

О.В. Корпачева-Зиных, Н.Н. Кушнарева, С.В. Болгарская, О.В. Прибила, М.Э. Годоладзе
 ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ имени В.П. Комиссаренко НАМН Украины», Киев

Клинико-терапевтические аспекты синдрома диабетической стопы: в фокусе остеоартропатия

Сахарный диабет (СД) приводит к полиорганным поражениям, в том числе синдрому диабетической стопы (СДС) — одному из наиболее социально значимых осложнений, развивающимся у каждого 6-го больного СД. СДС является ключевым фактором риска ампутации нижних конечностей, причиной высокой инвалидизации и смертности пациентов. Приведен клинический случай длительного наблюдения пациента с СД 1-го типа с СДС, подробно изложены этапы и особенности его ведения. В целом в Украине, как и в странах Европы, лечение пациентов с СДС является комплексным и направлено на основные звенья патогенеза, включая компенсацию СД, целевые значения артериального давления, липидного спектра крови, диабетической нейро- и ангиопатии. Ведущими методами этиотропного лечения являются системная антибиотикотерапия, местная обработка язв и ран. К сожалению, в отечественной медицине, в отличие от мировой практики, отсутствует единая служба, которая занималась бы курацией пациентов с данной патологией.

Ключевые слова: сахарный диабет, синдром диабетической стопы, диабетическая полинейропатия, диабетическая остеоартропатия.

Введение

В последнее время существует ряд серьезных причин, побуждающих мировую общественность и системы здравоохранения разных стран обращать пристальное внимание на проблему сахарного диабета (СД), трансформация которого в глобальную эпидемию совершенно очевидна. По данным Всемирной организации здравоохранения, СД выявляют у около 2–3% населения планеты. Каждые 7 с в мире диагностируют два новых случая этого заболевания и каждые 7 с один человек умирает от его осложнений. При этом >80% случаев смерти от СД происходит в странах с низким и средним уровнем дохода. С возрастом заболеваемость СД повышается и после 65 лет достигает 10–15% (Margolis D.J. et al., 2011). Ежегодно в Украине СД 1-го типа диагностируют примерно у 19 тыс. человек.

С повышением заболеваемости СД приумножается и количество случаев осложнений — ретинопатии, нефропатии, нейропатии, приводящих к инвалидизации, что требует значительных финансовых затрат со стороны как пациента, так и государства.

Остановимся более детально на таком осложнении СД, как периферическая и автономная диабетическая полинейропатия (ДП), распространенность которой, по данным исследования с участием 6487 жителей Великобритании, составляет 32 и 23% при СД 1-го и 2-го типа соответственно (Young M.J. et al., 1993).

ДП как патогенетическая основа развития синдрома диабетической стопы (СДС)

Известны несколько теорий развития и прогрессирования этих осложнений.

Важную роль отводят полиоловому пути обмена глюкозы, запускающему механизм активации протеинкиназы С, которая угнетает активность Na^+/K^+ -АТФазы, что приводит к снижению поглощения миоинозитола клеткой, задержке натрия и жидкости внутри клетки, отеку миелиновой оболочки. Последний, в свою очередь, вызывает нарушение контактных соединений аксонов и дегенерацию нервного волокна. Существует мнение, что гипергликемия непосредственно может вызывать снижение поглощения миоинозитола (Удовиченко О.В., Грекова Н.М., 2010).

Действие гипергликемии на нервные волокна опосредуется и рядом других механизмов (Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., 2000):

- активацией полимеразы поли-АДФ-рибозы и недостаточностью синтеза никотинамидадениндинуклеотидфосфата восстановленного (НАДФ-Н);
- нарушением продукции и транспорта нейротрофических факторов, что приводит к активации апоптоза клеток нервной ткани;
- оксидативным стрессом и снижением активности антиоксидантной системы;
- нарушением обмена эссенциальных жирных кислот с последующим снижением продукции вазоактивных субстанций и нарушением эндоневрального кровотока;
- активацией неэнзиматического гликозилирования белков.

Эти механизмы обуславливают сегментарную демиелинизацию нейронов, дегенерацию и атрофию аксонов, нарушение аксонального транспорта.

