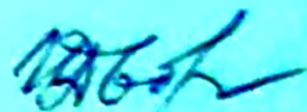


**ІНСТИТУТ ПРОБЛЕМ ЕНДОКРИННОЇ ПАТОЛОГІЇ
ІМ. В. Я. ДАНИЛЕВСЬКОГО АМН УКРАЇНИ**

ДВОРНИК Ірина Леонівна



УДК 616.379-008.64-08.324

**ВИВЧЕННЯ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ ДІЇ КРІОКОНСЕРВОВАНОЇ
ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЇ ТКАНИНИ В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ
ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 1 ТА 2 ТИПІВ**

14.01.14 - ендокринологія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Харків - 2004

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Українській медичній стоматологічній академії МОЗ України

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор, Лауреат Державної премії України **Бобирьова Людмила Єгорівна**, Українська медична стоматологічна академія МОЗ України, завідувачка кафедри ендокринології з лікувальною фізкультурою та спортивною медициною

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Полторак Вікторія Віталіївна**, завідувачка відділу експериментальної ендокринології, завідувачка лабораторії патофізіології Інституту проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського АМН України

доктор медичних наук, професор, Заслужений діяч науки і техніки України **Хворостінка Володимир Миколайович**, Харківський державний медичний університет, завідувач кафедри факультетської терапії

Провідна установа:

Інститут геронтології АМН України, м. Київ

Захист відбудеться " 30 " січня 2004 р. о 13⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.564.01 при Інституті проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського АМН України за адресою: 61002, м. Харків, вул. Артема, 10.

З дисертацією можна ознайомитись в бібліотеці Інституту проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського АМН України (61002, м. Харків, вул. Артема, 10).

Автореферат розісланий " 27 " грудня 2004 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
кандидат медичних наук



Тихонова Т. М.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. На сьогодні проблема ЦД (цукровий діабет) є не тільки медичною, але і соціальною. За розповсюдженістю серед неінфекційних патологій він займає третє місце, поступаючись серцево-судинним і онкологічним захворюванням (Stamler G. et al., 1993; Дедов И.И., Фадеев В.В., 1998). В Україні офіційно зареєстровано близько 1 млн. хворих (Ефимов А.С. и соавт., 2000; Корпачев В. В., 2001). Всесвітня організація охорони здоров'я оцінила сучасний стан росту захворюваності на ЦД як глобальну епідемію, яка потребує вирішення як медичних, так і соціальних проблем (Bakkeskov S. et al., 1989; Westphal D., Piwernetz K., 1998).

Важлива соціальна значимість ЦД полягає в тому, що він призводить до ранньої інвалідизації та летальності, яка зумовлена наявністю пізніх судинних ускладнень діабету - мікро- та макроангіопатій (Hanefeld M., 1997; Балаболкин М.И., 2000). Це й економічна проблема: сьогодні ЦД забирає 10% національного бюджету охорони здоров'я України (Прудіус А. С. та співавт., 2000).

Зважаючи на доведене провідне значення глікемічної компенсації для попередження та гальмування розвитку судинних ускладнень (UKPDS Group, 1998), слід зазначити, що визначені параметри компенсації досягаються у незначній кількості діабетичного загалу (New J. P. et al, 2000, Liebl A. et al., 2001). Такі реалії сьогодення націлюють на пошук доповнюючої терапії, яка б спрощувала досягнення цих рівнів.

Медицина останніх десятиліть створила серйозні передумови для розвитку фетальної терапії і трансплантації клітин, а досягнення біологічних наук дозволили розробити біотехнологічні процеси, які забезпечують ефективність їх клінічного застосування (Бугаєв В. М., 2000; Грищенко В. І., 2000; Возіанов О. Ф. та співавт., 2000). Особливе місце у клітинній та тканинній терапії належить плаценті як органу, який має широкі біологічні можливості і забезпечує ріст і розвиток дитини (Athanasziades A., Lala H. K., 1998; Морозова Р. П. та співавт., 1999). Використання препаратів, отриманих з плацентарної тканини, розраховано на стимуляцію неспецифічної резистентності організму, а також на підвищення репаративних властивостей пошкоджених клітинних популяцій (Скалецкий Н.Н. и соавт., 1990; Fine A., 1994; Hering B.J. et al., 1995; Winther H. et al., 1999). В той же час на сьогоднішній день в науковій літературі практично відсутні дані щодо особливостей використання кріоконсервованої фетоплацентарної тканини в лікуванні ЦД.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота є фрагментом сумісної планової НДР Української медичної стоматологічної академії та Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України за № 0199V000323 "Розробка нових кріобіологічних технологій застосування кріоконсервованих ембріональних клітин, тканин людини та тварин у медицині", що увійшла до циклу робіт "Розробка на базі фундаментальних досліджень нових біотехнологій для одержання клітинних і тканинних трансплантатів", яким присуджена Державна премія України в галузі

науки і техніки в 2002 році.

Вказаний напрямок співпадає з основною метою Комплексної програми "Цукровий діабет" в Україні (Указ Президента України від 21.05.1999 р. № 545/99), направленої на профілактику та зменшення розвитку ускладнень ЦД, збільшення тривалості життя хворих на цукровий діабет, а також підвищення його комфортності.

Проведене дослідження узгоджується з законом "Про трансплантацію органів та інших анатомічних матеріалів людини" № 1007-XIV від 16.07.1999 р. та Постановою Кабінету Міністрів України "Про затвердження Державної програми розвитку трансплантації на 2002-2005 роки" № 1339 від 12.02 2002 року.

Мета і завдання дослідження. На підставі клінічних спостережень та біохімічних досліджень обґрунтувати доцільність використання кріоконсервованої фетоплацентарної тканини для підвищення ефективності комплексного лікування ЦД 1 та 2 типів.

Задачі дослідження. Для досягнення поставленої мети вважали за необхідне вирішення наступних задач:

1. Динамічне дослідження стану глікемічного контролю, вивчення поширеності ЦД, його ускладнень, летальності хворих в залежності від характеру терапії.

2. Виявити особливості клінічного перебігу ЦД 1 та 2 типів.

3. Оцінити стан вуглеводного та ліпідного обмінів, ВРПО (вільнорадикального перекисного окислення) ліпідів, антиоксидантного захисту та імунної системи у хворих на ЦД 1 та 2 типів.

4. Вивчити вплив гетеротопічної трансплантації кріоконсервованої фетоплацентарної тканини на клінічний перебіг ЦД 1 типу, стан вуглеводного та ліпідного обмінів, ВРПО ліпідів, антиоксидантного захисту та імунної системи у хворих на ЦД 1 типу.

5. Вивчити вплив гетеротопічної трансплантації кріоконсервованої фетоплацентарної тканини на клінічний перебіг ЦД 2 типу, стан вуглеводного та ліпідного обмінів, ВРПО ліпідів, антиоксидантного захисту та імунної системи у хворих на ЦД 2 типу.

Об'єкт дослідження - хворі на цукровий діабет 1 та 2 типів.

Предмет дослідження - стан вуглеводного, ліпідного обмінів, ВРПО ліпідів, антиоксидантного захисту та імунної системи у хворих на ЦД 1 та 2 типів.

Методи дослідження. В роботі використані клінічні, біохімічні, імунологічні та статистичні методи дослідження.

Наукова новизна отриманих результатів. За даними створеного нами "Реєстру хворих на цукровий діабет по Полтавській області" вперше визначено стан глікемічної компенсації у хворих на ЦД, вивчена поширеність ЦД 1 та 2 типів, їх ускладнень та летальність хворих в залежності від характеру отримуваної терапії по Полтавському регіону. Проведено порівняльну характеристику з

такими ж даними по Україні в цілому. Встановлено, що поширеність цього захворювання з роками зростає. Доведено, що не дивлячись на великий арсенал засобів лікування ЦД, кількість ускладнень та летальність від ЦД як по Полтавському регіону, так і по Україні в цілому з роками збільшуються.

