

ІНСТИТУТ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ ТА ОБМІНУ РЕЧОВИН
ІМ. В.П.КОМІСАРЕНКА АМН УКРАЇНИ

КАТЕРЕНЧУК Віталій Іванович



УДК: 616.61:616.379-008

**ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ДІАБЕТИЧНОЇ НЕФРОПАТІЇ
ТА ВПЛИВ НА НЕЇ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ
З ВИКОРИСТАННЯМ ГЕТЕРОТОПІЧНОЇ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ
КРІОКОНСЕРВОВАНОЇ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЇ ТКАНИНИ
ТА ФЕНСУКЦИНАЛУ**

14.01.14 – ендокринологія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2003

Дисертацією є рукопис
Робота виконана в Українській медичній стоматологічній академії МОЗ
України (м. Полтава)

Науковий керівник:

Лауреат Державної премії України, доктор медичних наук, професор
Бобирьова Людмила Єгорівна, Українська медична стоматологічна академія
(м. Полтава), завідувач кафедри ендокринології з лікувальною фізкультурою та
спортивною медициною

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, старший науковий співробітник **Лучицький Євген
Васильович**, Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка
АМН України, завідувач відділу клінічної андрології

кандидат медичних наук, доцент **Щербак Олександр Вікторович**,
Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця, доцент кафедри
ендокринології

Провідна установа:

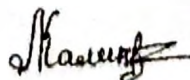
Інститут проблем ендокринної патології ім. В.П.Данилевського АМН України,
відділ клінічної ендокринології, м. Харків

Захист відбудеться "17" серпня 2003 р. о 11⁰⁰ годині на засіданні
спеціалізованої вченої ради Д 26.558.01 з ендокринології в Інституті
ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України (04114,
м. Київ, вул. Вишгородська, 69)

З дисертацією можна ознайомитись у науковій бібліотеці Інституту
ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України (04114,
м. Київ, вул. Вишгородська, 69)

Автореферат розісланий "15" Травня 2003 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
доктор біологічних наук



Калинська Л.М.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Цукровий діабет (ЦД) – одне з найрозповсюдженіших захворювань, поширеність якого зростає з кожним роком [Тронько М.Д., Єфімов А.С. 2000; Дедов И.И. и соавт., 1997, Engelgau et al., 2000]. Збільшується кількість хворих на діабет 1 типу та 2 типу, частіше виявляються спадкові форми та порушення толерантності до вуглеводів. Темпи приросту хворих випереджають зроблені раніше прогнози: до 2010 року прогнозують 250-280 млн. хворих [ВООЗ, 1999], що дозволяє говорити про епідемію захворювання.

Застосування широкого спектру інсулінів, запровадження схем інтенсивної інсулінотерапії та самоконтролю діабету зменшило частоту невідкладних станів у діабетології. Провідною проблемою ЦД став розвиток судинних ускладнень, серед яких найбільш небезпечною є діабетична нефропатія (ДН). Розвиваючись у 40-60% хворих на ЦД 1 типу [Томилина Н.А., 1998] і у 15-40% хворих на ЦД 2 типу [Keller С.К., 1996; Абрарова Э.Р., 1998], вона є основною причиною хронічної ниркової недостатності (ХНН) [Landro D.D., Ramagnoli G.F., 1998; Remuzzi G., Ruggenti P., 1998; Добронравов В.А., 2000] і підвищує ризик серцево-судинних катастроф [Laakso M., 1998]. Сучасні методи терапії ЦД не забезпечують профілактики ДН та не сповільнюють її прогресування.

Перспективним напрямком лікування ДН є використання трансплантаційних методів. Одномоментна трансплантація підшлункової залози і нирки дозволила продовжити життя хворим з ДН на стадії ХНН [Becker V.N. et al., 1997; Денісов В.К. і співавт., 2000; Ковальська І.О., 2000]. Однак, ця операція не впливає на прогресування діабетичного ураження нирок. Прогресуванню ДН запобігає трансплантація вільних острівцевих клітин плодів [Шумаков В.И., Скалецкий Н.Н., 1998]. Трансплантація стовбурових гемопоетичних клітин плодів є ефективною у дебюті ЦД [Єфімов А.С. і співавт., 2000] та сприятливо впливає на перебіг анемічного синдрому у хворих з ДН [Новицька А.В., 2000]. Сучасна гіпотеза пояснює ефекти трансплантації ембріональних клітин високим вмістом в них біологічно активних речовин, індукторів росту та високою поліпотентністю плодових клітин [Репин В.С., Сухих Г.Т., 1998].