Определенное значение в патогенезе ДП имеет поражение эндоневральных сосудов (vasa nervorum), что приводит к раз-

витию невральной гипоксии и энергетическому дисбалансу в нервных клетках.

В настоящее время также обсуждают участие аутоиммунных механизмов в патогенезе ДП.

В результате морфологических изменений нервных волокон развивается автономная и периферическая (моторная и сенсорная) ДП, которая в той или иной степени является патогенетической основой формирования СДС. Сенсорная нейропатия приводит к снижению или утрате болевой чувствительности, вследствие чего пациенты своевременно не замечают повреждения кожи стоп или травмы, которые в дальнейшем становятся причиной образования язвенного дефекта. Моторная нейропатия вызывает атрофию и слабость внутренних мышц стопы, сгибательную деформацию пальцев, повышение походки, что способствует повышению давления на отдельные участки стопы (Балаболкин М.И., Креминская В.М., 2000).

Для автономной нейропатии характерны постуральная гипотензия, тахикардия в покое, нарушение эвакуаторной функции желудка, периодическая диарея (обычно по ночам) и запор, затрудненное мочеиспускание, импотенция, изменения кожи, деминерализация костей. Кроме того, она сопровождается нарушением регуляции кровообращения и потоотделения, что проявляется сухостью кожи и ее легкой травматизацией. Также автономная нейропатия является причиной негнойного деструктивного поражения стоп — диабетической остеоартропатии (ДАОП), приводящей к тяжелой деформации стоп. Распространенность этого осложнения среди больных СД составляет <1%, однако в литературе имеются данные о поражении костей стоп у 0,1–55% больных (Moulik P.R. et al., 2003). По данным масштабного про-

спективного исследования, проведенного в США, частота новых случаев ДОАП составляет 8,5:1000 пациентов в год (Lavery L.A et al., 2006).

Длительное время в качестве основных теорий развития ДОАП рассматривали нейротравматическую и нейроваскулярную. Согласно первой, моторная и сенсорная формы ДП нарушают биомеханику стопы (вследствие утраты проприоцептивных рефлексов). В результате нагрузка на отдельные суставы стопы при ходьбе становится аномальной и через некоторое время приводит к их деструкции. Нейроваскулярная теория основана на выявлении при ДОАП признаков артериовенозного шунтирования крови через сосудистое русло костной ткани. Сделан вывод о ведущей роли аномального усиления кровотока в костной ткани в развитии локальной остеопении. Известно, что эта патология не развивается у пациентов с нарушением кровоснабжения нижних конечностей. Последнее объясняется тем, что при ишемической и нейроишемической формах СДС невозможно развитие аномального усиления кровотока в костной ткани. Указанные процессы создают основу для манифестации ДОАП — остеопороза дистальных отделов нижних конечностей, снижающего плотность кости и устойчивости костной ткани к повреждающим воздействиям извне (Балаболкин М.И. и соавт., 2005). При отсутствии адекватного лечения любой провоцирующий фактор (минимальная травма при ходьбе или хирургическое вмешательство на стопе) приводит к утрате целостности кости или усилению в ней кровотока, активации остеокластов, запуску прогрессирующего остеолитического процесса дистальных отделов плюсневых костей и проксимальных фаланг. Драматичным исходом СДС является ампутация (малая — в пределах стопы или высокая — на уровне голени или бедра) (Удовиченко О.В., Грекова Н.М., 2010; Mendes J.J., Neves J., 2012).

Отметим, что проблема лечения при СДС не теряет актуальности во всем мире и привлекает все большее внимание эндокринологов, подиатров, врачей общей практики — семейной медицины. Увеличилось число публикаций на эту тему в научных изданиях, созданы международные стандарты ведения пациентов с СДС, организована международная рабочая группа по разработке консенсусов, каждые 4 года проводится всемирный, а ежегодно — региональные рабочие съезды по данной проблеме.