Встановлено, що окрім порушення вуглеводного обміну, характерного для ЦД 1 та 2 типів, серед метаболічних змін у хворих на ЦД активізується інтенсивність вільнорадикальних реакцій та порушується ліпідний обмін, що більше виражено у хворих на ЦД 2 типу, на фоні різкого зниження активності САЗ (система антиоксидантного захисту). Доведено, що ці реакції посилюються як з віком, так і зі збільшенням тривалості захворювання.

Встановлено, що частоту, тяжкість та характер судинних ускладнень у хворих на ЦД 2 типу визначає поєднання двох та більше компонентів метаболічного синдрому.

Вперше досліджено лікувальні властивості кріоконсервованої фетоплацентарної тканини та доведено ефективність застосування плаценти в комплексній терапії ЦД як за рахунок підвищення адаптивних можливостей організму, так і за рахунок усунення метаболічних порушень. Встановлено, що використання кріоконсервованої фетоплацентарної тканини дозволяє підтримувати задовільний глікемічний контроль (нормалізація глікемічного профілю, глікозильованого гемоглобіну), суттєво знизити активність вільнорадикального перекисного окислення ліпідів (зменшення рівня ТБК-реактивних, дієнових кон'югатів) у хворих на ЦД 1 типу та нормалізувати ліпідний обмін (зменшення рівня загального холестерину) у хворих на ЦД 2 типу.

Доведено, що використання фетоплацентарної тканини дозволяє знизити потребу в інсуліні та цукрознижуючих препаратах, дає змогу досягти стабільності перебігу ЦД та покращити якість життя хворих на ЦД. Також встановлено, що терапевтичний ефект після трансплантації зберігається протягом року.

Практичне значення отриманих результатів. Виявлені результати клінічних спостережень, а саме позитивний вплив кріоконсервованої фетоплацентарної тканини на вуглеводний обмін, клінічну симптоматику ЦД, стабілізацію його перебігу, покращання якості життя хворих на ЦД дозволили обґрунтувати використання гетеротопічної трансплантації фетоплацентарної тканини в комплексній терапії ЦД та рекомендувати цей метод для впровадження в практику. Здатність плаценти гальмувати процеси ВРПО ліпідів, нормалізувати ліпідний обмін та активізувати САЗ обґрунтовують доцільність її застосування з метою профілактики судинних ускладнень ЦД.

На підставі отриманих результатів розроблені і впроваджені в клінічну практику нові способи ембріонально-тканинної терапії ЦД, що засвідчено Патентами України (№ 32255А та № 39046А).

Результати досліджень використовуються в клінічній практиці ендокринологічного відділення Полтавської обласної клінічної лікарні (ПОКЛ)

ім. М.В. Скліфосовського, Полтавського регіонального центру клітинної та тканинної терапії, а також в навчальному процесі кафедри ендокринології з лікувальною фізкультурою та спортивною медициною Української медичної стоматологічної академії м. Полтава, курсі ендокринології Донецького державного медичного університету ім. Горького, кафедри факультетської терапії Одеського державного медичного університету, кафедри ендокринології Львівського державного медичного університету ім. Д. Галицького, кафедри госпітальної терапії №1 з курсом ендокринології Луганського державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно розроблена програма досліджень, визначено їх мету та задачі, створено реєстр хворих на ЦД, за даними якого проведено аналіз розповсюдженості ЦД. Проаналізовано дані історій хвороб, проведено клінічне обстеження хворих, аналіз результатів клінічних та лабораторних досліджень, збір та аналіз літератури, інформаційний пошук та статистична обробка результатів дослідження. Дисертантом особисто підготовлено до публікації наукові праці та дисертацію до захисту.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертації доповідались на: науково-практичній конференції, присвяченій 80-річчю Інституту проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського АМН України "Актуальні проблеми фармакотерапії ендокринних захворювань", м. Харків, 1997; Міжнародному медичному конгресі студентів і молодих вчених, м. Тернопіль, 1999; Міжнародному науково-практичному семінарі "Сучасні методи лікування цукрового діабету та його ускладнень", м. Полтава, 1999; II Російському конгресі з патофізіології "Патофизиология органов и систем. Типовые патофизиологические процессы", м. Москва, 2000; щорічних наукових конференціях (1999-2003 рр.) УМСА; науково-практичній конференції "Сучасні напрямки розвитку ендокринології", м. Харків, 2003; Пленумі Асоціації ендокринологів України, м. Львів, 2003.

Публікації результатів дослідження. За темою дисертації опубліковано 12 наукових робіт, з них 4 статті - 2 з яких у наукових виданнях, затверджених ВАК України, 6 тез доповідей на наукових форумах, отримано 2 деклараційні патенти України.

Структура й обсяг дисертації. Дисертація викладена на 156 сторінках машинописного тексту. Складається з вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, заключення, висновків та практичних рекомендацій, списку використаної літератури, що містить 196 джерел, з яких 115 вітчизняних авторів та 81 іноземних. Дисертація проілюстрована 28 таблицями та 33 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Робота виконана на кафедрі ендокринології з лікувальною фізкультурою та спортивною медициною

Української медичної стоматологічної академії на базі ендокринологічного відділення Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського, Полтавського регіонального центру клітинної та тканинної терапії, навчально-консультативного діабетологічного центру.

Об'єктом дослідження особливостей перебігу ЦД стали 178 хворих на цукровий діабет, з яких 81 особа - хворі на ЦД 1 типу та 97 осіб - хворі на ЦД 2 типу.

Для вивчення ефективності комплексної терапії ЦД було проведено клінічне обстеження хворих на ЦД, які отримували традиційну терапію та терапію з використанням гетеротопічної трансплантації кріоконсервованої фетоплацентарної тканини. Традиційна терапія для хворих на ЦД 1 типу включала інсулінотерапію, застосування ангіопротекторів, ліпотропних та вітамінних препаратів. Для хворих на ЦД 2 типу - пероральні гіпоглікемізати (манініл, глібенкламід), гепатотропні, вітамінні, ліпотропні препарати та ангіопротектори. Слід зазначити, що у 49 хворих на ЦД 2 типу спостерігалась вторинна сульфамідорезистентність, тобто в лікуванні вони потребували інсулін. Групи були репрезентативні за статтю, віком, тривалістю ЦД. Також проводилося клінічне обстеження практично здорових осіб, ця група склала 27 чоловік. Для чистоти досліджень та достовірного порівняння група практично здорових осіб була розподілена на дві групи: до 40 років та після 40 років, які відповідно склали 11 та 16 осіб. Угрупування обстежених наведено у таблиці 1.

Таблиця 1

Угрупування обстежених хворих та практично здорових осіб

Група спостереження	Кількість хворих	Проведена терапія
Практично здорові особи	27	—
Хворі на ЦД 1 типу	23	Традиційна терапія
Хворі на ЦД 1 типу	58	Традиційна терапія + плацента
Хворі на ЦД 2 типу	37	Традиційна терапія
Хворі на ЦД 2 типу	11	Традиційна терапія + плацента
Хворі на ЦД 2 типу, вторинноінсулінзалежний	24	Традиційна терапія
Хворі на ЦД 2 типу, вторинноінсулінзалежний	25	Традиційна терапія + плацента

Діагноз захворювання було верифіковано на основі клінічної картини захворювання, даних загальноклінічних, біохімічних та імунологічних досліджень. Тип ЦД, ступінь його важкості та компенсації визначався згідно класифікації ВООЗ (1999). Оцінювались також наступні критерії: стать, вік, тривалість захворювання, тип, доза інсуліну або цукрознижуючого препарату.