Високий вміст у плаценті роетових факторів [Athanassiades A., Lala Н.К., 1998; Bischof P. et al., 1998; Clark D.E., 1998], компонентів ренін-ангіотензинової системи [Cooper A.C. et al., 1999], стимуляторів проліферації ендотелію [Aragu E., Hill D.J., 1998] та мезангіуму [Blumenstein M. et al., 2000], доступність матеріалу привернули нашу увагу до можливості використання трансплантації фетоплацентарної тканини у хворих з ДН.

Іншим перспективним напрямком лікування ДН є використання лікарських засобів, які володіли б одночасно гіпоглікемізуючими та антиоксидантними властивостями. Цим вимогам відповідає фенсукцинал, який синтезовано в Інституті проблем ендокринної патології ім. В.П. Данилевського АМН України. Експериментальні дослідження засвідчили його сприятливий вплив на перебіг ЦД [Полторах В.В., Горбенко Н.І., 2000] та діабетичних

ангіопатій, зокрема, ДН [Полторак В.В. і співавт., 1999]. У клініці встановлена ефективність фенсукцинару у лікуванні діабетичної ретинопатії [Кашинцева Л.Т., 1999]. Вивчення ефективності застосування гетеротопічної трансплантації кріоконсервованої фетоплацентарної тканини та фенсукцинару в терапії ДН визначили мету наукової роботи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом спільної ініціативної науково-дослідної теми Інституту проблем кріобіології та кріомедицини НАН України та Української медичної стоматологічної академії "Розробка нових кріобіологічних технологій застосування кріоконсервованих ембріональних клітин, тканин людини і тварин в медицині" (№04/79 від 25.01.99, код №2, № держреєстрації 0199V000323). Дослідження фенсукцинару проводилося в рамках I фази клінічних випробувань (протокол №9 розширеного засідання Президії Фармакологічного комітету МОЗ України від 26. 11. 1998 року).

Мета роботи: На підставі клінічних спостережень вивчити ефективність та розробити показання до застосування гетеротопічної трансплантації кріоконсервованої фетоплацентарної тканини та фенсукцинару в комплексній терапії діабетичної нефропатії при цукровому діабеті 1 та 2 типу.

Відповідно до поставленої мети були визначені **задачі:**

1. Вивчити ступінь зв'язку проявів діабетичного ураження нирок з основними факторами ризику.
2. Визначити особливості перебігу діабетичної нефропатії при цукровому діабеті 1 та 2 типу.
3. Дослідити ефективність використання гетеротопічної трансплантації кріоконсервованої фетоплацентарної тканини у комплексній терапії діабетичної нефропатії.
4. Дослідити ефективність застосування фенсукцинару, препарату з антиоксидантними та гіпоглікемізуючими властивостями, у комплексній терапії діабетичної нефропатії у хворих на цукровий діабет 2 типу.

Об'єкт дослідження. Діабетична нефропатія у хворих на цукровий діабет 1 та 2 типу.

Предмет дослідження. Особливості перебігу діабетичної нефропатії та ефективність терапії з використанням гетеротопічної трансплантації кріоконсервованої фетоплацентарної тканини та фенсукцинару.

Методи дослідження. Стан компенсації ЦД визначали за показниками глікемії та глікозильованого гемоглобіну, стадію діабетичної нефропатії – за рівнем добової альбумінурії та швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), ліпідний обмін – за показниками холестерину та атерогенних ліпопротеїдів (ЛПНЩ та ЛПДНЩ). Для оцінки вільнорадикального окислення (ВРО) визначали вміст у крові малонового діальдигіду (МДА) та дієнових кон'югат (ДК), антиоксидантного захисту – активність церулоплазміну.

Наукова новизна. Доведено, що у розвитку ДН провідну роль відіграє тривалість гіперглікемії, а не її виразність; збільшення тривалості діабету супроводжується зростанням вмісту продуктів ВРО та зниженням активності

антиоксидантного захисту; активність ВРО є вищою у хворих з ДН при діабеті 2 типу.

1. Вперше доведена ефективність застосування гетеротопічної трансплантації кріоконсервованої фетоплацентарної тканини в комплексній терапії ДН на стадії мікроальбумінурії при ЦД 1 та 2 типу. Використання цього методу сприяє підвищенню ефективності гіпоглікемізуючої та антигіпертензивної терапії і, як наслідок, дозволяє зменшити альбумінурію та сповільнити зниження ШКФ.
2. Встановлені нефропротективні властивості фенсукциналу у хворих з ДН при ЦД 2 типу, які обумовлені його гіпоглікемізуючою, антиоксидантною та гіполіпідемічною дією.

