

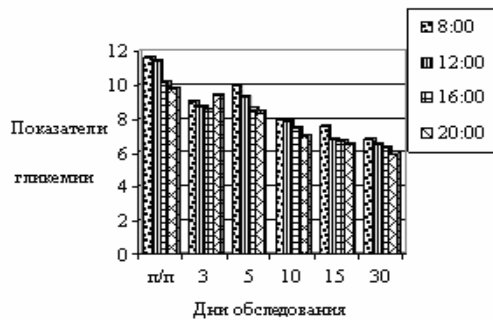


Рис. 3. Гликемический профиль больных СД II типа после трансплантации АСК при медикаментозной поддержке Новорапидом

К 10 дню после трансплантации АСК гликемия снизилась на 12,5%, и удалось скорректировать дозу принимаемого препарата на 25%. Исследуя показатели сахара крови пациентов с СД II типа, принимающих Актрапид, мы заметили снижение уровня сахара крови с 5-го дня. К 30 суткам после трансплантации показатели снизились на 24,8%, что позволило нам уменьшить дозу принимаемого инсулина на 27,3%. У больных, принимающих манинил 3,5 мг (2 т) + ФСК, к 3 дню произошло резкое снижение показателей сахара крови. Препарат был отменен, что в последующем повлекло за собой гипергликемию до 6,4 ммоль/л. В период с 10 по 30 день происходили колебания показателей сахара крови и подбор дозы препарата. К 30 дню суточная доза составила 0,85 мг, что на 75,3% меньше исходной дозы. При этом уровень сахара крови возвратился к норме. У пациентов, принимающих глибомед 80 мг (2 т.) и которым трансплантировали ФСК, сахар крови начал снижаться с 5-х суток. Доза препарата уменьшена на 50%. Показатели сахара крови не превышали нормы.

После проведенной трансплантации стволовых клеток улучшилось качество жизни больных: повысилась чувствительность нижних конечностей; снизилось чувство онемения; исчезли боли в мышцах; повысилась толерантность к физическим нагрузкам. Показатели доплерографии сосудов нижних конечностей улучшились на 10%. Иммунный статус у данной категории больных в процессе комплексного лечения стволовыми клетками восстанавливался на 10–15 сутки.

Выводы. При поступлении, средние цифры сахара крови у больных СД на фоне медикаментозной терапии превышали норму в 2–3 раза. Трансплантация стволовых клеток больным СД является эффективным, малотравматичным методом коррекции сахара крови. Уровень сахара крови у больных СД I типа снизился на 29%, СД II типа – на 26,8%, что позволило снизить дозу инсулина в среднем на 23% и на 34,3% у больных СД II. Совмещение клеточных технологий с традиционными методами лечения диабета дает многократное увеличение эффективности в лечении этого опасного заболевания.

Литература

1. Аметов А.С. // Терапевт. архив.– 2005.– № 10.– С. 5–9.
2. Берсенева А.В и др. // Вест. трансплантол. и искусственных органов.– 2001.– №2.– С. 46–47.
3. ВОЗ: комитет экспертов ВОЗ по сахарному диабету.– М.: Медицина, 2000.– С. 90–92.
4. Данилова А.И., Дектерева О.С. // Проблемы эндокринологии.– 1994.– Т.30, № 5.– С. 29–32.
5. Дедов И. И. и др. Сахарный диабет: ретинопатия, нефропатия.– М., 2001.– С. 251–253.
6. Ефимов А.С. Диабетические ангиопатии.– М.: Медицина.– 2002.– 287 с.
7. Мак Дермотт М. Секреты эндокринологии.– М.: Бином.– 1998.– С.308–312.
8. Родбард Х.Е. // Сахарный диабет.– 2004.– №2.– С. 20–24.
9. Русаков В.И. Основы частной хирургии.– Изд-во Ростовского ГУ, 1977.– 476 с.
10. Сидоров И.И. и др. // Пробл. эндокринологии.– 2006.– Т.52, № 3.– С. 56–64.
11. Bacha F. et al. // Diabetes Care.– 2004.– Vol. 27.– P.1520–1521.
12. Efrat S. // Trends Mol. Med.– 2002.– 8.– P. 334–339.