Для оцінки якості життя ми використовували методику діагностики оперативної оцінки самопочуття, активності та настрою, яку проводили за допомогою анкетування (Д. Я. Райгородський, 1999). Отримані бали згруповувались у відповідності з ключем в три категорії і підраховувалась кількість балів по кожній з них. Оцінки, які перевищували чотири бали, говорили про сприятливий стан досліджуваного, оцінки нижче чотирьох балів свідчили про протилежне. Нормальні оцінки стану знаходяться в діапазоні 5,0 - 5,5 балів.

До лікування, через три місяці та один рік після нього у хворих визначалися показники, що відображають стан вуглеводного (глюкоза, глікозильований гемоглобін) та ліпідного (загальний холестерин, β - та пре- β -ліпопротеїди) обмінів, ВРПО ліпідів (дієнові кон'югати, ТБК - реактанти), антиоксидантного захисту (церулоплазмін) та імунної системи (Т- лімфоцити, В - лімфоцити, Т- супресори, Т- хелпери, індекс навантаження).

Весь технологічний ланцюжок, від заготівлі плаценти до закладання фетоплацентарної тканини в кріобанк, виконувався співробітниками Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України (директор - академік НАН України, д.мед.наук, професор В.І. Грищенко).

Кріоконсервована фетоплацентарна тканина в амніотичній оболонці вводилась одноразово шляхом підшкірної гетеротопічної трансплантації в зовнішньо-верхній квадрант сідниці. Кріотрансплантат становить дільницю плаценти, розміром 3 x 2 x 0,5 см, вагою ($10 \pm 0,5$) г, поміщений в амніотичну оболонку 5 x 5 см. Імплантат фіксувався за допомогою кетгутувих лігатур в підшкірній кишені. Шкіра над імплантатом зшивалась окремими кетгутувими лігатурами. Зверху рана покривалась асептичною пов'язкою.

Статистична обробка даних проводилась методом варіаційної статистики за допомогою стандартного пакета статистичних розрахунків Microsoft® Excel 97 SR - 1 на персональному комп'ютері Pentium III. Вірогідність розходжень середніх величин визначалася за критерієм Стьюдента (t). Розходження вважались достовірними при $p \leq 0,05$. Взаємозв'язок між показниками визначали методом параметричної кореляції за коефіцієнтом кореляції Пірсона.

Результати досліджень та їх обговорення. Нами проведено дослідження щодо поширеності ЦД, його ускладнень, летальності за останні 15 років у Полтавському регіоні за даними "Ресстру хворих на цукровий діабет по Полтавській області". Цей реєстр представляє собою базу даних щодо хворих на ЦД по Полтавській області, що нараховує інформацію про понад 30 тис хворих. Порівняльна характеристика з такими ж даними по Україні проводилася за допомогою щорічного огляду МОЗ України та Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка АМН України "Основні показники діяльності ендокринологічної служби України ..." за останні 15 років.

Було встановлено, що за останні 15 років поширеність ЦД зростає по Полтавській області в 1,8 разів, по Україні в цілому в 1,7 разів. Кількість хворих, що страждають на ЦД, на 01.01.2003р. по Полтавській області склала 32829 осіб, з яких 8,2% припадає на 1 тип та 91,8% - на 2 тип цукрового діабету.

Вторинноінсулінзалежний цукровий діабет склав 3,9% від хворих на ЦД 2 типу, тобто 12,1% склали хворі, які знаходились на інсулінотерапії.

У 37,1% хворих зареєстровані хронічні ускладнення цукрового діабету, причому для ЦД 2 типу характерна більш висока частота судинних ускладнень (діабетична ретинопатія у 72,2% хворих на ЦД 2 типу проти 54,1% у хворих на ЦД 1 типу; діабетична нефропатія у 68,7% проти 52,6% у хворих на ЦД 1 типу; мікро- та макроангіопатія нижніх кінцівок у 99,4% проти 89,6% у хворих на ЦД 1 типу; інсульт у 7,1% проти 0,6% у хворих на ЦД 1 типу; інфаркт міокарду - 4,9% проти 0,4% у хворих на ЦД 1 типу; артеріальна гіпертензія у 54,9% проти 4,9% у хворих на ЦД 1 типу). При аналізі динаміки рівня летальності по роках у Полтавській області і по Україні в цілому виявлене її поступове збільшення. Так, по Полтавській області за останні 15 років вона збільшилася в 1,8 разів, по Україні - в 1,6 разів.

Вивчення характеру інсулінотерапії дає змогу говорити про збільшення використання високоякісних монопікових, монокомпонентних свинячих інсулінів (66,7%) та людських інсулінів (33,3%) в порівнянні з восьмидесятими роками, коли в практиці інсулінотерапії переважали яловичі інсуліни (64,9%). Також збільшується кратність введення добової дози інсулінів. Так, в 1986 році однократне введення проводилось у 73,6% хворих на ЦД, двохкратне - у 22,4%, трьохкратне та чотирьохкратне введення добової дози інсулінів практично не застосовувалось. В 2000 році однократне введення використовували у 7,7% хворих, двохкратне - у 60,5% хворих, трьохкратне - у 26,1% хворих, до того ж в практику впроваджується чотирьохкратне введення інсулінів (5,7%).

Не дивлячись на це, нами виявлено, що в середньому на кожного хворого ЦД 1 типу приходить 2,05 тяжких гіпоглікемічних станів, а також 3,13 кетоацидотичних станів за рік, тобто кожні 2 - 2,5 - 3 місяці хворий знаходиться в декомпенсації, що потребує негайної госпіталізації.

Таким чином, невпинне зростання поширеності ЦД за вивчений період, збільшення числа ускладнених форм діабету, яке обумовлене недостатнім рівнем компенсації та летальності від цього захворювання свідчать про невирішеність проблеми ЦД, що також підтверджується статистичним аналізом по Полтавській області. Тому пошук нових методів та біотехнологій лікування даної патології є досить актуальним.

Групу хворих на ЦД 1 типу склала 81 особа. Середній вік хворих становив 29,5 років. Середня тривалість захворювання становила 8,3 років. Проведене нами обстеження цих хворих свідчить про перевагу скарг, обумовлених декомпенсацією захворювання та подальше приєднання скарг, обумовлених судинними ускладненнями. Причому, для цього типу діабету характерний лабільний перебіг. У обстеженої групи хворих виявлені наступні судинні ускладнення: діабетична ретинопатія (51,9%), діабетична нефропатія (46,9%), діабетична мікроангіопатія нижніх кінцівок (96,2%), діабетична макроангіопатія нижніх кінцівок (76,5%), серцево-судинні захворювання у 15 хворих (18,5%), церебро-васкулярні захворювання у 9 хворих (11,1%). Вони спостерігались на

фоні розвитку гіперглікемії ($(12,48 \pm 0,26)$ ммоль/л проти $(4,30 \pm 0,14)$ ммоль/л у практично здорових) та достовірного підвищення рівня глікозильованого гемоглобіну ($(9,83 \pm 0,19)$ % проти $(3,82 \pm 0,11)$ % у практично здорових) ($p < 0,001$ та $p < 0,001$ відповідно). Порухення вуглеводного обміну супроводжувались помірною гіперхолестеринемією ($(4,88 \pm 0,06)$ ммоль/л проти $(4,29 \pm 0,07)$ ммоль/л у практично здорових) та гіперліпопротеїнемією ($(5,24 \pm 0,09)$ г/л проти $(4,28 \pm 0,07)$ г/л у практично здорових) ($p < 0,01$ та $p < 0,01$ відповідно). У обстежених хворих на ЦД 1 типу встановлена значна інтенсифікація ВРПО ліпідів, про що свідчить достовірне підвищення рівня ТБК-реактантів ($(6,66 \pm 0,26)$ мкмоль/л проти $(4,49 \pm 0,13)$ мкмоль/л у практично здорових) та дієнових кон'югатів ($(47,83 \pm 0,68)$ мкмоль/л проти $(20,95 \pm 0,39)$ мкмоль/л у практично здорових) ($p < 0,001$ та $p < 0,001$ відповідно). Спостерігалось індуктивне підвищення активності церулоплазміну ($(274,53 \pm 5,73)$ Од/мл проти $(127,46 \pm 2,20)$ Од/мл у практично здорових) ($p < 0,001$).