Практичне значення отриманих результатів. Використання в комплексній терапії ЦД гетеротопічної трансплантації кріоконсервованої фетоплацентарної тканини сприяє підвищенню чутливості хворих до гіпоглікемічної та антигіпертензивної терапії та дозволяє сповільнити прогресування ДН терміном до шести місяців. Поліпшення метаболічного статусу хворих на ЦД 2 типу при застосуванні фенсукциналу сповільнює прогресування ДН і дозволяє уникнути поліпрагмазії.

Результати дисертаційного дослідження впроваджені у практику роботи ендокринологічного відділення Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського, ендокринологічних відділень міських лікарень №2 м. Полтава та №1 м. Кременчука, Диканьської, Лубенської та Козельщинської центральних районних лікарень. Теоретичні та практичні дані використовуються у педагогічному процесі на кафедрі післядипломної освіти лікарів-терапевтів з ендокринологією, кафедрі госпітальної терапії, кафедрі акушерства та гінекології Української медичної стоматологічної академії.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є особистою працею дисертанта. Внесок автора у її виконання полягає у виборі напрямку, об'єму і методів дослідження, формулюванні мети і завдань роботи, проведенні і групуванні досліджень. Дисертантом самостійно проаналізована література з проблеми. Автор особисто проводив клініко-лабораторне дослідження хворих, первинну обробку матеріалу. У частини хворих дослідження ВРО ліпідів проводилося спільно з І.Л. Дворнік. Особисто дисертантом проведений статистичний аналіз дослідження, написані всі розділи дисертації, сформульовані висновки та запропоновані практичні рекомендації.

Кріоконсервовану фетоплацентарну тканину для клінічного використання надав Інститут кріобіології та кріомедицини НАН України (директор – академік НАН України, д. мед. н., професор В.І. Грищенко), фенсукцинал – Інститут проблем ендокринної патології ім. В.П. Данилевського АМН України (директор – д. мед. н. Ю.В.Караченцев).

Апробація результатів дослідження. Основні положення дисертації доповідалися на науково-практичній конференції, присвяченій 80-річчю Українського НДІ фармакотерапії ендокринних захворювань (Харків, 1999), науково-практичній конференції "Диабет - проблема общечеловеческая" (Дніпропетровськ, 2000), Другому Російському конгресі по патофізіології

(Москва, 2000), науковій конференції "Актуальні проблеми пульмонології з супутньою патологією серцево-судинної, нефрологічної систем, шлунково-кишкового тракту та ЛОР-органів" (Полтава, 2001), II Національному з'їзді фармакологів України (Дніпропетровськ, 2001), науково-практичних конференціях Української медичної стоматологічної академії та обласного товариства ендокринологів (1999-2001).

Публікації

За темою дисертації опубліковано 11 наукових робіт, з яких 5 статей у журналах, рекомендованих ВАК України, 1 патент України на винахід, 5 тез у журналах та матеріалах конференцій.

Обсяг та структура дисертації

Дисертація викладена українською мовою на 156 сторінках машинопису і складається із вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень і їх узагальнення, висновків, практичних рекомендацій. Робота ілюстрована 29 таблицями та 10 рисунками. Список використаних джерел містить 310 робіт, серед яких - 70 вітчизняних та 240 - іноземних джерел.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Загальна характеристика хворих та методи дослідження. Робота виконана на кафедрі післядипломної освіти лікарів-терапевтів з ендокринологією Української медичної стоматологічної академії (м. Полтава), в ендокринологічному відділенні Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В.Склясовського. Предметом вивчення особливостей перебігу ДН та ефективності комплексної терапії цієї патології стали 165 хворих на ЦД та 25 практично здорових осіб (контрольна група). Для вивчення особливостей перебігу ДН хворих розподілили на групи згідно типу ЦД: 76 з ЦД 1 типу і 89 - 2 типу. Для вивчення ефективності терапії хворих розподілили на 5 груп: дві групи - хворі на ЦД 1 та 2 типу, яким проводили традиційну терапію; дві групи - хворі на ЦД 1 та 2 типу, яким додатково виконали гетеротопічну трансплантацію кріоконсервованої фетоплацентарної тканини, і група хворих на ЦД 2 типу, яким в якості гіпоглікемізуючої терапії призначали фенсукцинал. Групи хворих були співставимі за статтю, віком, тривалістю ЦД, величиною альбумінурії та ШКФ.

