоацидоза,
- появление или быстрое нарастание микроальбуминурии или протеинурии,
- наличие минимальных признаков инфекции,
- у женщин после 50 лет.

Выявление ИМП у больных СД требует немедленного назначения терапии. Принципы лечения мочевой инфекции в больных СД следующие: компенсация углеводных нарушений, соблюдение режима регулярных мочеиспусканий для предотвращения застоя мочи, антибактериальная терапия [6].

В настоящее время в специальной литературе обсуждаются вопросы стартовой терапии мочевых инфекций, в том числе у больных СД. Многие авторы [1, 2] в качестве препаратов выбора рекомендуют фторхинолоны, основываясь на данных о низкой резистентности к ним уропатогенов.

Это согласуется и с Рекомендациями Европейской ассоциации урологов [3]. Однако полученные нами данные говорят о достаточно высокой устойчивости микрофлоры к препаратам данной группы (25,7 %). Это приводит к необходимости пересмотра тактики стартовой терапии у больных ИМП на фоне СД и назначении антибактериальной терапии после посева мочи.

Несмотря на успехи медицины, эффективность лечения хронических форм ИМП остается низкой, излечения достичь удается редко, период полной ремиссии — исключителен. Необходимо сказать, что в начальной стадии заболевания функциональные нарушения обратимы, но в дальнейшем они ведут к нефросклерозу, уменьшению массы функционирующих нефронов, прогрессирующему снижению функции почек.

В вопросе инфекционно-воспалительных заболеваний почек все большую актуальность приобретает определение их причин с учетом оценки факторов, которые способствуют возникновению этих заболеваний, в том числе факторов самозащиты организма (противоинфекционная резистентность на уровне иммунных, клеточных, микробных звеньев, характеристики мочи и т.д.).

В настоящее время невозможно рассматривать патогенез какой-либо заболевания без учета иммунологических изменений. Существует новый взгляд на главные регуляторные системы организма, согласно которому современная физиология признает существование интегральной нейро-иммунно-эндокринной системы [11].

Нарушения иммунологической реактивности характерны для патологических состояний различного генеза. В иммунном статусе больных СД происходят определенные количественные и функциональные изменения со стороны иммунокомпетентных клеток [8]. Нарушается селекция и созревание лимфоцитов в тимусе, происходит дисбаланс субпопуляционного состава Т-лимфоцитов, который усиливается при длительном течении СД, в условиях гипергликемии нарушается функция полиморфноядерных лейкоцитов, моноциты теряют способность распознавать чужеродный антиген и осуществлять фагоцитоз в результате уменьшения на них количества рецепторов к Fc-фрагменту иммуноглобулинов.

Под воздействием персистирующего воспаления происходит еще более глубокое угнетение иммунного ответа.

Таким образом, при воспалительном процессе у больных СД большую информативность несет исследование различных популяций лимфоцитов.

Комплексное определение содержания в сыворотке крови иммунологических показателей (различных популяций лимфоцитов, содержания цитокинов) у больных может служить маркером степени воспалительной реакции, который определяет глубину патологического процесса и является важным критерием, позволяющим индивидуально подойти к назначению комплексной терапии у данной категории больных.

Важное значение при этом имеют возможности регулирования иммунитета. Важным шагом в этом направлении может быть применения иммуномодулирующих средств.

Одним из препаратов с иммуномодулирующим действием является отечественный препарат Эрбисол. Фармакологические свойства и активность Эрбисола определяются содержанием в нем биологически активных пептидов, которые стимулируют иммунную систему к поиску и ликвидации патологических изменений в органах и тканях. Эрбисол используется в клинике внутренних болезней, для лечения больных вирусным гепатитом В, гнойных ран и трофических язв, в терапевтической стоматологии, онкологии. Получены данные относительно положительного эффекта использования Эрбисола у



больных инсулинзависимым и инсулиннезависимым СД. Учитывая вышеприведенные характеристики препарата и положительный опыт его использования, в том числе и при сахарном диабете, Эрбисол является препаратом выбора для коррекции иммунных нарушений в больных СД с сопутствующими инфекциями мочевых путей.

Назначение препарата Эрбисол способствует нормализации иммунорегуляторного индекса, снижению уровня циркулирующих иммунных комплексов, снижению уровня цитокинов и выравниванию их соотношения.

Приемлении Эрбисола в комплексной терапии позволяет сократить сроки лечения и повысить его эффективность по клиническим данным, данным лабораторных и иммунологических исследований.

Иммуномодулирующее влияние препарата Эрбисол на иммунологическую реактивность у обследованных больных демонстрирует целесообразность его применения в лечебном комплексе больных СД с сопутствующими ИМП.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Абраров Э. Р., Борисов И. А. с соавт. Поражения почек у больных сахарным диабетом пожилого возраста // Тер. архив., 1998. — № 6. — С. 18–20.
2. Борисов И. А. Пиелонефрит и его лечение на современном этапе // Тер. арх. — 1997. — Т. 69, № 8. — С. 49–54.
3. Витковский Ю. А., Кузник Б. И., Еделев Д. А., Солпов А. В. Влияние интерлейкинов 4 и 10 на систему гомеостаза in vitro // Иммунология, 2001. — №1. — С. 43–46.
4. Возианов А. Ф., Бутенко А. К., Зак К. П. Цитокины: биологические и противоопухолевые свойства. — К.: Наукова думка, 1998. — 320 с.
5. Дедов И. И., Бернетов Т. Ю., Демидова И. Ю. и др. Лечение и профилактика урогенитальных расстройств у женщин в постменопаузе, страдающих ЦД II типа // Пр. эндокринологии, 1998, № 5 — С. 5–20.
6. Дедов И. И., Шестакова М. В. Диабетическая нефропатия. — М.: «Универсум паблишинг», 2000. — 240 с.

7. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология. — О. Астропринт, 1999. — 603 с.
8. Ефимов А. С., Скробонская Н. А. Клиническая диabetология. — К.: Здоров'я, 1998. — 320 с.
9. Казмірчук В., Мальцев Д. Роль цитокінів у виявленні функціональних порушень імунітету // Ліки України, 2004. — №2. — С. 15–18.
10. Калугина Г. В., Клушанцева М. С., Шехаб Л. Ф. Хронический пиелонефрит. — М.: Медицина, 1993. — С. 240.
11. Резніков О. Нові парадигми у фізіології ендокринної системи//Вісник Національної академії наук України, 2004. — №10. — С. 23–32.
12. Тронько Н. Д. Государственная комплексная программа «Сахарный диабет»//Doctor, 2003. — №5. — С. 9–10.
13. Шулуто Б.Н. Вторичные нефропатии: клинко-морфологическое исследование, — Л.: «Медицина», 1987. — 208 с.
14. Brauner A., Flodin U., Hylander D., Ostenson C. // Diabet.Med, 1993. — V.6 (6). — P. 550–554.
15. Geerlings SE, Brouwer EC, Van Kessel KCPM, et al. Cytokine secretion is impaired in women with diabetes mellitus // Eur J Clin Invest, 2000. — 30 (11). — P. 995–1001.
16. Forland M., Thomas V. L.//Diabet Care, 1985. — Vol.8. — P. 499.
17. Lye W. C., Chan R. K., Lee E. J. et al. Urinary tract infections in patients with diabetes mellitus//J. infect., 1992. № 24. — P. 169–74.
18. Patterson J. E, Andriole V. T. Bacterial urinary tract infections in diabetes // Infect. Dis. Clin. North Amer., 1997. — Vol.11, N 3. — P. 735–750.
19. Rubin R.H., Cotran R.C. Urinary tract infection, pyelonephritis and reflux nephropathy//The Kidney. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996. — V.2. — P. 1597–1654.

Дайджест випускається в рамках інформаційної програми «Зростає Малюк!».

**Реєстрація Міністерства Юстиції України
від 19.11.07, реєстраційний №13328-2212P**

Видається за підтримки МОЗ України, JSI, USAID.

Видавець: Маркетинг-група OS-Direct.

04080, м. Київ-80, а/я 5, тел. +38(044)4929202, e-mail: zm@osdirect.com.ua

Тираж: 4500 примірників. Розповсюджується безкоштовно за попередньою підпискою.



OSDirect®
OPEN • STRONG • DIRECT



Ліцензія АВ №447607 от 12.02.2009 р.
Свідоцтво про атестацію №ПТ-0275/06 від 28.07.2006 р.

Якісна діагностика - запорука ефективного лікування!

- ♥ **Комплексне рішення медичної лабораторної діагностики**
Ми надаємо лікарям всебічну інформаційну та консультаційну підтримку, допомогу у виборі лабораторних алгоритмів, інтерпретації та застосуванні отриманих результатів.
- ♥ **Найвища гарантована якість досліджень**
Єдина лабораторія в Україні, яка сертифікована згідно міжнародним стандартам для медичних лабораторій ISO 15189:2003, постійно бере участь у міжнародних програмах контролю якості, що є беззаперечним підтвердженням якості досліджень.
- ♥ **Налагоджена доставка та оптимальні строки**
Завдяки впровадженню автоматизованої системи управління виробництвом, медичній лабораторії «ДІЛА» вдалося суттєво зменшити строки, необхідні для надання клієнтові результатів досліджень.
- ♥ **Комфортні умови взяття матеріалу у найбільшій в Україні мережі кабінетів для здачі аналізів**
МЛ «ДІЛА» - це більше двадцяти кабінетів для здачі аналізів у Києві та близько тридцяти - у містах України. Результати досліджень клієнт отримує зручним для нього шляхом - електронною поштою, факсом, поштою або особисто в кабінеті для здачі аналізів.
- ♥ **Об'єктивна вартість досліджень**
Дотримуючись високих стандартів якості, ми уникаємо економії на матеріалах, обладнанні, реактивах та фахівцях, виключаючи тим самим можливість лабораторної помилки - однієї з основних причин збільшення вартості лікування.
- ♥ **Лідерство на ринку лабораторної діагностики України**
Ми завжди перші, хто впроваджує в Україні найновіші надбання світової лабораторної діагностики.
- ♥ **Ми гарантуємо індивідуальний підхід до потреб кожного фахівця**
Ми готові працювати так, як забажаєте Ви!

МЛ «ДІЛА» ПРОПОНУЄ ЛАБОРАТОРНІ РІШЕННЯ В ГАЛУЗІ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ:

- Тиреоїдна панель досліджень
- Репродуктивна панель
- Гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова панель
- Фактори росту
- Панель цукрового діабету
- Панель остеопорозу
- Онкологічна панель
- Кардіо-ревматоїдна панель
- Біохімічні дослідження
- Загальноклінічні дослідження



Україна, м. Київ, 01103, вул. проф. Підвисоцького, 6а
Консультаційна служба для лікарів: (044) 331 21 31
Інформаційна служба: (044) 531 94 91, 531 94 89
www.dila.com.ua