Нами виявлено, що у хворих на ЦД 1 типу страждає клітинна ланка імунітету, адже достовірно знижується кількість Т-лімфоцитів з супресорною активністю, а саме $(6,81 \pm 1,54)$ % проти $(17,71 \pm 0,88)$ % у практично здорових ($p < 0,001$). Також відмічено зниження індексу навантаження, а саме $1,98 \pm 0,13$ проти $2,75 \pm 0,15$ у практично здорових ($p < 0,001$).

Аналіз біохімічних показників в залежності від тривалості захворювання свідчить, що при терміні захворювання більше 10 років достовірно зростає рівень глікозильованого гемоглобіну ($p < 0,001$) і спостерігається тенденція до підвищення рівня ВРПО ліпідів, а саме ТБК-реактантів ($p < 0,1$). В залежності від віку обстежених хворих виявлено тенденцію до підвищення вмісту проміжних продуктів ВРПО ліпідів, а саме дієнових кон'югатів ($p < 0,1$) та збільшення індексу маси тіла ($p < 0,001$).

Групу хворих на ЦД 2 типу склали 97 осіб. Середній вік хворих становив 55,4 років. Середня тривалість захворювання становила - 7,5 років. Обстеження цих хворих виявило клінічну симптоматику з перевагою скарг, зумовлених ураженням судин та нервів. Скарги ж, обумовлені декомпенсацією, проявлялись не так демонстративно. Вказані клінічні прояви спостерігались на фоні судинних ускладнень: діабетичної ретинопатії (80,4%), діабетичної нефропатії (64,9%), діабетичної мікроангіопатії нижніх кінцівок (97,9%) та діабетичної макроангіопатії нижніх кінцівок (96,9%), серцево-судинні захворювання у 58 хворих (59,8%), церебро-васкулярні захворювання у 48 хворих (49,5%).

Аналіз біохімічних показників свідчить про наявність гіперглікемії ($(11,10 \pm 0,24)$ ммоль/л проти $(4,99 \pm 0,11)$ ммоль/л у практично здорових) ($p < 0,001$), рівень глікозильованого гемоглобіну в 2,2 рази перевищує величини практично здорових осіб ($(9,04 \pm 0,09)$ % проти $(4,15 \pm 0,10)$ % у практично здорових) ($p < 0,001$), спостерігається достовірне підвищення показників, які відображають стан ліпідного обміну, а саме рівня загального холестерину ($(5,54 \pm 0,07)$ ммоль/л проти $(4,39 \pm 0,07)$ ммоль/л у практично здорових) і β - та пре- β -ліпопротеїдів ($(8,05 \pm 0,13)$ г/л проти $(5,26 \pm 0,05)$ г/л у практично здорових)

($p < 0,001$ та $p < 0,001$). Достовірно зростає рівень ТБК-реактантів ($(8,05 \pm 0,13)$ мкмоль/л проти $(5,26 \pm 0,05)$ мкмоль/л у здорових) ($p < 0,001$) та дієнових кон'югатів ($(47,10 \pm 0,66)$ мкмоль/л проти $21,98 \pm 0,39$ у здорових) ($p < 0,001$).

Стосовно імунної системи, то нами виявлено значне достовірне зниження кількості Т- супресорів, а саме $(7,86 \pm 3,25)$ % проти $(17,71 \pm 0,88)$ % у здорових ($p < 0,01$), що засвідчує пошкодження клітинної ланки імунітету. Також відмічається зниження індексу навантаження, а саме $1,96 \pm 0,16$ проти $2,75 \pm 0,15$ у практично здорових ($p < 0,001$).

Оцінка біохімічних показників у хворих на ЦД 2 типу в залежності від тривалості захворювання показала достовірне зростання рівня глюкози та глікозильованого гемоглобіну ($p < 0,01$ та $p < 0,01$), яке відбувається на фоні розвитку гіперліпідемії, збільшення β - та пре- β - ліпопротеїдів ($p < 0,01$) та інтенсифікації ВРПО ліпідів (зростання ТБК-реактантів) ($p < 0,001$). В залежності від віку виявлено зростання показників ліпідного обміну ($p < 0,1$ та $p < 0,01$).

Слід зазначити, що вторинноінсулінзалежний ЦД за клінічними змінами та ступенем метаболічного дисбалансу займає проміжне положення між 1 та 2 типами ЦД. Що стосується імунної системи, то значно знижується кількість Т-супресорів ($(7,20 \pm 4,60)$ % проти $(17,71 \pm 0,88)$ % у практично здорових ($p < 0,05$) та індекс навантаження ($1,89 \pm 0,12$ проти $2,75 \pm 0,15$ у практично здорових ($p < 0,001$)).

Встановлені порушення різних патогенетичних ланок ЦД 1 та 2 типів свідчать про необхідність розробки принципово нових методів корекції виявлених порушень.

Аналіз впливу кріоконсервованої фетоплацентарної тканини свідчить про її позитивну дію як щодо клінічного перебігу ЦД, так і метаболічних змін при цьому захворюванні. Виявлено, що якість життя, оцінювана нами за допомогою анкетування, у вихідний період була незадовільною як у контрольній, так і у дослідній групах і становила у хворих на ЦД 1 типу 1,6 та 1,5 балів відповідно, а у хворих на ЦД 2 типу - 2,1 та 2,1 балів відповідно. Після використання в комплексній терапії кріоконсервованої фетоплацентарної тканини нами встановлено значне покращання якості життя (через три місяці - 4,4 балів у хворих на ЦД 1 типу та 4,1 балів у хворих на ЦД 2 типу, через один рік - 4,0 балів у хворих на ЦД 1 типу та 3,9 балів у хворих на ЦД 2 типу), тоді як у контрольній групі якість життя оцінювалась в 2,4 балів у хворих на ЦД 1 типу та 2,5 балів у хворих на ЦД 2 типу через три місяці після лікування та 2,1 балів у хворих на ЦД 1 типу і 2,2 балів у хворих на ЦД 2 типу через один рік після нього.

Нами встановлено, що фетоплацентарна тканина поліпшує показники вуглеводного обміну. Так, після трансплантації у хворих на ЦД 1 та 2 типів значно знижувався рівень глюкози в крові ($p < 0,001$), а також рівень глікозильованого гемоглобіну ($p < 0,001$), причому в цій групі спостерігалась більш виражена динаміка зниження даних показників на відміну від контрольної групи через один рік, що підтверджує тривалість терапевтичного ефекту протягом року (табл. 2; табл. 3).