Аналізували скарги хворих, дані анамнезу, об'єктивного огляду, результатів клінічних та біохімічних методів дослідження. Для уніфікації опитування хворих була розроблена спеціальна анкета. Всім хворим проводили загальні аналізи сечі та крові, дослідження показників добового діурезу, аналізи сечі за Зимницьким і Нечипоренком. Біохімічні методи дослідження включали визначення показників сечовини, креатиніну, протеїнограми, загального холестерину, атерогенних ліпопротеїдів. Для аналізу активності ВРО визначали рівні МДА та ДК. Стан антиоксидантного захисту оцінювали за активністю церулоплазміну. Дослідження проводили за загальноприйнятими методиками (табл. 1). Хворих з ознаками запальних захворювань нирок та сечовидільних

шляхів, ХНН виключали з дослідження. Аналізували показники при госпіталізації та по завершенню стаціонарного лікування, через 3, 6, 12 місяців.

Таблиця 1

Методики проведення загальноклінічних та біохімічних досліджень

№№	Показник	Тканина	Література
1.	Глюкоза	Капілярна кров	Архипова О.Г. и др.
2.	HbA1c	Венозна кров	Abraham E.C. et al.
3.	Загальний білок	Сироватка крові	Меньшиков В.А. и др.
4.	Загальний холестерин	Сироватка крові	"Биотест" Lachema, Чехія
5.	ЛПНЩ ЛПННЩ	Сироватка крові	Климов А.Н. и др.
6.	Дієнові кон'югати	Сироватка крові	Воскресенский О.Н. и др.
7.	МДА	Венозна кров	Владимиров Ю.А., Арчаков А.И.
8.	Церулоплазмін	Сироватка крові	Сиверина О.Б. и др.
9.	Протеїнурія	Сеча	Меньшиков В.А. и др.
10.	МАУ	Сеча	"Micral test" Німеччина
11.	ШКФ	Сироватка крові, сеча	Архипова О.Г. и др.
12.	Сечовина	Сироватка крові	"Биотест" Lachema, Чехія
13.	Креатинін	Сироватка крові	Архипова О.Г. и др.

Для аналізу компенсації ЦД визначали показники максимальної та середньої (середньодобової) глікемії. Ступінь компенсації ЦД визначали за загальноприйнятими критеріями [American Diabetes Association, 2000].

Для оцінки функціонального стану нирок і визначення стадії ДН визначали добову альбумінурію. За відсутності білку в загальноклінічних аналізах сечі виконували дослідження мікро альбумінурії (МАУ). Стадію ДН визначали за класифікацією [C.E.Mogensen, 1983]. Оскільки величина альбумінурії у хворих суттєво відрізнялася, при аналізі зв'язку даного показника з іншими хворі з мікроальбумінурією підрозділялися на підгрупи з добовою екскрецією альбумінів до 50 мг, 51-100 мг та 101-300 мг. ШКФ визначали за допомогою проби Тарєєва-Реберга. Для аналізу використовували показник зниження ШКФ протягом року ($\Delta\text{ШКФ} = \text{ШКФ}_{\text{через рік}} - \text{ШКФ}_{\text{початкова}}$). У хворих, які отримували фенсукцинал та у відповідній контрольній групі ШКФ визначали на початку обстеження та через 3 місяці, що обумовлено терміном прийому фенсукциналу.

Традиційна терапія полягала в призначенні гіпоглікемізуючих, антигіпертензивних, антиагрегантних та інших засобів. Хворі на ЦД 1 типу отримували інсулінотерапію. Хворі на ЦД 2 типу – пероральну терапію препаратами сульфосечовини або інсулінотерапію.

Методика гетеротопічної трансплантації криоконсервованої фетоплацентарної тканини полягала в одноразовому введенні

кріотрансплантату (плацентарної тканини в амніотичній оболонці) в підшкірну кишеню в зовнішньо-верхньому квадранті сідниці [Грищенко В.І. та співавт., 1996].

Фенсукцинал призначали хворим на цукровий діабет 2 типу з ДН в добовій дозі 0,6-0,9 г, розділеній на 2-3 прийоми. Інші гіпоглікемізуючі препарати та антиоксиданти хворим даної групи не призначалися.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за загальноприйнятими методами варіаційної статистики з визначенням середньої арифметичної M , квадратичного відхилення σ та середньої помилки середньої арифметичної m . Вірогідність результатів оцінювали за допомогою критерію Стьюдента, при цьому вірогідними вважалися розбіжності при $p < 0,05$. Взаємозв'язок ознак захворювання визначали за допомогою розрахунку коефіцієнту кореляції r . Розрахунки проводили на персональному комп'ютері за допомогою пакету статистичних програм "Microsoft Excel" для "Windows 2000" [Лалач С.Н. і співавт., 2000].