К сожалению, достоверных статистических данных о распространенности СДС и частоте ампутаций нижних конечностей у больных СД в Украине нам не удалось выявить. Общее ежегодное количество ампутаций составляет около 14–17 тыс. В среднем в мире примерно 70% всех ампутаций нижних конечностей связаны с СД, в то время как в нашей стране, по официальным данным, доля больных СД не превышает 20% количества всех выполняемых ампутаций. Отметим, что такие «показательные» цифры связаны не с эф-

фективной профилактикой осложнений у больных СД, а прежде всего — с недостаточным уровнем диагностики нарушенного углеводного обмена. Так, в городе Киеве примерно у 18–20% пациентов с гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей СД диагностируют постфактум, а нередко — после ампутации. В таких случаях патологию стопы учитывают в статистике гнойных и сосудистых заболеваний, но не как СДС (Горобейко М.Б., 2015).

Цель настоящей публикации — описание клинического случая, демонстрирующего особенности диагностики, лечения и ведения пациента с тяжелой формой ДОАП.

Описание клинического случая

Пациент И., 32 года, поступил в отделение возрастной эндокринологии и клинической фармакологии ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ имени В.П. Комиссаренко НАМН Украины» в мае 2014 г. с жалобами на отеки нижних конечностей, периодическое повышение температуры тела до 38 °С и резкое снижение артериального давления после сеансов гемодиализа.

В возрасте 9 лет диагностирован СД 1-го типа, с начала заболевания получает инсулинотерапию. В течение последних 8 лет применяет лечение аналогами инсулина (инсулин глулизин 40–50 МЕ/сут, инсулин гларгин 32–36 МЕ/сут). Курит по 20–30 сигарет в сутки с 17-летнего возраста, алкоголь употребляет практически ежедневно. В 2001 г. диагностирована ретинопатия, в 2003 г. проведена панретинальная лазерная коагуляция обоих глаз, которая не остановила прогрессирование ретинопатии: в 2004 г. произошло преретинальное кровоизлияние левого глаза с последующей витректомией левого глаза через 1 год.

В 2007 г. в результате незначительной травмы развился умеренный отек правой стопы, на который пациент не обратил внимания. Постепенное увеличение отека в течение 1 мес побудило его обратиться за медицинской помощью. По месту жительства диагностирован закрытый перелом левой пяточной кости, спустя 1 нед после наложения гипсовой повязки появился отек левого голеностопного сустава. Обратился в ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ имени В.П. Комиссаренко НАМН Украины», диагностирована ДОАП Шарко на фоне вторичного гиперпаратиреоза. На левую нижнюю конечность изготовлена съемная иммобилизирующая повязка Scotchcast для разгрузки стопы в течение минимум 6 мес с последующей ходьбой только в специальной ортопедической обуви, назначены препараты группы бифосфонатов и альфакальцидол. В 2008 г. началось прогрессивное снижение скорости клубочковой фильтрации, что, несмотря на проводимую терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, моксонидином, блокаторами кальциевых каналов и торасемидом, привело к переводу пациента

с 2012 г. на заместительную почечную терапию программным гемодиализом. Назначенные препараты пациент не принимал, ортопедическую обувь не носил. В перерывах между сеансами гемодиализа уровень креатинина составлял до 1000 мкмоль/л, мочевины — до 30 ммоль/л.

После комплексного обследования установлен клинический диагноз: СД 1-го типа, тяжелая форма, стадия декомпенсации. Диабетическая пролиферативная ретинопатия, неоваскулярно-геморрагическая форма I–II степени тяжести на фоне лазеркоагуляции, стадия ремиссии. Диабетическая ангиопатия нижних конечностей. Хроническое заболевание почек IV стадии. Диабетическая нефропатия V стадии по Могенсену. Хроническая почечная недостаточность V стадии. Заместительная почечная терапия: программный гемодиализ (начало — сентябрь 2012 г.). Артериовенозная фистула. Вторичный гиперпаратиреоз. Автономная и периферическая ДП. Липоидный некробиоз обеих голеней. СДС. ДОАП Шарко левой стопы IV стадии. Вторичная артериальная гипертензия. Уремическая миелотоксическая анемия.

Через 2 дня после госпитализации вследствие незначительной травмы у пациента резко повысилась температура тела 39–39,5 °С, появились отеки и деформация левой стопы и области голеностопного сустава, синюшность кожных покровов в этой области, флюктуация в месте отека, локальная гипертермия, резкая боль в суставе, в том числе в состоянии покоя, полное ограничение движений в суставе (рис. 1).