УДК 616.379-008.

МЕТФОРМИН ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ И ВНЕ (ОБЗОР)

С.А. ПРИЛЕПА*

Сахарный диабет (СД) остается одной из важных медико-социальных проблем. Настороженность вызывает факт неуклонного роста числа больных, полагают, что к 2025 году эта цифра достигнет 400 млн. и до 600 млн. дойдет число лиц с нарушением толерантности к углеводам [1]. Тяжесть СД определяется развитием осложнений, которые ведут к ранней инвалидизации и смертности. 90% больных составляют пациенты с СД 2 типа (СД 2). При СД 2 риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта возрастает в 2–3 раза, хронического пиелонефрита – в 15–20 раз, полной потери зрения – в 10–20 раз. Основу патогенеза СД 2 составляют инсулинорезистентность (ИР) и нарушение секреции инсулина. Степень ИР зависит от ряда факторов, включая генетические особенности организма, уровень внутриутробного развития и средовых воздействий (избыточное питание, высокий индекс массы тела, стрессы и т. д.) [2]. ИР бывает генетически детерминированной и приобретенной. Известно более 40 различных состояний, при которых развивается ИР (табл.).

Таблица

Состояния, провоцирующие ИР

Физиологическая	Период полового созревания Старение Беременность Голодание Ночной сон
Вторичная ИР	Стресс (травмы, заболевания, операции)
ИР на фоне избытка гормонов	Синдром гиперкортицизма Акромегалия Феохромоцитомы Глюкогонома Синдром тиреотоксикоза
ИР на фоне дефицита гормонов	Дефицит СГТ
ИР на фоне органной недостаточности	Хр. почечная недостаточность Хр. печеночная недостаточность Сепсис
Первичная ИР	СД 2 типа Метаболический синдром СПЯ
Генетическая ИР	Дефицит инсулиновых рецепторов Генетические синдромы (Прайер – Вилла и др.)
Липодистрофия	Врожденная генетическая или парциальная Лечение ингибиторами протеаз (СПИД)

Чувствительность тканей к инсулину снижается на 40% при превышении массы тела на 35–40%, особенно за счет висцерального жира. Сначала у генетически предрасположенных лиц еще задолго до появления СД развивается ИР и повышается продукция глюкозы печенью, но β -клетки компенсируют гипергликемию повышенной секрецией инсулина, что сохраняет гомеостаз глюкозы. Но в это время уже начинают развиваться осложнения СД. Многочисленные исследования показали, что гиперинсулинемия является независимым фактором риска развития ИБС, инфаркта миокарда, гипертонии. ИР и прогрессирование нарушения секреции инсулина ведут к хронической гипергликемии. К моменту установления диагноза более чем у 50% больных СД 2 имеются осложнения. В последнее время растет внимание врачей многих специальностей к метаболическому синдрому (МС), при котором всегда имеется нарушение углеводного обмена. Этот диагноз уже ставится детям, подросткам. По данным эпидемиологических исследований 12% российских подростков имеют избыточную массу тела, а каждый третий подросток с ожирением имеет МС [3].

Современные критерии МС: окружность талии у женщин >80 см, у мужчин >94 см, триглицериды >1,7 мм/л; ЛПВП <1 у мужчин и <1,3 у женщин, АД > 135/85 мм рт.ст., сахар крови натощак >5,6 мм/л или СД 2 в анамнезе.

Ожирение по висцеральному типу часто сопутствует СД 2. Такой вид ожирения снижает чувствительность периферических тканей к инсулину, то есть развивается ИР. В связи с этим лечение СД 2 и МС необходимо начинать с нормализации массы тела, что предполагает изменение образа жизни, рациональное питание, физические нагрузки, психологическую реабилитацию.