Результати досліджень та їх обговорення. Як засвідчили результати проведених досліджень (табл. 2), індекс маси тіла (ІМТ) хворих на ЦД 1 типу та здорових осіб віком до 40 років практично не відрізнялися між собою, і були меншими, ніж у хворих на ЦД 2 типу і здорових осіб старших за 40 років. ІМТ хворих на ЦД 2 типу вище, ніж у здорових осіб відповідного віку. При ЦД 1 типу тривалість захворювання корелювала з ІМТ ($r = +0,271$, $p < 0,05$). Відсутність такої залежності при ЦД 2 типу обумовлена тим, що ІМТ у більшості хворих був підвищеним уже в дебюті діабету.

Показники глікемії, глікозильованого гемоглобіну, глюкозурії та діурезу у хворих на ЦД 1 та 2 типу були високовірогідно вищими, ніж у здорових, і свідчили про незадовільну компенсацію ЦД. Глікемія і глюкозурія при ЦД 1 типу були вищими, ніж при ЦД 2 типу. Нами не виявлено зв'язку між величинами глікемії та альбумінурії у хворих на ЦД 1 та 2 типу. Відсутність зв'язку між ознаками ми пов'язуємо з тривалою декомпенсацією ЦД, внаслідок чого провідного значення набувала не виразність гіперглікемії, а її тривалість.

Альбумінурія корелювала з тривалістю хвороби при ЦД 1 типу ($r = +0,262$, $p < 0,05$), а при діабеті 2 типу відмічалася тенденція до зростання екскреції альбумінів відповідно тривалості захворювання ($r = +0,208$, $0,1 > p > 0,05$).

При ЦД 1 типу встановлено високовірогідний зв'язок тривалості захворювання з ШКФ ($-0,472$, $p < 0,01$). У хворих на ЦД 1 типу з тривалістю діабету до 5 років ШКФ ($138,5 \pm 10,2$ мл/хв) була вищою, ніж у здорових ($98,3 \pm 2,4$ мл/хв, $p < 0,001$) і хворих з тривалістю ЦД понад 5 років, а у хворих з тривалістю понад 15 років ($69,2 \pm 9,6$ мл/хв) нижчою, ніж у здорових осіб ($p < 0,01$) і у хворих з меншою тривалістю захворювання. При діабеті 2 типу залежність ШКФ від тривалості захворювання була відсутньою. ШКФ у хворих на ЦД 1 типу була вищою, ніж при ЦД 2 типу.

Клініко-лабораторна характеристика груп обстеження

Показник		Здорові		Хворі з ДН	
		До 40 років (n=12)	Старші 40 років (n=13)	ЦД типу 1 (n=76)	ЦД типу 2 (n=89)
Вік, роки		28,3±1,78 ²	55,9±1,03 ¹	31,6±1,35 ⁴	56,8±0,91 ³
Тривалість ЦД, роки		-	-	8,87±0,61	9,07±0,55
ІМТ, кг/м ²		24,2±0,68	25,7±0,43 ⁴	22,9±0,43 ⁴	29,7±0,66 ^{2,3}
АТ, мм рт.ст.	Систолічний	117,3±2,12 ^{2,3}	127,6±2,09 ^{1,4}	126,1±2,31 ^{1,4}	144,3±1,86 ^{2,3}
	Діастолічний	74,2±1,79 ²	81,3±1,17 ^{1,4}	78,0±1,32 ⁴	87,7±1,14 ^{2,3}
	Пульсовий	43,1±1,67 ^{2,3}	48,3±1,52 ^{1,4}	48,1±1,42 ^{1,4}	56,6±1,46 ^{2,3}
	Середній	88,6±1,93 ^{2,3}	97,4±1,63 ^{1,4}	93,8±1,58 ^{1,4}	106,5±1,32 ^{2,3}
Глікемія, ммоль/л	середня	4,49±0,18 ³	5,35±0,22 ⁴	10,43±0,26 ^{1,4}	9,29±0,29 ^{2,3}
	максимальна	5,96±0,24 ³	6,19±0,31 ⁴	12,99±0,34 ^{1,4}	11,5±0,37 ^{2,3}
HbA1c, %		5,11±0,19 ³	5,24±0,23 ⁴	9,11±0,34 ¹	8,92±0,27 ²
Білок крові, г/л		74,5±1,19 ³	71,3±2,12	70,2±0,93 ¹	72,1±0,78
Холестерин, ммоль/л		4,28±0,13 ³	4,46±0,19 ⁴	4,95±0,10 ¹	4,95±0,07 ²
ЛПНЩ та ЛПДНЩ, г/л		4,47±0,21	5,25±0,26 ⁴	4,79±0,23 ⁴	7,61±0,45 ^{2,3}
ДК, мкмоль/л		18,3±2,7 ³	20,8±4,1 ⁴	43,2±1,18 ^{1,4}	47,1±1,52 ^{2,3}
МДА, мкмоль/л		3,28±0,16 ³	3,48±0,19 ⁴	4,98±0,39 ^{1,4}	6,56±0,47 ^{2,3}
Церулоплазмін, Од/мл		132,5±4,14 ^{2,3}	112,4±3,1 ^{1,4}	219,0±8,69 ¹	212,0±10,3 ²
Діурез, мл/д		1324,2±34,9 ³	1444,1±49,3 ⁴	2262,5±93,9 ¹	2430,2±79,4 ²
Глюкозурія, г/д		-	-	58,7±4,08 ⁴	47,7±4,24 ³
Альбумінурія, мг/д		4,3±1,14 ³	9,2±4,12 ⁴	415,0±110,3 ¹	214,5±42,2 ²
ШКФ, мл/хв		98,3±2,4 ³	86,4±3,4	114,2±6,8 ¹	92,3±2,4 ³
Сечовина, ммоль/л		5,98±0,39	6,42±0,28	6,89±0,22	7,08±0,30
Креатинін, мкмоль/л		69,9±3,19 ³	75,4±2,98	81,3±2,29 ¹	83,5±4,3

