

**Снижение риска кровотечений
при проведении антитромботической терапии
у пациентов с острым коронарным синдромом**

Л.П. АНТОНЕНКО, Ю.А. КОБИРНИЧЕНКО

Резюме. В статье приведены основные особенности наиболее часто используемых антикоагулянтов и антиагрегантов. Рассмотрены факторы, которые влияют на эффективность и безопасность их применения, риск возникновения кровотечений, а также индивидуальные особенности пациентов, которые могут влиять на выбор схемы лечения.

Ключевые слова: антитромботическая терапия, антиагрегантная терапия, риск кровотечения.

Reducing the risk of bleeding during antithrombotic therapy in patients with acute coronary syndrome

L. ANTONENKO, Y. KOBIRNICHENKO

Summary. The paper presents the main features of the most commonly used anticoagulants and antiplatelet agents, which affect it's efficiency and safety, and the risk of bleeding, as well as the individual patients features, which can influence on the choice of treatment regimen.

Key words: antithrombotic therapy, antiplatelet therapy, the risk of bleeding.

УДК 616.379-008.64

Застосування аутологічних мезенхімальних стовбурових клітин при лікуванні цукрового діабету

Т.А. БІБІК, С.В. МАРКЕВИЧ, Д.Б. ШОРОХ

Резюме. У роботі показано ефективність комбінованого лікування цукрового діабету із застосуванням аутологічних мезенхімальних стовбурових клітин.

Ключові слова: цукровий діабет, аутологічні мезенхімальні стовбурові клітини.

Цукровий діабет (ЦД) – одне з найпоширеніших захворювань із неухильною тенденцією до зростання. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), частота його в середньому коливається від 1,5 до 3–4%, значно підвищуючись у розвинутих країнах світу (до 5–6%). При цьому майже 90% припадає на хворих із ЦД 2-го типу. У структурі

ендокринних захворювань ЦД посідає близько 60–70% [3]. За оцінкою ВООЗ, у 2010 р. кількість хворих із ЦД у світі становила 221 млн, передбачено, що до 2025 р. їхня кількість зросте до 330 млн [5].

Ситуацію із ЦД 2-го типу часто називають неінфекційною епідемією XXI століття, тому що кількість хворих прогресивно збільшується. Відповідно до прогнозів експертів, уже у 2020 р. у США понад 50% мешканців будуть мати предіабет або ЦД. В Україні у 2010 р. тільки офіційно було зареєстровано більше ніж 1 млн пацієнтів із цим захворюванням; вважають, що реальна кількість таких хворих сягає 5 млн. Поширеність ЦД становить приблизно 4–5% популяції населення, а у віковій групі пацієнтів старше 65 років цей показник досягає 10–15% та подвоюється кожні 10–15 років. Серед причин смерті у світі ЦД з його ускладненнями посідає 3-є місце [3]. Боротьбу із ЦД віднесено до медико-соціальних проблем. Це захворювання є важким тягарем для системи охорони здоров'я, при цьому 80% усіх витрат на обстеження і лікування ЦД припадає на хворих з ускладненнями ЦД.

Сучасним та перспективним підходом до лікування ЦД є клітинна терапія. У сучасній регенеративній медицині у цілому світі, а тепер і в Україні, клітинні технології виходять на лідируючі позиції. Можливості нових клітинних технологій та розроблених на їхній основі методів лікування захворювань, які раніше вважали невиліковними, підвищує інтерес дослідників та лікарів-практиків до цього напрямку терапії.

Серед великої кількості типів стовбурових клітин, запропонованих для лікування, мезенхімальні стовбурові клітини (МСК) жирової тканини заслуговують, напевне, на найбільшу увагу. Уперше подібні клітини було виділено у 70-х роках минулого століття, але на практиці їх почали застосовувати в останні роки, що пов'язано з розвитком відповідних технологій культивування та методів забору підшкірної жирової клітковини. Відповідно до рекомендацій Міжнародної спільноти із застосування технологій для МСК, виділених із жирової тканини, прийнято визначення «стовбурові клітини жирової тканини» (Adipose-Derived Stem Cells-ASCs) [1, 4].