Из лекарственных средств для лечения СД 2 применяют согласно рекомендациям международной федерации диабета и

*Тулльская областная больница, отделение эндокринологии

Европейской группы по изучению СД метформин. С 2005 года метформин – препарат первой линии фармакологического вмешательства при СД 2 в рекомендациях международной диабетической ассоциации. Его назначают сразу же при установлении диагноза СД 2 типа параллельно с изменением образа жизни и диетой. К этому привело лучшее понимание механизма действия, его относительная безопасность даже при использовании высоких доз в различных клинических ситуациях, метформин эффективен в лечении СД, профилактике СД и негативных кардиальных исходов, относительно недорог [4].

Бигуаниды использовались в лечении СД в Европе еще со средних веков, когда было обнаружено, что французская лилия содержит гуанидин, уменьшающий симптомы СД. В 20-е годы прошлого века использовались разные бигуаниды, но ныне к применению допущен только метформин. Ключевой фигурой в создании метформина является французский врач и фармаколог Жан Стерне. Впервые метформин применен в клинике в 1957 г. Накоплен опыт работы с этим препаратом – сенситайзером инсулина. Метформин выдержал испытание временем.

Эффект метформина обусловлен: снижением уровня глюкозы в крови, оттекающей от печени. В связи с уменьшением количества глюкозы, продуцируемой печенью и ингибированием глюконеогенеза посредством угнетения окисления липидов, усилением потенцирования действия инсулина вследствие усиления пострецепторных механизмов действия, и в частности, тирозинкиназы и фосфотирозинфосфатазы, повышение сродства и числа рецепторов к инсулину, стимуляция тирозинкиназной активности рецептора инсулина, усилением синтеза гликогена, стимуляции активности глюкозного транспортера GLUT 4. GLUT 3 GLUT 1, в жировой ткани усиливает эстерификацию жирных кислот и подавляет липогенез, снижает число свободных радикалов, снижает глюконеогенез и гликогенолиз, что обеспечивает нормализацию тощакового уровня глюкозы. Важной особенностью действия препарата является замедление всасывания пищи из кишечника, что способствует сглаживанию пиков постпрандиальной гликемии. На фоне снижения ИР снижается количество базального инсулина. Инсулин способен увеличивать вызванную ЛГ продукцию андрогенов стромой яичника, что ведет к развитию гиперандрогении и кистозной атрезии фолликулов. Повышение уровня инсулина, кроме того, вызывает торможение образования в печени глобулина, связывающего половые гормоны, что способствует накоплению эффектов, обусловленных периферической конверсией андрогенов в активный тестостерон. Доказан генетический механизм параллельного развития ИР и гиперандрогении. Причина кроется в генетически детерминированной экспрессии гена, кодирующего активность серин-треонинкиназы, которая обуславливает фосфорилирование серина. Аминокислота серин входит в состав рецептора инсулина и обеспечивает связывание инсулина с рецептором и регуляцию цитохрома P450c17. При ИР серин фосфорилируется частично, поэтому инсулиновый рецептор становится резистентным к гормональным и ростовым воздействиям, а активация цитохрома приводит к врожденному усилению синтеза андрогенов. Подобные больные являются группой высокого риска ановуляции, бесплодия, прогрессирующего МС. Положительный клинический эффект оказывает метформин, повышая чувствительность тканей к инсулину и подавляя глюконеогенез в печени. В зарубежной литературе имеются данные о снижении уровня андрогенов и восстановлении менструального цикла при назначении метформина. Метформин усиливает анаэробный гликолиз в тонкой кишке, отмечается положительный эффект на липидный профиль – снижение триглицеридов на 10-20%, холестерина – на 20%, что положительно влияет на течение макроангиопатий, обладает анорексигенным свойством, что ведет к уменьшению потребления пищи и снижению массы тела, что является важным фактором ИР. Анорексигенный эффект связан с центральным действием на уровне гипоталамических нейронов, модулируя экспрессию орексигенного нейропептида гамма.