**Стан вуглеводного обміну у хворих на ЦД 1 типу
в контрольній та дослідній групах**

Показник	Група, термін спостереження, кількість хворих					
	До лікування		Через 3 місяці після лікування		Через 1 рік після лікування	
	контр. n=23	дослідна n=58	контр. n=20	дослідна n=54	контр. n=19	дослідна n=51
Глюкоза, ммоль/л	12,30±0,35	11,80±0,36 $p^* < 0,01$	7,42±0,16 $p_1 < 0,001$	6,95±0,11 $p_1 < 0,001$ $p^* < 0,001$	7,50±0,18 $p_2 < 0,001$	6,20±0,21 $p_2 < 0,001$ $p^* < 0,001$
Абсолютна різниця величини глюкози, Δ			4,88±0,14	4,85±0,09	4,80±0,16	5,60±0,11 $p^* < 0,01$
Глікозильований гемоглобін, HbA _{1c} , %	9,74±0,38	9,86±0,22	9,08±0,37	8,92±0,17 $p_1 < 0,001$	9,26±0,32	8,64±0,14 $p_2 < 0,001$ $p^* < 0,1$
Абсолютна різниця величини HbA _{1c} , Δ			0,72±0,13	0,94±0,10	0,55±0,19	1,22±0,11 $p^* < 0,01$

Примітка: в цій таблиці і далі:

p^* - достовірність між показниками в контрольній та дослідній групах;

p_1 - достовірність між показниками до лікування та через 3 міс. після лікування;

p_2 - достовірність між показниками до лікування та через 1 рік після лікування.

Таблиця 3

**Стан вуглеводного обміну у хворих на ЦД 2 типу
в контрольній та дослідній групах**

Показник	Група, термін спостереження, кількість хворих					
	До лікування		Через 3 місяці після лікування		Через 1 рік після лікування	
	контр. n=37	дослідна n=11	контр. n=32	дослідна n=9	контр. n=27	дослідна n=8
Глюкоза, ммоль/л	9,10±0,24	9,60±0,10 $p^* < 0,01$	6,90±0,31 $p_1 < 0,001$	6,10±0,22 $p_1 < 0,001$ $p^* < 0,001$	7,20±0,62 $p_2 < 0,001$	5,90±0,20 $p_2 < 0,001$ $p^* < 0,001$
Абсолютна різниця величини глюкози, Δ			2,22±0,08	3,50±0,22	1,98±0,05	3,70±0,20 $p^* < 0,01$
Глікозильований гемоглобін, HbA _{1c} , %	8,86±0,13	9,13±0,24	8,44±0,14 $p_1 < 0,01$	8,06±0,24 $p_1 < 0,01$	8,67±0,13	8,08±0,25 $p_2 < 0,01$ $p^* < 0,001$
Абсолютна різниця величини HbA _{1c} , Δ			0,42±0,09	1,07±0,19	0,19±0,05	1,50±0,19 $p^* < 0,01$

Відмічалось достовірне зниження потреби в інсуліні у хворих на ЦД 1 типу та зниження дози цукрознижуючих препаратів у хворих на ЦД 2 типу. Так, в дослідній групі середня доза інсуліну до лікування становила $(38,79 \pm 2,15)$ ОД, через три місяці відповідно $(28,37 \pm 1,67)$ ОД ($p < 0,001$, $\Delta 10,40 \pm 1,78$), що у відсотковому співвідношенні виглядає як зменшення дози на 26,85 %. Аналізуючи динаміку вищенаведених показників через один рік після трансплантації кріоконсервованої фетоплацентарної тканини, слід зазначити, що вірогідне зменшення дози введеного інсуліну порівняно з дозою до трансплантації спостерігалось протягом всього року і становило $(28,73 \pm 2,35)$ ОД ($p < 0,01$, $\Delta 10,06 \pm 2,70$), що складає 25,93 % від вихідного рівня. В контрольній групі добова доза інсуліну, що вводився, до лікування була $(46,26 \pm 2,98)$ ОД, через три місяці вона становила $(45,30 \pm 3,10)$ ОД ($p > 0,05$, $\Delta 0,96 \pm 0,85$), що у відсотковому відношенні виглядає як зменшення дози на 2,08 %.

Через рік доза отримуваного інсуліну в контрольній групі складає $(44,89 \pm 2,08)$ ОД ($p > 0,05$, $\Delta 1,37 \pm 0,15$), тобто майже залишається на тому ж рівні, адже відсоток зниження складає 2,9 % від вихідної дози.

Доза цукрознижуючих препаратів достовірно знижувалась в дослідній групі. Так, до лікування вона складала $(10,63 \pm 0,43)$ мг на добу, через три місяці - $(5,0 \pm 0,12)$ мг ($p < 0,001$, $\Delta 5,63 \pm 1,44$), у відсотковому відношенні це зменшення складає 52,97%. Через один рік ця доза становить $(4,29 \pm 0,21)$ мг ($p < 0,001$, $\Delta 6,34 \pm 1,48$), що у відсотковому відношенні складає 59,64 % від вихідного рівня. В контрольній групі добова доза цукрознижуючих препаратів після лікування суттєво не змінювалась. Так, якщо до лікування вона становила $(10,00 \pm 0,62)$ мг, то через три місяці - $(10,21 \pm 0,48)$ мг ($p > 0,05$, $\Delta 0,21 \pm 0,78$), що у відсотковому значенні виглядає, як збільшення дози на 2,1 %. Через один рік цей показник становить $(10,63 \pm 0,51)$ мг ($p > 0,05$, $\Delta 0,63 \pm 0,63$), а відтак - збільшення на 6,3 % від вихідної дози.

Отримані нами дані дозволяють зробити висновок, що використання кріоконсервованої фетоплацентарної тканини також сприяє нормалізації показників ліпідного обміну, знижує інтенсивність вільнорадикальних реакцій у хворих на ЦД обох типів. Нами відмічено достовірне зниження рівня продуктів аутоокислення переважно у хворих на ЦД 1 типу та нормалізації показників ліпідного обміну переважно у хворих на ЦД 2 типу.

Нами відмічено, що в дослідній групі у хворих на ЦД 1 типу достовірно знижується рівень продуктів аутоокислення, чого не відбувається при використанні традиційної терапії. Так, в дослідній групі рівень ТБК- реактантів до лікування становить $(6,77 \pm 0,34)$ мкмоль/л, через три місяці - $(3,49 \pm 0,32)$ мкмоль/л ($p < 0,001$), через один рік - $(3,17 \pm 0,37)$ мкмоль/л ($p < 0,001$), рівень дієнових кон'югатів до лікування становив $(47,88 \pm 0,85)$ мкмоль/л, через три місяці - $(39,86 \pm 1,35)$ мкмоль/л ($p < 0,001$), через один рік - $(38,22 \pm 1,62)$ мкмоль/л ($p < 0,001$). В контрольній же групі рівень ТБК- реактантів до лікування становить $(6,40 \pm 0,36)$ мкмоль/л, через три місяці - $(6,03 \pm 0,35)$ мкмоль/л ($p > 0,05$), через один рік - $(6,31 \pm 0,31)$ мкмоль/л ($p > 0,05$), рівень дієнових кон'югатів до лікування становив $(47,72 \pm 1,11)$ мкмоль/л, через три місяці - $(45,14 \pm 1,40)$ мкмоль/л ($p < 0,01$), через один рік - $(48,59 \pm 1,08)$ мкмоль/л ($p > 0,05$) (рис.1).

Нами встановлено, що при використанні фетоплацентарної тканини у хворих на ЦД 2 типу значно покращується ліпідний обмін. Так, в дослідній групі рівень загального холестерину до лікування становить $(5,83 \pm 0,09)$ ммоль/л, через три місяці - $(5,56 \pm 0,10)$ ммоль/л ($p < 0,1$), через один рік - $(5,34 \pm 0,08)$ ммоль/л ($p < 0,01$). В контрольній групі цей показник до лікування становить $(6,17 \pm 0,09)$ ммоль/л, через три місяці - $(5,90 \pm 0,08)$ ммоль/л ($p < 0,05$), але ж через один рік він практично повертається до вихідного рівня, а саме складає $(6,02 \pm 0,11)$ ммоль/л ($p > 0,05$). Стосовно рівня β - та пре- β -ліпопротеїдів, то їх вміст зменшується як при використанні традиційної терапії, так і при трансплантації кріоконсервованої фетоплацентарної тканини (рис. 2).