З жирової тканини можна отримати набагато більше клітин, ніж з інших джерел [2]. Технології дозволяють нарощувати клітинну масу до необхідної кількості МСК із малих об'ємів жирової тканини, що неможливо зробити, наприклад, з матеріалу кісткового мозку, в якому, за даними різних авторів, тільки 0,01–0,001% ядерних клітин мають ознаки МСК. У жировій тканині цей показник на кілька порядків вище (до 10^7 – 10^8 /г клітин). Важливим є те, що жирову клітковину для культивування МСК можна отримати майже в будь-якому віці та стані пацієнта [7, 8].

Безперечним аргументом є те, що отримані клітини є аутологічними (особистими) МСК (АМСК), що зводить до мінімуму ризик зараження від чужого біоматеріалу, а також дає можливість уникнути етичних проблем, що виникають у разі використання ембріонального чи фетального матеріалу.

Мета дослідження – вивчення ефективності комбінованого лікування хворих із ЦД 1-го та 2-го типів, ускладненим діабетичною мікроангіопатією та/або полінейропатією I–II ступеня, із застосуванням АМСК в умовах Головного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь» МО України на базі клініки амбулаторної допомоги.

Матеріали і методи

Усім хворим на ЦД амбулаторно проводили стандартне лікування медикаментозними препаратами, призначеними для постійного прийому, та внутрішньовенне введення АМСК. Обстежено 12 чоловіків із ЦД, ускладненим діабетичною мікроангіопатією та/або полінейропатією I–II ступеня. Вік обстежених коливався від 37 до 62 років (середній вік 50,2 роки). ЦД 2-го типу мали 5 пацієнтів, ЦД 1-го типу – 7 пацієнтів. Артеріальну гіпертензію I стадії діагностували у 10 обстежених, II стадії – у 2 обстежених. У 3 пацієнтів під час обстеження було виявлено ішемічну хворобу серця (дифузний кардіосклероз).

Для отримання АМСК проводили забір підшкірної жирової клітковини в операційній клініці амбулаторної допомоги за розробленим та запропонованим нами малотравматичним косметичним методом. Метод обезболювання – місцева інфільтраційна анестезія із застосуванням 0,5% розчину новокаїну. Матеріал у кількості 100–150 г забирали в спеціальний транспортний контейнер, який упаковували в спеціальний пакет, вміщували до транспортного термостату з температурою 37°C та кур'єром доправляли до медичної лабораторії ТОВ «БіоПро Стем Технолоджі».

Залежно від протоколу дослідження, віку та стадії хвороби пацієнта в лабораторії проводили культивування МСК у кількості 3–10 млн клітин протягом 3–6 тижнів до отримання необхідної лікувальної дози. Після цього з дотриманням протоколу транспортування та супровідними документами клініка амбулаторної допомоги отримувала АМСК для подальшого використання. У клініці отримували АМСК за такою процедурою: перевіряли транспортний контейнер на герметичність та відповідність температурному режиму (37°C); перевіряли цілість транспортної упаковки та відповідність маркування на пробірці даним транспортної накладної, а клітинного паспорта пацієнта – його паспортним даним. У подальшому відповідно до інструкції вводили АМСК. Виконували катетеризацію кубітальної вени з підключенням системи із 0,9% розчином натрію хлориду кількістю 50 мл. Через ін'єкційний

клапан канюлі у три етапи вводили суспензію клітин по 2 мл двічі з інтервалом 10 хв. Розчин 0,9% натрію хлориду використовували для контролю за введенням суспензії клітин. Кратність введення АМСК – три введення з інтервалом 21 день. Контролювали основні показники відповідно до графіка через 3 та 6 міс після лікування.

В основу вибору контрольних показників для контролю ефективності лікування та дії АМСК взято дані протоколу надання медичної допомоги хворим з неускладненим ЦД [6], наведені в табл. 1–6.