Примітка: ¹ – різниця вірогідна з показниками здорових віком до 40 років, ² – здорових старше 40 років, ³ – хворих на ЦД 1 типу, ⁴ – на ЦД 2 типу

Зв'язок ШКФ з артеріальним тиском (АТ) був відсутнім при ЦД 1 типу ($r=-0,021$, $p>0,1$) і 2 типу ($r=+0,169$, $p>0,1$). При ЦД 1 та 2 типу не встановлено зв'язку ШКФ з альбумінурією ($r=-0,026$ та $r=-0,150$ відповідно). Це може бути обумовлено виключенням з спостереження хворих з ХНН, внаслідок чого нівелювалися відмінності в ШКФ на пізніх стадіях ДН.

Показники АТ у хворих на ЦД 1 типу були вищими, ніж у здорових відповідного віку і не відрізнялися від аналогічних у осіб, старших 40 років. Роль гіпертензії в патогенезі ДН підтверджує зв'язок АТ та альбумінурії у хворих на ЦД 1 та 2 типу (коефіцієнт кореляції з систолічним АТ $r=+0,354$, $p<0,01$ та $r=+0,280$, $p<0,05$ відповідно). У хворих на ЦД 2 типу показники АТ перевищували дані здорових осіб та хворих на ЦД 1 типу. Артеріальна гіпертензія (АГ) відзначалася у 65,2% хворих на ЦД 2 типу. АГ та ЦД 2 типу є складовими метаболічного синдрому Х, їх поєднання сприяє швидкому

розвитку судинної патології та значно підвищує летальність [Боднар П.М., 2001]. При ЦД 2 типу прогресування ДН більшою мірою пов'язують з АГ, ніж з гіперглікемією [Parving H.H., 1998, Арбарова Є.Р. и соавт., 1998]. В той же час, більшість хворих не знали про наявність у них АГ і не отримували антигіпертензивних засобів.

Вміст в крові холестерину не відрізнявся при ЦД 1 та 2 типу та перевищував показники здорових. У хворих на ЦД 2 типу був вищим вміст атерогенних ліпопротеїдів ($p < 0,05$), ДК ($p < 0,001$), МДА ($p < 0,001$). Холестеринемія та вміст продуктів ВРО у хворих на ЦД 1 та 2 типу значно перевищували відповідні у здорових. Активність церулоплазміну не відрізнялася у дослідних групах і була вищою, ніж у здорових (табл. 2).

У хворих на ЦД 1 типу альбумінурія корелювала з атерогенними ліпопротеїдами ($r = +0,312$, $p < 0,02$) та відзначалася тенденція до їх зростання паралельно підвищенню АТ ($r = +0,221$, $0,1 > p > 0,05$). Співставимість рівня атерогенних ліпопротеїдів у хворих на ЦД 1 типу з показниками осіб старшого віку підтверджує гіпотезу про прискорений розвиток атеросклерозу у хворих на ЦД [Laakso M., Kuisto J., 1996, Соколов Е.И., 1996]. При ЦД 2 типу атерогенні ліпопротеїди та активність ВРО значно переважали показники здорових і хворих на ЦД 1 типу. У хворих на ЦД 2 типу тривалість захворювання корелювала з вмістом в крові ДК ($r = +0,280$, $p < 0,05$), відзначалася тенденція до збільшення даного показника в залежності від АТ ($r = +0,205$, $0,1 > p > 0,05$) та альбумінурії ($r = +0,205$, $0,1 > p > 0,05$), що вказує на важливу роль ВРО в патогенезі ДН.