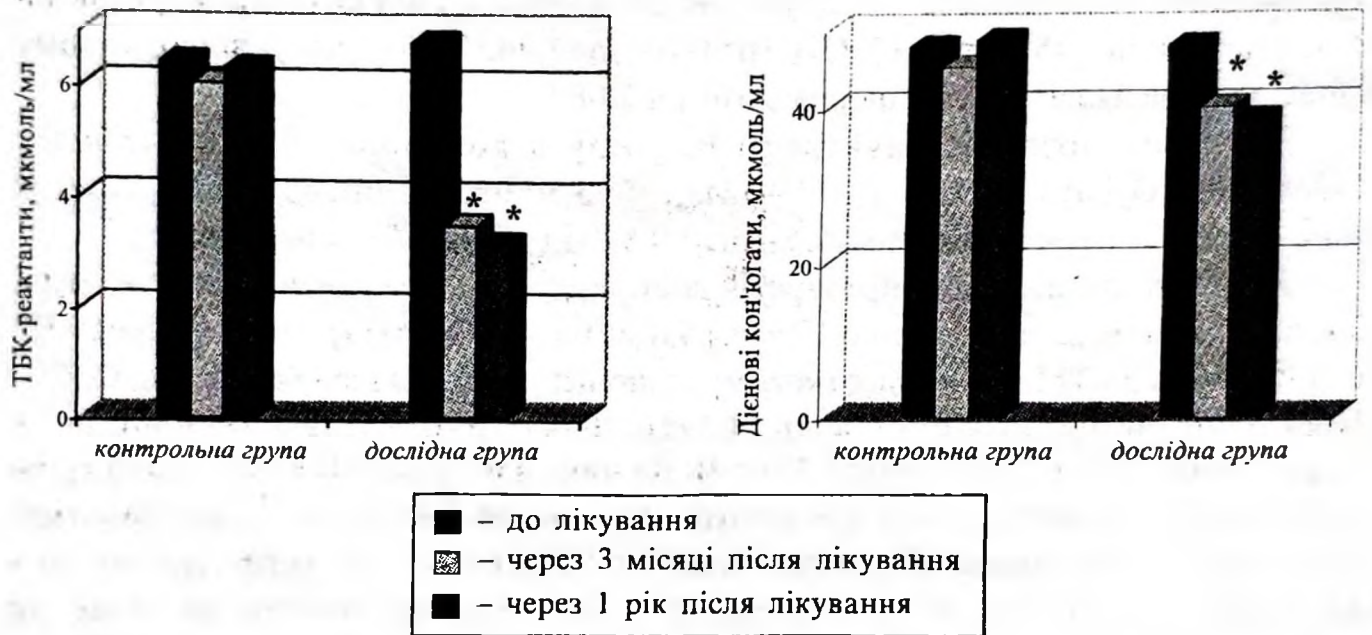


Рис. 1 Рівень ТБК-реактивів та дієнових кон'югатів у хворих на ЦД 1 типу в контрольній та дослідній групах (* - достовірність між показниками в контрольній та дослідній групах)

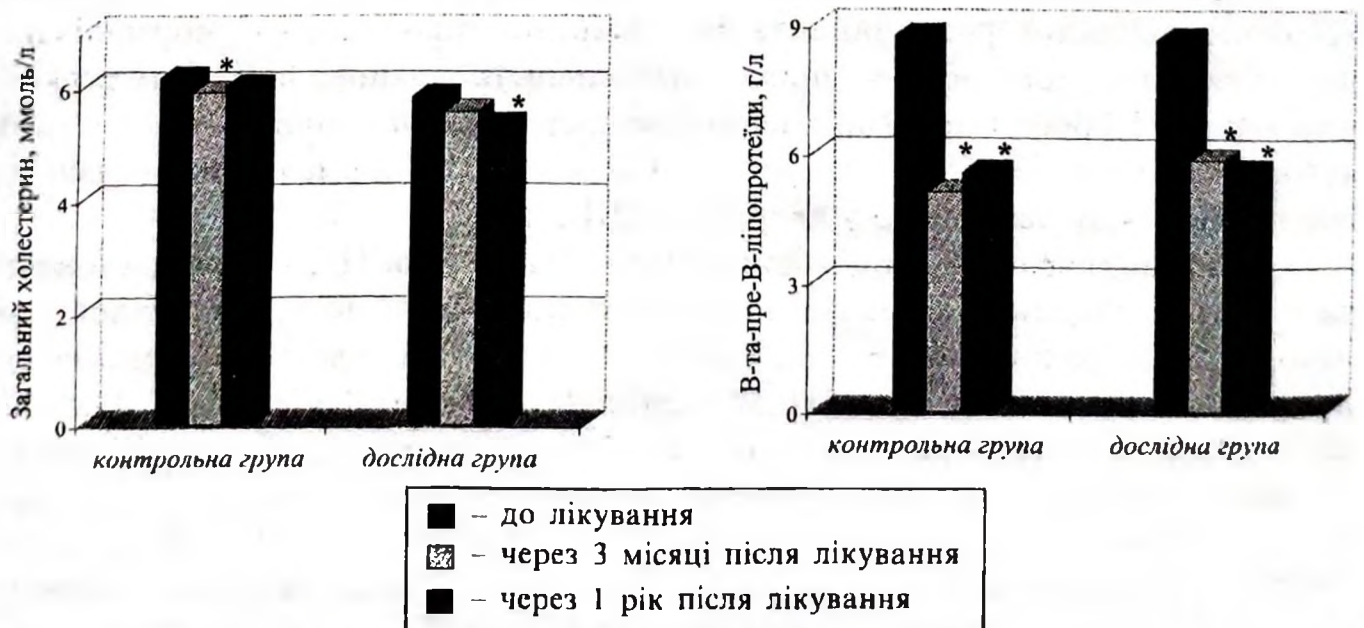


Рис. 2 Рівень загального холестерину та β -та-пре- β -ліпопротеїдів у хворих на ЦД 2 типу в контрольній та дослідній групах (* - достовірність між показниками в контрольній та дослідній групах)

Схожа динаміка показників вуглеводного та ліпідного обмінів, ВРПО ліпідів відмічається у хворих на вторинноінсулінзалежний ЦД, яким було проведено трансплантацію. Аналізуючи ці показники, виявлено гіпоглікемізуючу, гіполіпідемічну дію плаценти, а також протекторну дію щодо продуктів аутоокислення. Це підтверджує і потреба хворих в інсуліні, яка знижується після проведення трансплантації.

Слід зазначити, що як традиційна терапія, так і використання фетоплацентарної тканини суттєво не впливають на клітинний імунodefіцит у хворих на ЦД 1 та 2 типів. На наш погляд, це може бути пов'язано з неоднаковою чутливістю до інсулінової забезпеченості різних систем, які вивчались. Разом з тим, нами визначено, що застосування фетоплацентарної тканини дає змогу збільшити індекс навантаження лише у хворих на ЦД 2 типу, вторинноінсулінзалежного (до лікування він складав $1,89 \pm 0,12$, після лікування $2,60 \pm 0,42$ ($p < 0,001$)). Останній є задовільною прогностичною ознакою, адже при збільшенні напруги в роботі імунної системи цей індекс зменшується (Кресюн В.Й., Бажора Ю.І., 1993).