СД характеризуется разнообразными нарушениями коагуляции, фибринолиза, антикоагулянтной системы, функции тромбоцитов. Эти факторы вносят значимый вклад в появление и прогрессирование атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД 2. Чем менее удовлетворительны показатели углеводного обмена, тем сильнее нарушения в системе гемостаза. Метформин оказывает благоприятное действие на систему гемостаза. Обеспечивая снижение уровня ингибитора акти-

ватора плазминогена, снижение количества и активности тканевого активатора плазминогена, фактора Виллебранда, влияет на структуру (полимеризацию) фибрина, увеличивает активность антитромбина III, уменьшает агрегацию тромбоцитов. Метформин можно назвать антиатерогенным препаратом. Его вазопроTECTивные эффекты заключаются в нормализации цикла сокращения / расслабления артериол, уменьшения проницаемости сосудистой стенки и торможения процессов неангиогенеза, восстановления функции пейсмекерных клеток, регулирующих циклическую вазодвигательную активность. В совместной работе ученых ММА им. Сеченова и НИИ кардиологии было показано, что метформин оказывает ангиопротекторное действие и ингибирующее неферментное гликирование независимо от его антигипергликемического действия (за счет связывания альфа-оксальальдегидов, снижением первичных (окси-ЛПНП) и вторичных (малонового диальдегида) продуктов перекисного окисления липидов) и тем самым значительно влияет на окислительный стресс. Проспективное исследование показало снижение общей смертности на 36%, смертности по поводу СД – на 42%, инфаркта миокарда – на 39%, инсульта – на 41% у лиц, получающих метформин. Доказано кардиопротективное действие метформина: сократилось число больных с приступами стенокардии на 2/3, снижается риск развития повторных инфарктов миокарда. Очевиден факт профилактического действия в отношении СД 2 Метформин и акарбоза введены в стандарт, утвержденный МЗ РФ, для профилактики СД у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ). Добавление метформина к инсулинотерапии позволяет уменьшить негативное влияние инсулина на вес и частоту гипогликемических реакций. Метформин рекомендован детям и подросткам старше 10 лет с СД 2 в максимальной дозе до 2000 мг в сутки.

Лечение неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). Выбор оптимальной тактики медикаментозной терапии НАСГ определяется многофакторным генезом болезни. Ведущую роль в патогенезе играет ИР, поэтому логично применение сенситайзеров инсулина. Метформин – это эффективное лекарственное средство, снижающее ИР на всех уровнях: печени, скелетной мускулатуре, в жировой ткани. На молекулярном уровне действие метформина обусловлено активацией АМФ-зависимой протеинкиназы печени. В печени метформин усиливает инсулиноопосредованную супрессию продукцию глюкозы посредством подавления глюконеогенеза. В скелетных мышцах он способствует фосфорилированию инсулинового рецептора и транслокации переносчика GLUT 4, в результате чего повышается захват глюкозы и синтез гликогена. В жировой ткани метформин стимулирует резертификацию СЖК и подавляет липолиз. Снижение уровня циркулирующих СЖК уменьшает их цитотоксическое действие на гепатоциты [5–6].

Эффективность применения метформина исследовалась у лиц с НАСГ без НТГ и СД. Отмечено снижение ИР на 63,3%, благодаря чему вторично корректируются проявления синдрома ИР: снижение массы тела, АД, компонентный состав крови. Это сопровождается подавлением активности трансаминаз у 53% (75%) больных и их нормализации у 47%. Гистологическое исследование биоптатов печени до и после курса лечения метформином демонстрирует уменьшение выраженности стеатоза, баллонной дистрофии гепатоцитов и снижение выраженности некро-воспалительных изменений. Одним из составляющих компонентов МС является гиперурикемия, акад. В.А. Насонова в клиническом исследовании доказала, что к моменту постановки диагноза – подагра уже имеет место ~10 лет. А все предыдущие годы бывает гиперурикемия в рамках МС. При назначении метформина отмечается эффект снижения уровня мочевой кислоты, т.е. лечения подагры без аллопуринола, который плохо переносится многими.