Встановлений зв'язок тривалості хвороби та величини АТ з альбумінурією при ЦД 1 типу визначає їх провідну роль у патогенезі ДН та демонструє паралелізм розвитку ураження нирок і АГ. У хворих на ЦД 2 типу кореляція систолічного АТ і альбумінурії свідчила про провідну роль гіпертензії в розвитку ДН. При ЦД 2 типу відзначали також високі показники ІМТ, атерогенних ліпопротеїдів і продуктів ВРО. Висока активність процесів ВРО та зв'язок ДК з основними ознаками ДН вказують на їх важливу роль у патогенезі ураження нирок при ЦД.

Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать про провідну роль в розвитку ДН тривалості діабету, артеріальної гіпертензії, альбумінурії та високої активності процесів ВРО. Особливостями перебігу ДН при ЦД 1 типу є розвиток гіперфільтрації на початку захворювання, наявність оберненого зв'язку тривалості діабету з ШКФ та прямого – з величиною артеріального тиску, що не є характерним для діабетичної нефропатії при цукровому діабеті 2 типу. Діабетична нефропатія при цукровому діабеті 2 типу характеризується високою активністю протікання процесів ВРО та їх зв'язком з основними ознаками ДН.

Ефективність комплексної терапії з використанням гетеротопічної трансплантації кріоконсервованої фетоплацентарної тканини і фенсукцинала проводили порівнюючи результати з відповідними показниками хворих, яким проводили традиційне лікування.

Застосовуючи традиційну терапію хворим на ЦД 1 типу, протягом стаціонарного лікування відзначали зниження показників максимальної глікемії (з $12,5 \pm 0,61$ ммоль/л до $10,9 \pm 0,28$ ммоль/л, $p < 0,05$) та глюкозурії (з $58,9 \pm 5,5$ г/д до $44,3 \pm 4,34$ г/д, $p < 0,05$), що було пов'язано з підвищенням дози інсуліну. Рівень середньої глікемії вірогідно не змінювався. У хворих, яким одночасно виконували гетеротопічну трансплантацію кріоконсервованої фетоплацентарної тканини, зниження максимальної (з $13,43 \pm 0,35$ до $9,26 \pm 0,33$ ммоль/л, $p < 0,001$) та середньої глікемії (з $10,74 \pm 0,27$ до $7,56 \pm 0,27$ ммоль/л, $p < 0,001$) було вірогідним. Наші дані щодо сприяння трансплантації фетоплацентарної тканини зниженню глікемії у хворих на ЦД співвідносяться з результатами застосування розчину продуктів гідролізу клітинних мембран ембріональної тканини великої рогатої худоби "Ербісолу" [Боднар П.М. та співавт., 2001]. Отже, всупереч тому, що в плаценті містяться контрінсулінові фактори, застосування трансплантації фетоплацентарної тканини та препаратів, виготовлених з ембріональної тканини, сприяє зниженню глікемії у хворих на ЦД. Після трансплантації покращувався оксидативний статус: знижувався вміст МДА (з $5,03 \pm 0,55$ до $3,07 \pm 0,39$ мкмоль/л, $p < 0,05$), відмічалася тенденція до зниження ДК ($43,69 \pm 1,68$ і $39,04 \pm 1,81$ мкмоль/л, $0,05 < p < 0,1$). В контрольній групі ці показники не змінювалися (МДА – $4,92 \pm 0,54$ і $4,53 \pm 0,42$ мкмоль/л, дієнові кон'югати – $42,75 \pm 1,62$ і $40,80 \pm 1,98$ мкмоль/л). Рівень атерогенних ліпопротеїдів на початку спостереження був наближеним до аналогічного у здорових і не змінювався в процесі лікування в обох групах.

Традиційна терапія призводила до зниження АТ лише у частини хворих, тому динаміка змін в групі не була значимою. У хворих дослідної групи знижувалися всі складові АТ (систоличний з $121,3 \pm 2,3$ до $113,5 \pm 1,8$ мм рт. ст., $p < 0,01$; діастолічний з $76,0 \pm 1,5$ до $71,6 \pm 1,4$ мм рт. ст., $p < 0,05$ пульсовий з $45,4 \pm 1,4$ до $41,9 \pm 0,9$ мм рт. ст., $p < 0,05$) навіть при тому, що у більшості АТ на початку обстеження був у межах норми.