Таблиця 1

**Діагностичні критерії цукрового діабету
та інших порушень вуглеводного обміну
(ВООЗ, 1999)**

Діагноз	Визначення глюкози в крові	Концентрація глюкози, ммоль/л		
		Цільна кров		Плазма
		Венозна	Капілярна	Венозна
Норма	Натще	< 5,5	> 3,3 < 5,5	> 4,0 < 6,1
	Через 2 год після глюкозотолерантного тесту (ГГТ)	< 6,7	< 7,8	< 7,8
	Натще	> 6,1	> 6,1	> 7,0
	Через 2 год після ГГТ або випадкове визначення глікемії у будь-який час доби незалежно від прийому їжі	> 10,0	> 11,1	> 11,1
Порушена толерантність до глюкози	Натще	< 6,1	< 6,1	< 7,0
	Через 2 год після ГГТ	> 6,7 < 10,0	> 7,8 < 11,1	> 7,8 < 11,1
Порушена глікемія натще	Натще	> 5,6 < 6,1	> 5,6 < 6,1	> 6,1 < 7,0
	Через 2 год (якщо визначають)	< 6,7	< 7,8	< 7,8

Таблиця 2

**Критерії компенсації вуглеводного обміну
при цукровому діабеті 1-го та 2-го типів**

Показники		Компенсація	Субкомпенсація	Декомпенсація
Глікований гемоглобін (HbA1c), %		< 7,0	7,1–7,5	> 7,5
Контроль глюкози в капілярній крові, ммоль/л	Глікемія натще	5,0–6,0	6,1–6,5	> 6,5
	Глікемія через 2 год після їжі	7,5–8,0	8,1–9,0	> 9,0
	Глікемія перед сном	6,0–7,0	7,1–7,5	> 7,5

Таблиця 3

**Ризик ангіопатії залежно від показників вуглеводного обміну
(European Diabetes Policy Group, 1998–1999)**

Показники		Низький ризик ангіопатії (цільові значення)	Ризик макроангіопатії	Ризик мікроангіопатії
HbA1c, %		≤ 6,5	> 6,5	> 7,5
Глікемія, ммоль/л (капілярна кров)	Натще/перед їжею	≤ 5,5	> 5,5	> 6,0
	Через 2 год після їжі	< 7,5	≥ 7,5	> 9,0

Таблиця 4

**Ризик ангіопатії залежно від показників ліпідного обміну
(European Diabetes Policy Group, 1998–1999)**

Показники	Цільові значення	Низький ризик ангіопатії	Помірний ризик ангіопатії	Високий ризик ангіопатії
Загальний холестерол (ХС), ммоль/л	< 4,5	< 4,8	4,8–6,0	> 6,0
ХС ліпопротеїнів низької щільності, ммоль/л	< 2,5	< 3,0	3,0–4,0	> 4,0
ХС ліпопротеїнів високої щільності, ммоль/л	Чол. > 1,0 Жін. > 1,2	> 1,2	1,0–1,2	< 1,0
Тригліцериди, ммоль/л	< 1,7	< 1,7	1,7–2,2	> 2,2

Таблиця 5

Ризик ангіопатії залежно від показників артеріального тиску

	Низький ризик ангіопатії/цільовий рівень	Помірний ризик ангіопатії	Високий ризик ангіопатії
Рівень артеріального тиску, мм рт. ст.	≤ 130/80	> 130/80 ≤ 140/85	> 140/85

Частоту контрольних обстежень пацієнтів відповідно до протоколу дослідження наведено у табл. 6.

Міжнародним критерієм ефективності лікування ЦД 2-го типу є показник рівня HbA1c.

Частота контрольних досліджень

Діагностичні дослідження та консультації	
Показник	Частота
Самоконтроль глікемії 3–4 рази на добу	У дебюті захворювання і при декомпенсації – щоденно
HbA _{1c}	1 раз на 6 міс
Біохімічний аналіз крові (загальний білок, загальний ХС, тригліцериди, білірубін, аланінова трансаміназа (АЛТ), аспарагінова трансаміназа (АСТ), сечовина, креатинін, калій, натрій, кальцій)	1 раз на 6 міс
Загальний аналіз крові	1 раз на 6 міс
Загальний аналіз сечі	За показаннями, але не рідше ніж 2 рази на рік
Мікроальбумінурія	1 раз на рік
Контроль артеріального тиску	Під час кожного відвідування лікаря
Електрокардіографія	Щорічно
Огляд ніг	Під час кожного відвідування лікаря
Огляд ендокринологом	Щомісячно та за потреби
Флюорографія органів грудної клітки	Щорічно
Огляд окулістом	Щорічно, за показаннями – частіше
Огляд неврологом, хірургом, спеціалістом кабінету діабетичної стопи	Щорічно, за показаннями – частіше

Результати та їх обговорення

Обстежено 12 пацієнтів з ЦД, ускладненим діабетичною мікроангіопатією та/або полінейропатією I–II ступеня, які на фоні постійного прийому цукрознижувальних препаратів додатково внутрішньовенно отримували АМСК. Дані лабораторних показників у динаміці лікування надано у табл. 7.