Рис. 1



Синюшность и отек в области голеностопного сустава

Рентгенография левой стопы: пятнистый остеопороз, остеолитические изменения шейки таранной и ладьевидной костей, кистовидная перестройка структуры костей предплюсны и отек мягких тканей. Прооперирован 22.05.2014 г. Проведено вскрытие гематомы, резекция пораженных тканей. При ревизии раны заподозрен гнойный артрит левого подтаранного сустава (рис. 2, 3).

Пациент получал антибактериальную терапию с учетом чувствительности *Staphylococcus aureus*, высеянного из тканей, удаленных во время оперативного вмешательства (цефатоксим, линкомицин, клиндамицин, метронидазол), и местную хирургическую обработку раны. Однако, несмотря на проводимое лечение, состояние ухудшилось, появилась секвестрация костей заднего и среднего отделов стопы. Проведена ампутация на уровне нижней

Рис. 2



Самостоятельное вскрытие гематомы

Рис. 3



Состояние после вскрытия гематомы

Рис. 4



Состояние после ампутации

трети левой голени, ниже уровня липоидного некробиоза (рис. 4).

В послеоперационный период проведены программные сеансы гемодиализа, переливание эритроцитарной массы, антибактериальная терапия (моксифлоксацин — 800 мг внутривенно, орнидазол, цефоперазон/сульбактам — 4 мг/сут), после устранения воспалительного процесса — внутривенно препараты гидроксида железа (III), эпоэтин бета.

В послеоперационный период у пациента неоднократно травмировалась культя, что на фоне нарушения функции почек привело к незаживлению послеоперационной раны на протяжении нескольких месяцев. Проведено рентгенографическое исследование культя, выявлен участок остеонекроза, который необходимо было дифференцировать с секвестром (рис. 5).

Проведено хирургическое удаление данного участка с последующей антибактериальной терапией (рис. 6). Рекомендовано наблюдение в динамике с возможной реампутацией на уровне верхней трети голени.

Однако после проведенной операции на фоне местной обработки рана активно гранулировалась и на этом этапе практически закрылась местными тканями самостоятельно (рис. 7).

Описанная положительная динамика наиболее вероятно свидетельствует о том, что у пациента не было истинного остеомиелита, а некроз кости произошел за счет

Рис. 5



Рентгенологическая картина культя

Рис. 6



Состояние после удаления участка остеонекроза

Рис. 7



Период заживления

нарушения ее питания, что, в свою очередь, привело к развитию типичного для культя краевого стерильного процесса «отторжения мертвого от здорового», который не являлся секвестрацией, поскольку не имел инфекционно-воспалительной природы.

Обсуждение

Представленный клинический случай, на наш взгляд, является достаточно яркой иллюстрацией быстрого прогрессирования осложнений СД. Кроме того, анамнестические данные свидетельствуют об агрессивном течении заболевания:

- высокий уровень гликемии, несмотря на терапию аналогами инсулина;
 - раннее развитие и быстрое прогрессирование ретинопатии, потребовавшей лазерной фотокоагуляции сетчатки и проведения витрэктомии;
 - быстрое снижение функции почек, приведшее к терминальной стадии почечной недостаточности в течение относительного небольшого периода.
- Отягощающими факторами стало желание пациента изменить образ жизни, игнорирование рекомендаций, а также финансовые трудности, не дающие воз-

можности проводить полноценные курсы необходимой терапии.

Касательно ведения данного пациента отметим, что выполнение в острую стадию ДОАП оперативного вмешательства было крайне нежелательно, поскольку его негативный прогноз практически predetermined. В данном случае, помимо разрушения костной ткани, имел место гнойный артрит. Все это закономерно привело к ампутации конечности. Наличие у пациента терминальной хронической почечной недостаточности резко ухудшило процесс заживления послеоперационной раны и в совокупности с травматизацией культя привело к повторному хирургическому вмешательству.

Описанный случай представлен на VI Научном курсе Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (European Association for the Study of Diabetes — EASD) — 6th EASD Postgraduate Course on Clinical Diabetes and its Complications (Киев, 12–14 марта 2015 г.). Президент EASD профессор Эндрю Болтон (Andrew Boulton) и профессор Карин Шара (Karin Schara), руководитель отдела ортопедической хирургии медицинского центра Университета города Любляна (Словения), провели обследование пациента, изучили анамнез и предоставили рекомендации, главная из которых заключалась в необходимости проведения реампутации на уровне верхней трети голени, выше уровня липоидного некробиоза с дальнейшим наблюдением сосудистого хирурга, подиатра и эндокринолога.