При назначении препарата надо помнить об адекватных дозах и противопоказаниях [7–8]. Лечение инициируют с 500-850 мг вечером или на ночь, в дальнейшем доза препарата увеличивается на 500-850 мг каждые 1-2 недели, максимальная доза – до 1700 мг при МС и 3000 мг при СД. Важно постепенное наращивание дозы. Опасность приема всей суточной дозы сразу, при первом приеме, без титрования, и к тому же без учета клиренсовой функции почек чревато развитием лактацидоза. Угнетая глюконеогенез, бигуаниды способствуют увеличению содержания лактата, пирувата, аланина, т.е. предшественников глюкозы в процессе глюконеогенеза. Поступающий при этом в печень лак-

тат используется для образования глюкозы как глюконеогенный субстрат, что препятствует развитию гипогликемии. Но количество нарастающего лактата превышает образование пирувата и создаются условия для развития молочнокислого ацидоза. В случае постепенного прибавления дозы это осложнение не встречается. Побочные эффекты: диспептические явления (диарея, метеоризм, абдоминальный дискомфорт, металлический привкус во рту), снижение всасывания витамина B12 и фолиевой кислоты в ЖКТ, лактацидоз (частота сравнима с плацебо), кожные реакции.

Противопоказания: нарушение функции почек (креатинин крови >132 у мужчин и >123 мкм/л у женщин, фильтрации <50 мл/мин), гипоксические состояния любой этиологии (сердечно-сосудистая недостаточность, заболевания легких, анемия, инфекция), острые осложнения диабета, алкоголизм, беременность и лактация, лактацидоз в анамнезе, применение рентгеноконтрастных веществ, хирургические вмешательства.

Рациональная терапия метформином, обладающим благоприятным спектром фармакологических эффектов, позволяет улучшить качество жизни больных и предотвратить возникновение сердечно-сосудистых осложнений.

Литература

1. Балаболкин М. И. Диабетология. – М.: Медицина, 2000. – 672 с.
2. Недосугова Л. В. и др. // Проблемы эндокринологии. – 2007. – Т. 53, №1. – С. 3–6
3. Леценко О. Я. // Фарматека. – № 10. – 2006. – С. 1–3
4. Бирюкова Е. В. и др. // РМЖ. – Т. 15, №6. – 2007. – С.1–4
5. Дедов И., Шестакова М. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. – М., 2006.
6. UKPDS 34 // Lancet. – 1998. – Vol.352. – P. 854–865.
7. Балаболкин М. И. // Сах. диабет. – 2004. – №4. – С. 2–5
8. Андреева Е. Н. и др. Климактерий и заместительная гормональная терапия у женщин с ожирением. – М., 2006. – 48 с.

УДК 616.34+089.86

ОЦЕНКА РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ АНАСТОМОЗОВ ТОНКОЙ КИШКИ

Е.Ю.ЗАЙЦЕВ, Н.А.БОРОДИН*

Несмотря на совершенствование принципов неотложной резекции кишки, несостоятельность швов межкишечных анастомозов встречается в 4,3–69% и является осложнением этой операции, сопровождаясь летальностью, достигающей 60–92,7%. Основными причинами несостоятельности швов являются: механическая нагрузка на анастомоз, обусловленная послеоперационным парезом и внутрикишечной гипертензией; проницаемость токсинов и вирулентной микробной флоры через биологически негерметичные швы; гемодинамические нарушения в области шовой полосы анастомоза и перитонит [1, 2, 4, 7]. Лечение несостоятельности межкишечных анастомозов – сложная задача для хирургов всех уровней. Развитие несостоятельности межкишечного анастомоза усугубляет течение основного заболевания по поводу которого выполнялась резекция кишки и в несколько раз повышает риск летального исхода. Хирург сталкивается с необходимостью заниматься лечением уже другой – ятрогенной – патологии [5, 7]. Поэтому прогнозирование развития осложнений и определение хирургической тактики является важной задачей хирурга. Многочисленные шкалы тяжести состояния дают возможность предсказать исход, определить тактику лечения, косвенно по ним можно судить и о вероятности несостоятельности соустья. Однако, выполняя в неотложном порядке резекцию кишечника, хирург нуждается в четкой установке, объективных критериях, учет которых позволил бы выбрать оптимальную операционную тактику в том или ином случае [2–3, 6–8].