Відомо, що основним завданням лікування хворих на ЦД є максимальна компенсація обмінних процесів та забезпечення енергетичного балансу. Компенсація ЦД передбачає нормалізацію показників вуглеводного, жирового та білкового обміну.

Дані табл. 7 демонструють, що за період лікування цукрознижувальними препаратами та АМСК відбулося зниження глюкози на 2,5 ммоль/л (24,6%). У хворих, яких спостерігали, параметри вуглеводного обміну свідчили про стан субкомпенсації. При цьому рівень глюкози натще після 3 міс лікування знизився з 9,4 до 8,4 ммоль/л, а через 6 міс до 6,9 ммоль/л.

Середні значення показників лабораторного обстеження хворих із цукровим діабетом під час лікування із застосуванням мезенхімальних стовбурових клітин жирової тканини

Показники	До введення АМСК	Через 3 міс	Через 6 міс
Глюкоза крові (натще), ммоль/л	9,4	8,4*	6,9*
HbA1c, %	7,5	7,3	7,1
Середній рівень глюкози крові протягом доби, ммоль/л	8,3	7,5*	7,1*
Тригліцериди, ммоль/л	5,2	3,3*	2,9*
Загальний ХС, ммоль/л	7,6	5,8*	4,8*
АЛТ, Од/л	31,4	26,3	29,7
АСТ, Од/л	26,6	23	27,7
Креатинін, мкмоль/л	99	97,8	95,1
С-пептид, нг/мл	4,5	4,2	3,8*

Примітка. * Вірогідність різниці показників порівняно з початковим рівнем < 0,05.

HbA1c – біохімічний показник крові, що відображає рівень цукру в крові (глікемію) за тривалий час. Цей показник дає можливість виявляти ЦД на ранній стадії, отже, розпочати своєчасне раннє лікування захворювання, а також проводити моніторинг ефективності лікування захворювання. Доведено, що зниження значення HbA1c на 1% дозволяє знизити ризик діабетичної ретинопатії (ускладнення, що є причиною сліпоти) на 45%. Середнє значення цього показника за період лікування зменшилося з 7,5 до 7,1%, що свідчить про хороші результати лікування внаслідок введення АМСК.

Вторинна тригліцеридемія, гіпохолестеролемія, підвищення рівнів АЛТ, АСТ, С-пептиду при ЦД свідчать про порушення синтетичної функції печінки, її білкового та жирового обміну. Особливе значення має визначення концентрації С-пептиду у крові. Цей показник відображає остаточну синтетичну функцію β -клітин підшлункової залози та, на відміну від інсуліну, не вступає в перехресну реакцію з інсуліновими антитілами, що дозволяє за його рівнем опосередковано оцінювати вміст ендогенного інсуліну у хворих із ЦД.

Проведене лікування сприяло також зниженню у крові пацієнтів рівнів тригліцеридів (з 5,2 до 2,9 ммоль/л), загального ХС (з 7,6 до 4,8 ммоль/л), АЛТ (з 31,4 до 29,7 Од/л), С-пептиду (з 4,5 до 3,8 нг/мл за нормальних значень 0,78–1,89 нг/мл), що свідчить про покращення синтетичної функції β -клітин підшлункової залози.

Усі пацієнти відзначили покращення загального самопочуття, зниження відчуття «оніміння» в нижніх кінцівках, у них нормалізувався сон, апетит, знизилися показники систолічного артеріального тиску на 17,1 мм рт. ст.

Висновки

1. Комбіноване лікування цукрового діабету із застосуванням аутологічних мезенхімальних стовбурових клітин за розробленою в клініці амбулаторної допомоги методикою забору підшкірної жирової клітковини та введення аутологічних мезенхімальних стовбурових клітин позитивно впливає на обмінні процеси в організмі людини, зумовлює зниження в крові рівнів глюкози на 24,6%, глікованого гемоглобіну на 5,4%, тригліцеридів на 44,3%, холестеролу на 36,8%, С-пептиду на 15,6% та може застосовуватись у клінічній практиці.