Заключение

На наш взгляд, усовершенствование и развитие службы, позволяющей достичь наибольшего социально-экономического и медицинского эффекта за счет ранней профилактики или своевременного протезирования пациентов с язвами и гангренами, является крайне необходимым в Украине. В этом вопросе целесообразно было бы полагаться на законодательные основы Великобритании, Германии, Швеции и других развитых стран, где давно существуют государственные программы, включающие профилактические мероприятия: обучение пациентов и персонала, постоянный мониторинг за лицами с риском развития СДС, помощь в уходе за стопами и подборе обуви, раннюю диагностику сосудистой патологии, своевременное направление к специалистам и адекватное лечение.

Однако необходимо помнить о том, что все усилия команды специалистов могут быть нивелированы нежеланием пациента изменить образ жизни и следовать рекомендациям.

Список использованной литературы

- Балаболкин М.И., Клебанова Е.М.** (2000) Роль окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений диабета. Пробл. эндокринолог., 46(6): 29–34.
- Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М.** (2005) Лечение сахарного диабета и его осложнений. Медицина, Москва, 512 с.
- Балаболкин М.И., Креминская В.М.** (2000) Диабетическая невропатия. Журн. неврол. психиатр. им. С.С. Корсакова, 100(10): 57–64.

Горобейко М.Б. (2015) Синдром диабетической стопы: как избежать ампутации. Здоров'я України (www.health-ua.com/article/3465.html).

Удовиченко О.В., Грекова Н.М. (2010) Диабетическая стопа. Практическая медицина, Москва, 272 с.

Lavery L.A., Armstrong D.G., Wunderlich R.P. et al. (2006) Risk factors for foot infections in individuals with diabetes. *Diabetes Care*, 29(6): 1288–1293.

Margolis D.J., Malay D.S., Hoffstad O.J. et al. (2011) Prevalence of Diabetes, Diabetic Foot Ulcer, and Lower Extremity Amputation Among Medicare Beneficiaries, 2006 to 2008: Data Points № 1. Feb. 17 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK63602/>).

Mendes J.J., Neves J. (2012) Diabetic Foot Infections: Current Diagnosis and Treatment. *J. Diab. Foot Complicat.*, 4(2), 26–45.

Moulik P.K., Mtonga R., Gill G.V. (2003) Amputation and mortality in new-onset diabetic foot ulcers stratified by etiology. *Diabetes Care*, 26(2): 491–494.

Young M.J., Boulton A.J., MacLeod A.F. et al. (1993) A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia*, 36(2): 150–154.

Клініко-терапевтичні аспекти синдрому діабетичної стопи: у фокусі остеоартропатія

О.В. Корпачева-Зинич, Н.М. Кушнарєва, С.В. Болгарська, О.В. Прибила, М.Е. Годоладзе

Резюме. Цукровий діабет (ЦД) призводить до поліорганных уражень, у тому числі синдрому діабетичної стопи (СДС) — одного з найбільш соціально значущих ускладнень,

що розвивається у кожного 6-го пацієнта із ЦД. СДС є ключовим фактором ризику ампутації нижніх кінцівок, причиною високої інвалідизації та смертності хворих. Наведено клінічний випадок тривалого спостереження хворого на ЦД 1-го типу з СДС, детально викладено етапи та особливості ведення пацієнта. Загалом в Україні, як і в країнах Європи, лікування пацієнтів із СДС є комплексним і спрямоване на основні ланки патогенезу, включаючи компенсацію ЦД, артеріального тиску, ліпідного спектра крові, діабетичної нейро- та ангиопатії. Провідними методами етіотропного лікування є системна антибіотикотерапія, місцеве оброблення виразок і ран. На жаль, особливістю вітчизняної медицини, на відміну від світової практики, є відсутність єдиної служби, яка займалася б курацією пацієнтів із цією патологією.

Ключові слова: цукровий діабет, синдром діабетичної стопи, діабетична полінейропатія, діабетична остеоартропатія.