Материалы и методы. В ЗАО «МСЧ «Нефтяник» в течение более чем 10 лет используются при неотложной резекции кишки компрессионные межкишечные соустья сформированные устройствами из никелида титана. Это принципиально новое направление в соединении отрезков пищеварительной трубки имплантатами из

никелида титана разработано в 80-х годах профессором Р.В. Зиганшиным в клинике факультетской хирургии Тюменской мекакадемии. В 1985 году совместно с сотрудниками Сибирского физико-технического института им. В.Д. Кузнецова разработан новый «Способ создания анастомозов» (А.С. №1186199 от 22.06.85г., опубликованное в БИ № 39, 1985; патент РФ № 1186199 от 10.01.94г. Авторы: Р.В. Зиганшин, А.И. Макаров, Н.А. Бородин, В.Э. Гюнтер, Е.Ф. Дударев).

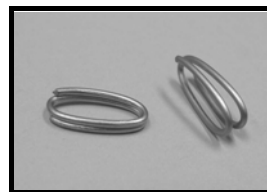


Рис. 1. Компрессионное устройство овальной формы в своей первоначальной форме и в деформированном состоянии после охлаждения

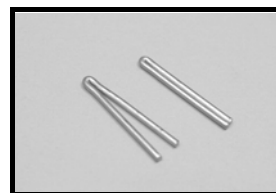


Рис. 2. Линейное компрессионное устройство для формирования отсроченного анастомоза в деформированном состоянии и после восстановления своей первоначальной формы

На рис. 1 представлено компрессионное устройство овальной формы, которое мы применяли в клинической практике. Он представляет собой два витка никелид-титановой проволоки, соприкасающихся по образующей и имеющей форму эллипса. Мы использовали имплантаты с внутренними размерами 26×8 мм, изготовленные из проволоки Ø2 мм (наружные размеры составляют соответственно 30×12 мм). Для формирования межкишечного анастомоза применяли имплантат линейной формы, изготовленный из никелида титана, обладающего термомеханическим эффектом «памяти» формы (рис. 2). Это устройство разработано нами в 2001 г. (патент на изобретение № 2241390 «Устройство для создания анастомозов полых органов желудочно-кишечного тракта» Гиберт Б.К. и соавт.). Оно представляет собой отрезок никелидтитановой проволоки Ø2 мм и длиной 8 см, сложенный вдвое, бранши соприкасаются по прямой линии на протяжении 4 см, формируя линию компрессии.

Под анастомозом с первичной проходимостью (первичный) понимаем такое межкишечное соустье, при котором имеется сообщение между приводящим и отводящим отделами кишки, достаточное для свободного пассажа кишечного содержимого: присутствуют сразу после формирования линия соприкосновения сшитых органов (анастомотическое кольцо) и возможность свободного пассажа кишечного содержимого через нее в естественном направлении. Под «отсроченным анастомозом» понимаем такое межкишечное соустье, после формирования которого созданы лишь условия для образования полноценного анастомоза через некоторое время. При этом сразу после формирования анастомоза отсутствует анастомотическое кольцо с возможностью свободного пассажа кишечного содержимого через нее. Отличие от анастомоза с первичной проходимостью заключается в том, что отсроченный не работает сразу после формирования. Логично сочетание отсроченного межкишечного анастомоза и приводящей энтеростомы, которая до момента образования полноценного соустья играет роль дренажа для отведения содержимого кишечника, а после образования функционирующего анастомоза обеспечивает защиту соустья от внутрипросветной гипертензии. Исходя из этих определений, мы стали относить к первичным анастомозам соустья, сформированные при помощи ручного шва типа Альберта – Шмидена, аппаратный шов металлическими скрепками. Анастомоз, сформированный при помощи компрессионного устройства Зиганшина – Гюнтера, не совсем подходит под определение первичного анастомоза, поскольку он образуется позже, к 7–9 суткам. Изначально мы имеем дело с имплантированным устройством в виде кольца в просвет сши-

* ТюмГМА, 625024. Г.Тюмень. Ул. Одесская 54. тел: 8-3452-20-23-13, 8-912-923-62-35