2. У хворих із цукровим діабетом відмічено покращення загального самопочуття, апетиту, нормалізація сну та зниження систолічного артеріального тиску на 17,1 мм рт. ст.

Література

1. Авраменко Т.В. Застосування стовбурових клітин пуповидної крові як перспективний напрямок в лікуванні цукрового діабету / Т.В. Авраменко // <http://www.stemcellclinic.com/ru/scince/pr/item/1283.html>.

2. Габріелян А.В. Джерела стовбурових клітин для лікування хворих з порушеною функцією скорочення міокарда / А.В. Габріелян, В.Й. Смержевський, Т.М. Доманський, В.Ф. Онищенко // Серце і судини. – 2011. – № 3. – С. 89–93.

3. Клиническая эндокринология. Руководство / Н.Т. Старкова. – СПб.: Питер, 2002. – С. 259–263. – 576 с.

4. Литвинова Н.Ю. Применение стволовых клеток, полученных из жировой ткани, для лечения сердечно-сосудистых заболеваний / Н.Ю. Литвинова, Д.Б. Шорох, И.Г. Криворчук // Серце і судини. – 2011. – № 3. – С. 81–88.

5. Маньковський Б.М. Принципи цукрознижувальної терапії хворих на цукровий діабет II типу з метаболічним синдромом / Б.М. Маньковський // Нова медицина. – 2011. – № 3. – С. 34–36.

6. Протоколи надання медичної допомоги за спеціальністю «Ендокринологія». Наказ Міністерства охорони здоров'я № 356 від 22.05.2009.

7. Салютін Р.В. Застосування стовбурових клітин пуповидної крові як перспективний напрямок в лікуванні цукрового діабету. Клінічні дослідження ефективності клітинної терапії при цукровому діабеті / Р.В. Салютін // <http://www.stemcellclinic.com/ru/scince/pr/item/1283.html>.

8. Шорох Д.Б. Компанія «БіоПро Стем Технолоджі». Що таке мезенхімальні стовбурові клітини з жирової клітковини (ADSC)? / Д.Б. Шорох // <http://biopro-st.com/documents>.

Применение аутологических мезенхимальных стволовых клеток при лечении сахарного диабета

Т.А. БИБИК, С.В. МАРКЕВИЧ, Д.Б. ШОРОХ

Резюме. В работе показана эффективность комбинированного лечения сахарного диабета с применением аутологических мезенхимальных стволовых клеток.

Ключевые слова: сахарный диабет, аутологические мезенхимальные стволовые клетки.

The use of autologous mesenchymal stem cells for diabetes treatment

T. BIBIK, S. MARKEVICH, D. SHOROKH

Summary. The paper shows the efficiency of combined treatment of diabetes mellitus with the usage of autologous mesenchymal stem cells.

Key words: diabetes mellitus, autologous mesenchymal stem cells.

УДК 616.12:615.272.4

Эффективность и безопасность статинов при остром коронарном синдроме

М.П. БОЙЧАК, Г.В. МЯСНИКОВ, З.В. ЛЕВШОВА

Резюме. В группе пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, получавших статины, выявлено значительное влияние на зону инфаркта миокарда, проявившееся с первых дней терапии. Было продемонстрировано, что признаки раннего постинфарктного ремоделирования в этой группе отсутствовали, в отличие от группы больных, которые не получали статины.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, постинфарктное ремоделирование, статины.

Сердечно-сосудистые заболевания, патогенетически связанные с атеросклерозом, в структуре заболеваемости в 2010 г. составили 30,6% (в 2000 г. — 24,5%) и занимают первое место, лидируя в структуре общей смертности с тенденцией к росту (с 60,9% в 2000 г. до 66,6% в 2010 г.) [8]. В настоящее время атеросклероз рассматривают как многофакторное состояние, развивающееся в виде хронического системного или острого локального воспаления в местах атеросклеротического поражения артерий (дестабилизация бляшки), протекающего на фоне характерных, во многом генетически детерминированных изменений метаболизма липидов [3].