Clinical and therapeutic aspects of diabetic foot infections: focus on the osteoarthropathy

O.V. Korpacheva-Zynych, N.N. Kushnareva, S.V. Bolgarskaya, O.V. Pribila, M.E. Godoladze

Summary. Diabetes mellitus (DM) leads to multiorgan defeats, including diabetic foot syndrome (DFS). This syndrome is one of the most socially significant complications which

occurs in one of six patients with DM. Also, it is a substantial risk factor of amputation of the lower limbs, causing high mortality and disability of patients. A clinical case of a long observation of the patient with type 1 DM whose DFS has been described and all steps and approaches of his treatment were shown. Generally in Ukraine, as in other European countries, treatment of patients with DFS is comprehensive and based on the main links of the pathogenesis of DM, including compensation of glucose level, blood pressure, plasma lipids levels, neuro- and angiopathy. Key methods of etiotropic therapy is use of systemic antibiotics, as well as local treatment of ulcers and wounds. Unfortunately the main characteristic of national medicine despite international practice is lack of a special service that could treat patients with this disease.

Key words: diabetes mellitus, diabetic foot syndrome, diabetic neuropathy, diabetic osteoarthropathy.

Адрес для переписки:

Корпачева-Зинич Олеся Вадимовна
04114, Киев, ул. Вышгородская, 69
ГУ «Институт эндокринологии
и обмена веществ
им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»,
отдел клинической фармакологии
и фармакотерапии эндокринных
заболеваний
E-mail: zipp@inbox.ru

Получено 28.04.2015

Реферативна інформація

Отказ от курения приводит к повышению уровня гликозилированного гемоглобина

У пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа отказ от курения может приводить к ухудшению гликемического контроля вне зависимости от изменения массы тела — такие результаты, опубликованные онлайн в журнале «Lancet Diabetes & Endocrinology», получили в ходе нового исследования ученые Университета Ковентри (Coventry University), Великобритания.

Известно, что курение повышает риск развития СД 2-го типа. Однако в ходе нескольких популяционных исследований ученые обратили внимание, что вероятность развития этой патологии значительно выше у людей, которые 3–5 лет назад прекратили курить, чем у тех, кто продолжает это делать, и только лишь через 10–12 лет после отказа от вредной привычки риск развития СД у бывших курильщиков сопоставим с показателями никогда не куривших людей. При проведении небольшого когортного исследования специалисты предположили, что гликемический контроль значительно ухудшается в первый год после прекращения курения. Цель данной работы — изучение того, как долго сохраняется установленная ассоциация и является ли она следствием увеличения массы тела.

Ученые проанализировали базу данных «The Health Improvement Network», содержащую информацию о 3,5 млн пациентах, проживающих в Великобритании и наблюдающихся у 546 врачей общей практики. Они изучили информацию о 10 692 пациентах с СД 2-го типа — пол, возраст, продолжительность заболевания, отношение к курению и уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c). Исследователи установили, что у пациентов, прекративших курение, уровень HbA1c был выше на 0,21% (7,91 против 7,70%), чем у продолжавших курить. Выявленную разницу наблюдали в течение 3 лет после отказа от вредной привычки, однако, она не привела к разрыву долгосрочных макро- или микрососудистых нарушений.

Исследователи отметили, что масса пациентов, прекративших курить, в среднем увеличивалась на 4,8 кг, однако увеличение массы тела на 1 кг приводило к повышению уровня HbA1c лишь на 0,008%, что не являлось клинически значимым. Ученые предположили, что курильщикам назначали более активную терапию, влияющую на HbA1c, однако, и это не подтвердилось. В начале исследования монотерапию метформинном применяли у 34,6% курильщиков и у 32,0% пациентов, отказавшихся от вредной привычки, а в конце — у 29,5 и 22,1% соответственно.

Автор работы доктор Дебора Лицетт (Deborah Lycett) отметила, что в начале исследования ученые были уверены, что наблюдаемое изменение уровня HbA1c связано с увеличением массы тела пациентов. Однако это не было подтверждено. Также нельзя с уверенностью утверждать, что именно прекращение курения приводило к повышению уровня HbA1c. Несмотря на то что при анализе результатов учитывали различные клинические и демографические факторы, способные оказывать влияние на гликемический контроль, нельзя исключить, что отказ от курения сопровождался изменением в схеме лечения или образе жизни, что и сказалось на окончательных выводах. При этом степень тяжести СД 2-го типа может оказывать влияние на успешность мероприятий, направленных на прекращение табакокурения. И все же преимущества прекращения курения для состояния здоровья намного превышают возможные отрицательные последствия этого.