Таким чином, отримані результати свідчать, що трансплантація кріоконсервованої фетоплацентарної тканини у хворих на ЦД 1 та 2 типів дозволяє досягти довготривалої стійкої глікемічної компенсації, реабілітації перекисного окислення та нормалізації ліпідного обміну.

Використання гетеротопічної трансплантації кріоконсервованої фетоплацентарної тканини дозволяє також в значній мірі знизити потребу в інсуліні, цукрознижуючих препаратах, сприяє стабілізації захворювання і, що дуже важливо, оптимізації довгострокового попередження діабетичних ускладнень, головним чином, судинних. Слід зазначити, що застосування плаценти, як доповнюючої терапії ЦД, призводить до суттєвого покращання якості життя. Терапевтичний ефект зберігається протягом року.

Результати клінічних спостережень свідчать про перспективність даного підходу до терапії ЦД.

ВИСНОВКИ

1. Визначено ріст летальності хворих на ЦД в Полтавській області за останні 15 років, асоційований з незадовільним рівнем глікемічної компенсації. Встановлено достеменно більш високу частоту хронічних судинних ускладнень у хворих на ЦД 2 типу.

2. Для ЦД 1 та 2 типів характерні інтенсифікація процесів вільнорадикального перекисного окислення ліпідів, порушення ліпідного обміну, що більш виражено у хворих на ЦД 2 типу, які відбуваються за умов загального глікемічного дисбалансу та зниження активності клітинної ланки імунітету. Вищезазначені порушення прогресують з віком та тривалістю захворювання.

3. Використання кріоконсервованої фетоплацентарної тканини у хворих на ЦД 1 та 2 типів покращує вуглеводний обмін (знижується рівень глюкози та

глікозильованого гемоглобіну).

4. Гетеротопічна трансплантація кріоконсервованої фетоплацентарної тканини сприяє стабілізації перебігу захворювання, дозволяє знизити потребу в інсуліні на 26,9% у хворих на ЦД 1 типу та цукрознижуючих препаратів на 52,9% у хворих на ЦД 2 типу. Терапевтичний ефект після трансплантації зберігається протягом року.

5. Використання кріоконсервованої фетоплацентарної тканини гальмує інтенсифікацію вільнорадикального перекисного окислення ліпідів (знижується рівень ТБК-реактивних та дієнових кон'югатів) у хворих на ЦД 1 типу та позитивно впливає на стан ліпідного обміну (знижується рівень загального холестерину) у хворих на ЦД 2 типу.

6. Гетеротопічна трансплантація кріоконсервованої фетоплацентарної тканини не усуває клітинний імунодефіцит у хворих на ЦД 1 та 2 типів, в той же час призводить до збільшення індексу навантаження у хворих на ЦД 2 типу.

7. Застосування кріоконсервованої фетоплацентарної тканини дає змогу значно поліпшити якість життя, оціненої за об'єктивними критеріями, у хворих на ЦД 1 та 2 типів.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для підвищення ефективності комплексного лікування ЦД є доцільним використання кріоконсервованої фетоплацентарної тканини в якості доповнюючої терапії, що сприятиме досягненню глікемічної компенсації та профілактиці асоційованих з нею судинних ускладнень.

2. Кріоконсервована фетоплацентарна тканина в амніотичній оболонці вводиться одноразово шляхом підшкірної гетеротопічної трансплантації в зовнішньо-верхній квадрант сідниці. Імплантат фіксується за допомогою кетгутових лігатур в підшкірній кишені. Шкіра над імплантатом зшивається окремими кетгутовими лігатурами. Зверху рана покривається асептичною пов'язкою.

3. Після трансплантації кріоконсервованої фетоплацентарної тканини проводиться динамічне спостереження хворих, яке складається з об'єктивного обстеження, аналізу крові на вміст глюкози для корекції дози інсуліну чи цукрознижуючих препаратів.

4. Критеріями ефективності використання кріоконсервованої фетоплацентарної тканини є зниження концентрації глюкози та глікозильованого гемоглобіну в крові, зменшення добової дози екзогенного інсуліну та цукрознижуючих препаратів, покращання загального стану та якості життя хворих на ЦД.

ПЕРЕЛІК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

↓ 1. Изучение распространенности сахарного диабета по Полтавской, Житомирской областям и по Украине в целом / Л.Е. Бобырева, И.Л. Дворник,

О.В. Муравлева, А.В. Гончаренко // Проблемы экологии та медицины. - 2001. - Т. 5, № 1-2. - С. 18-21 (внесок здобувача - 70%).

2. Биологические аспекты эмбрионально-тканевой терапии инсулинзависимого сахарного диабета / В.И. Грищенко, Л.Е. Бобырева, В.Н. Бугаев, В.И. Шепитько, И.Л. Дворник, В.И. Катеренчук, В.Н. Бобырев // Вісник проблем біології і медицини. - 2002. - № 2. - С. 31- 38 (внесок здобувача - 60%).

3. Патент України 39046А, А61К 38/28. Спосіб лікування інсулінзалежного цукрового діабету / Л.Є. Бобирьова, І.Л. Дворник, О.В. Муравлева, В.М. Бобирьов, В.І. Шепітько, Т.М. Юрченко (UA). - № 2001010528; Заявл. 23.01.2001; Опубл. 15.05.2000; Бюл. № 4 (внесок здобувача - 65%).

4. Патент України 32255А, А61К 31/00. Спосіб лікування цукрового діабету / Л.Є.Бобирьова, І.Л. Дворник, М.М. Рябушко, В.І. Шепітько, Л.О. Сухачова, Т.П.Скрипнікова, О.С. Снурніков, В.М. Бобирьов (UA). - № 99010508; Заявл. 29.01.1999; Опубл. 15.12.2000; Бюл. № 7-II (внесок здобувача - 60%).

5. Дворник І. Л. Особливості метаболічних порушень у хворих на цукровий діабет 1 та 2 типу // Проблеми ендокринної патології. - 2002. - № 2. - С. 47-54.

6. Застосування нових біотехнологій у лікуванні цукрового діабету 1 типу/ В.І.Грищенко, Л.Є. Бобирьова, І.Л. Дворник, В.М. Бобирьов // Трансплантологія. - 2003. -Т.4, № 1. - С.16-19 (внесок здобувача - 60%).

7. Думенко (Дворник) І. Л. Використання антиоксидантів в комплексному лікуванні хворих на цукровий діабет з судинними порушеннями і атеросклерозом // Тези 49 підсумкової студентської наукової конференції ПДМСІ. - Полтава, 1993. - С. 48.

8. Дворник І.Л., Катеренчук В.І., Гончаренко О.В. Особливості перебігу цукрового діабету при комплексному лікуванні із застосуванням кріоконсервованої фетоплацентарної тканини // Тези Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих учених. - Тернопіль, 1999. - С. 27-28.

9. Клинические основы применения криоконсервированной фетоплацентарной ткани в комплексной терапии сахарного диабета и его осложнений / В.И. Грищенко, Л.Е.Бобырева, И.Л. Дворник, Л.А. Сухачева, В.И. Катеренчук, В.И. Шепитько, В.Н.Бобырев // Тезисы второго Российского конгресса по патофизиологии. - Москва, 2000. - С. 315.

10. Особливості використання кріоконсервованої фетоплацентарної тканини в комплексній терапії цукрового діабету 1 типу / В. І. Грищенко, Л. Е. Бобирьова, І.Л.Дворник, В. І. Шепітько. // Матеріали науково-практичної конференції "Сучасні напрямки розвитку ендокринології". - Харків, 2003. - С. 51-52.

11. Дворник І.Л. Розповсюдженість цукрового діабету в Полтавському регіоні // Матеріали науково-практичної конференції "Сучасні напрямки розвитку ендокринології". - Харків, 2003. - С. 57-59.