Lycett D., Nichols L., Ryan R. et al. (2015) The association between smoking cessation and glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a THIN database cohort study. *Lancet Diabetes & Endocrinology*, Apr. 29 [Epub ahead of print].

Tucker M.E. (2015) Smoking cessation linked to hba 1c rise in type 2 diabetes. *Medscape*, 4 May (www.medscape.com/viewarticle/844131).

Юлія Котикович

Новые противораковые препараты успешно прошли клинические испытания



На ежегодной конференции Американского сообщества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology), которая проходила в Чикаго, США, с 29 мая по 2 июня 2015 г., представлены результаты сразу нескольких клинических испытаний

III фазы (рандомизированные контролируемые исследования с большой популяцией пациентов), в которых изучали эффективность новых противораковых препаратов. Параллельно данные также опубликовали в «The New England Journal of Medicine». Результаты испытаний оказались довольно обнадеживающими: новые препараты позволяют значительно повысить выживаемость пациентов с наиболее злокачественными видами опухолей.

Ниволумаб при немелкоклеточном плоскоклеточном раке легкого (НПРЛ)

В первом из представленных клинических испытаний оценивали эффективность ниволумаба, человеческого IgG₄ моноклонального антитела. Механизм действия препарата при НПРЛ связывают с блокированием рецепторов PD-1 (рецепторы «запрограммированной смерти») на Т-лимфоцитах. Предполагается, что раковые клетки производят специфические лиганды (PD-L1, PD-L2), которые активируют эти рецепторы. В свою очередь, запуск рецепторов угнетает активацию Т-лимфоцитов и позволяет раковым клеткам избежать обнаружения иммунной системой. Таким образом, применение ниволумаба, предположительно, должно восстанавливать нормальное функционирование иммунной системы.

Ранее уже были успешно проведены испытания I и II фазы, что позволили оценить его эффективность в рамках рандомизированного клинического исследования (РКИ) с участием группы пациентов с НПРЛ. Всего в исследование включили 272 пациента, которых разделили на 2 группы с назначением ниволумаба в дозе 3 мг/кг каждые 2 нед (внутривенно) или доцетаксела в дозе 75 мг/м² площади тела каждые 3 нед (внутривенно). Участников лечили до момента существенного прогрессирования заболевания или появления токсических эффектов. Следует также отметить, что все пациенты были с IV стадией рака и функциональным статусом 1 по шкале ECOG, то есть с ограничениями в физической активности, но с возможностью заниматься легкой работой.

Согласно результатам средняя выживаемость в экспериментальной группе составил 9,2 мес, в то время как в группе доцетаксела — 6,0 мес. При этом риск преждевременной смерти в первой группе был на 41% ниже. Общая выживаемость в группе ниволумаба составила 42%, а в группе доцетаксела — 24%. Более того, в группе ниволумаба у 21% пациентов на протяжении как минимум года не отмечали прогрессирования заболевания. Помимо этого, в экспериментальной группе значительно реже проявлялись токсические эффекты.

Палбоциклиб при ER+ прогрессирующем раке молочной железы

Еще в одном исследовании изучали эффективность палбоциклиба — препарата, который избирательно угнетает циклин-зависимые киназы (CDK) 4 и 6. Как известно, утрата контроля над клеточным делением является одной из основных характеристик опухолей. Угнетение CDK 4 и 6, как показано в предыдущих исследованиях, способствует восстановлению клеточного цикла и блокаде пролиферации раковых клеток.

В РКИ приняли участие 521 женщина с гормонположительным прогрессирующим раком молочной железы (ER+, HER2-). У 23,4% из всех женщин метастатические поражения возникли при инициальной манифестации заболевания. Пациентов разделили на 2 группы с назначением палбоциклиба (125 мг каждые 3 нед *per os*) в сочетании с фулвестрантом (500 мг внутримышечно каждые 14 дней первые 3 инъекции, потом каждые 28 дней) или фулвестрант + плацебо.

Пациентов наблюдали в исследовании в период между 7 октября 2013 по 26 августа 2014 г., и на момент первичного анализа (5 декабря 2014 г.) 68,6% участников из группы палбоци-

клиба и 43,1% — из контрольной продолжали принимать лечение. Главной причиной досрочного прекращения изучаемого вида терапии было прогрессирование заболевания, которое отмечено у 24,5% пациентов из группы комбинации палбоциклиб + фулвестрант и у 50% — в группе плацебо + фулвестрант. Также в группах оценили частоту «клинического преимущества» препаратов (клинический ответ или пролонгированное стабильное состояние), которая для палбоциклиба и контроля составила 34 и 19% соответственно. За период наблюдения (в среднем 5,6 мес) зарегистрировано 5,5 и 5,2% летальных исходов в обеих группах соответственно.

Из-за тяжелых побочных эффектов лечение прекратили 2,6 и 1,7% пациентов соответственно. В экспериментальной группе чаще возникали гематологические нежелательные явления — нейтропения и лейкопения, а также повышенная усталость и тошнота.

Элотузумаб при рецидиве или рефрактерной множественной миеломе

В последнем из представленных исследований оценивали действенность элотузумаба, который является гуманизированным IgG, иммуностимулирующим моноклональным антителом, направленным на блокирование сигнальной молекулы F7 (SLAMF7). Эта молекула — гликопротеин — экспрессируется на клетках миеломы и натуральных киллерах, но не на других клетках, что позволяет с высокой специфичностью воздействовать на раковые клетки. Препарат имеет двойной механизм действия — кроме основного воздействия на раковые клетки, он повышает возможность натуральных киллеров бороться с ними.

Всего в РКИ приняли участие 646 пациентов со множественной миеломой, которых разделили на 2 группы с назначением комбинации элотузумаб + леналидомид + дексаметазон или леналидомид + дексаметазон с циклом в 28 дней. Элотузумаб назначали в дозе 10 мг/кг (внутривенно) на 1; 8; 15-й и 22-й день цикла на протяжении первых 2 циклов и на 1-й и 15-й день — в течение последующих. Ранее все пациенты уже проходили 1–3 вида терапии с прогрессированием заболевания после последней.

Пациентов включили в исследования в период с июня 2011 по ноябрь 2012 г., и на момент первичного анализа (ноябрь 2014 г.) 35% из группы элотузумаба и 20% из контроля получали терапию. На протяжении 1-го года выживаемость без прогрессирования в этих группах составила 68 и 57% соответственно, 2-го года — 41 и 27% соответственно. Средняя выживаемость без прогрессирования составила 19,4 и 14,9 мес соответственно, что указывает на снижение относительного риска прогрессирования заболевания или смерти на 30% для экспериментальной группы. Серьезные побочные эффекты чаще возникали в группе элотузумаба (у 65 и 57% пациентов соответственно). Инфекции чаще возникали также в экспериментальной группе (81 и 74%), однако после стандартизации по экспозиции к препарату различий в частоте возникновения инфекций не выявили.

Выводы

Таким образом, в ходе клинических испытаний предоставили доказательства эффективности новых препаратов. К сожалению, несмотря на сравнительно лучшие результаты, чем при стандартном лечении, новые препараты все же могут помочь далеко не всем пациентам. В будущем следует ожидать появления новых данных о подгруппах больных, которым следует назначать это лечение, и о том, какие дополнительные анализы следует сделать. Так, например, при назначении ниволумаба, скорее всего, целесообразным будет проведение биопсии опухоли на предмет экспрессии PD-L1, что позволит определить его потенциальную эффективность. Еще один недостаток новых препаратов — чрезвычайно высокая стоимость курса лечения.

Brahmer J., Reckamp K.L., Baas P. et al. (2015) Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *New Engl. J. Med.*, 31 May [Epub. ahead of print].

Lonial S., Dimopoulos M., Palumbo A. et al. (2015) Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *New Engl. J. Med.*, 2 June [Epub. ahead of print].

Turner N.C., Ro J., Andre F. et al. (2015) Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *New Engl. J. Med.*, 1 June [Epub. ahead of print].

Виталий Безшейко