12. Вивчення терапевтичної дії кріоконсервованої фетоплацентарної тканини в комплексній терапії цукрового діабету 1 типу / В.І. Грищенко, Л.Є.

Бобирьова, І.Л.Дворник, В.І. Шенітько // Матеріали Пленуму Асоціації ендокринологів України. - Львів, 2003. - С. 29-30.

АНОТАЦІЯ

Дворник І.Л. Вивчення терапевтичної дії кріоконсервованої фетоплацентарної тканини в комплексній терапії цукрового діабету 1 та 2 типів. - Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.14 - ендокринологія. - Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського АМН України. - Харків, 2004.

Дисертацію присвячено вивченню терапевтичної дії кріоконсервованої фетоплацентарної тканини в комплексному лікуванні цукрового діабету 1 та 2 типів.

За даними створеного нами "Реєстру хворих на цукровий діабет по Полтавській області" досліджено стан глікемічної компенсації у хворих на ЦД, вивчена поширеність ЦД 1 та 2 типів, їх ускладнень та летальність хворих в залежності від характеру отримуваної терапії в Полтавській області. Проведено порівняльну характеристику з такими ж даними по Україні в цілому. Встановлені особливості клінічного перебігу ЦД 1 та 2 типів, досліджено стан вуглеводного, ліпідного обмінів, вільнорадикального перекисного окислення ліпідів, імунної системи у хворих на ЦД 1 та 2 типів. Проведено аналіз вказаних показників в залежності від віку хворих та тривалості захворювання. Проаналізовано вплив гетеротопічної трансплантації кріоконсервованої фетоплацентарної тканини на клінічний перебіг ЦД 1 та 2 типів. Виявлено нормалізуючу дію фетоплацентарної тканини на метаболічні процеси у хворих на цукровий діабет, а саме позитивний вплив на вуглеводний, ліпідний обміни, також сприяння гальмуванню процесів ВРПО ліпідів. Доведено здатність фетоплацентарної тканини знижувати потребу в інсуліні, стабілізувати перебіг захворювання та покращувати якість життя. Розроблено критерії ефективності застосування кріоконсервованої фетоплацентарної тканини.

Ключові слова: цукровий діабет, кріоконсервована фетоплацентарна тканина, вуглеводний обмін, вільнорадикальне перекисне окислення ліпідів.

АННОТАЦИЯ

Дворник И.Л. Изучение терапевтического действия криоконсервированной фетоплацентарной ткани в комплексной терапии сахарного диабета 1 и 2 типов. - Рукопись.

Диссертация на присвоение научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.14 - эндокринология. - Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского АМН Украины. - Харьков, 2004.

Диссертация посвящена изучению терапевтического действия криоконсервированной фетоплацентарной ткани в комплексной терапии

сахарного диабета 1 и 2 типов с целью повышения эффективности лечения данной патологии.

С помощью разработанного "Регистра больных сахарным диабетом по Полтавской области" изучена распространенность заболевания, его осложнений и летальности в Полтавской области. Полученные данные сопоставлены с показателями в целом по Украине. Выявлен рост заболеваемости и летальности больных сахарным диабетом в Полтавском регионе. Изучен характер инсулинотерапии и состояние гликемической компенсации. Выявлено, что на каждого больного сахарным диабетом 1 типа приходится в среднем 2,05 гипогликемических состояний и 3,13 кетоацидотических состояний в год. Этот факт нацеливает на поиск дополнительных методов лечения данного заболевания.

Исследованы особенности клинического течения сахарного диабета 1 и 2 типов. Исследованные биохимические показатели отражают состояние углеводного и липидного обменов, свободнорадикального перекисного окисления липидов и иммунной системы. Выявлено, что среди метаболических изменений для сахарного диабета 1 и 2 типов характерны интенсификация процессов свободнорадикального перекисного окисления липидов (достоверно увеличивается уровень ТБК - реактантов, диеновых конъюгатов), нарушения со стороны липидного обмена (увеличивается уровень общего холестерина, β - и пре - β - липопротеидов), что происходит при общем гликемическом дисбалансе и клеточном иммунодефиците. Проведен анализ исследованных показателей в зависимости от возраста больных и длительности заболевания. Установлено, что вышесказанные нарушения прогрессируют с увеличением как возраста, так и длительности заболевания.

Впервые проведена гетеротопическая трансплантация криоконсервированной фетоплацентарной ткани больным сахарным диабетом 1 и 2 типов в комплексной терапии данной патологии. Исследовано влияние криоконсервированной фетоплацентарной ткани на метаболические процессы больных сахарным диабетом 1 и 2 типов. Установлена ее способность нормализовать показатели углеводного обмена (снижается уровень глюкозы и гликозилированного гемоглобина), тормозить нарастание уровня липидов (снижается уровень общего холестерина, β - и пре - β - липопротеидов) и свободнорадикального перекисного окисления (снижается уровень ТБК - реактантов, диеновых конъюгатов). Эти изменения происходят на фоне снижения потребности больных в инсулине на 26,9% и сахароснижающих препаратах на 52,9% соответственно. Протективное действие трансплантированной фетоплацентарной ткани сохраняется на протяжении года после проведенной терапии. Кроме того, использование фетоплацентарной ткани в качестве дополнительного метода лечения приводит к стабилизации заболевания, оптимизации долгосрочного предупреждения сосудистых осложнений, а также значительно улучшает качество жизни больных с диабетом. Разработаны критерии эффективности применения криоконсервированной фетоплацентарной

ткани в комплексной терапии сахарного диабета. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности применения криоконсервированной фетоплацентарной ткани в комплексной терапии сахарного диабета 1 и 2 типов.

Ключевые слова: сахарный диабет, криоконсервированная фетоплацентарная ткань, углеводный обмен, свободнорадикальное перекисное окисление липидов.

SUMMARY

Dvornik I.L. The study of therapeutic effect of cryopreserved fetoplacental tissue in complex therapy of the diabetes mellitus of the 1 and 2 types.

Thesis for a candidate degree of Medicine by speciality 14.01.14 - Endocrinology. - The V. Ya. Danilevskiy Institute of Endocrine Pathology Problems of the Ukrainian Academy of Medical Sciences, Kharkov, 2004.

The present thesis is devoted to the study of therapeutic effect of cryopreserved fetoplacental tissue in complex therapy of the diabetes mellitus of the 1 and 2 types.

According to our "List of diabetes mellitus patients in Poltava region" the state of glycemia compensation in diabetes mellitus patients was investigated, the prevalence of diabetes mellitus of the 1 and 2 types, the complications and patients mortality depending on character of received therapy in Poltava region were studied. There was carried out the comparative characteristic with the same data in Ukraine. The peculiarities of clinical course of diabetes mellitus of the 1 and 2 types were determined. There were investigated the state of carbohydrate and lipid metabolisms, the free-radical peroxide lipid oxidation and immune system of diabetes mellitus patients of the 1 and 2 types. Mentioned characteristics were analyzed according to patients age and duration of disease. There were analyzed the influence of heterotopic transplantation of cryopreserved fetoplacental tissue on the clinical course of diabetes mellitus of the 1 and 2 types. Normalized effect of fetoplacental tissue on the metabolic processes in diabetes mellitus patients and its capacity to decrease the insulin requirement were revealed. It is made conditional upon capacity of cryopreserved fetoplacental tissue to raise the endogenic insulin synthesis thanks to entoderm columnar cells. The criteria of effective using of cryopreserved fetoplacental tissue were elaborated.

Key words: diabetes mellitus, cryopreserved fetoplacental tissue, carbohydrate metabolism, free radical lipidperoxidation.