У хворих з III стадією ДН використання у терапії гетеротопічної трансплантації кріоконсервованої фетоплацентарної тканини забезпечувало протягом стаціонарного лікування зниження альбумінурії (з $96,3 \pm 11,9$ до $60,8 \pm 9,6$ мг/д, $p < 0,05$), чого не досягали в контрольній групі ($96,7 \pm 12,3$ і $85,7 \pm 12,8$ мг/д відповідно). Зниження альбумінурії спостерігали вже на 8-12 день після операції. Наші дані щодо зниження альбумінурії, його виразності та тривалості, співвідносяться з результатами, отриманими при пересадці острівцевих клітин підшлункової залози плодів [Волков І.Є. і соавт., 1998, Шумаков В.І., Скалецкий Н.Н., 1998, Верхулецький І.Є. і співавт., 2000]. При пересадці ОК зниження альбумінурії пов'язували з секрецією інсуліну, однак, ряд досліджень вказують на важливу роль нормалізації ВРО [Павловский М.П. і соавт., 1989] та імунологічних показників [Денисов В.К., 1998; Карабун П.М. і соавт., 1994]. Ймовірно, що зниження альбумінурії у перші дні після трансплантації фетоплацентарної тканини обумовлено саме зниженням активності ВРО. У хворих з клінічною протеїнурією (IV стадією ДН), декомпенсацією діабету та лабільним його

персбігом зниження альбумінурії не відбувалося. Таким чином, дані досліджень вказують на доцільність використання методу на стадії мікроальбумінурії ДН і його неефективність при вираженій протеїнурії та у хворих з декомпенсацією діабету. Компенсація діабету традиційними засобами перед трансплантацією підвищує її ефективність щодо впливу на ДН.

В амбулаторних умовах самоконтроль і підтримуюча терапія були відсутніми у більшості хворих. У хворих контрольної групи зміни глікемії відносно вихідних даних були відсутні. Натомість, у хворих дослідної групи рівень середньої глікемії був нижчим за початковий через 3 ($7,89 \pm 0,24$ ммоль/л, $p < 0,001$), 6 ($8,17 \pm 0,25$ ммоль/л, $p < 0,001$) та 12 місяців ($8,76 \pm 0,27$, $p < 0,01$). Окрім того, на відміну від контрольної групи, протягом року не відбувалося підвищення АТ. Відмінність показників ВРО відносно вихідних даних не була значимою, однак, різнонаправленість змін в групах призводила до того, що через рік у дослідній групі рівень МДА був нижчим ($3,72 \pm 0,47$ і $4,86 \pm 0,24$ мкмоль/л, $p < 0,05$), а активність церулоплазміну вищою ($236,3 \pm 13,5$ і $196,6 \pm 13,4$ Од/мл, $p < 0,05$), ніж у контролі.

Основним критерієм ефективності лікування ДН є динаміка альбумінурії. При використанні гетеротопічної трансплантації кріоконсервованої фетоплацентарної тканини альбумінурія у хворих III стадією ДН зберігалася на рівні нижчому за вихідний протягом 6 місяців (через 3 місяці – $54,3 \pm 8,4$ мг/д, $p < 0,05$ через 6 місяців – $62,3 \pm 10,6$ мг/д, $p < 0,05$) а ШКФ знизилася протягом року на $2,12 \pm 1,15$ мл/хв проти $12,4 \pm 4,64$ мл/хв у контролі. Тривалий гіпоальбумінуричний ефект може бути пов'язаний з диференціацією під впливом плацентарних ростових факторів регіональних стовбурових клітин реципієнта у мезангіоцити, клітини ниркового епітелію та зміною активності ренін-ангіотензинової системи. Дозріваючи ці клітини набувають антигенів гістосумісності та інших імунних маркерів, що призводить до їх відторгнення і нетривалості ефекту трансплантації.

Таким чином, проведені дослідження засвідчили ефективність використання гетеротопічної трансплантації кріоконсервованої фетоплацентарної тканини в терапії ДН на стадії мікроальбумінурії у хворих на ЦД 1 типу.

При аналізі ефективності застосування гетеротопічної трансплантації кріоконсервованої фетоплацентарної тканини у хворих на цукровий діабет 2 типу отримані аналогічні результати. Корекція терапії призводила до зниження глікемії як в контрольній, так і в дослідній групі. Однак, на відміну від контрольної групи при застосуванні гетеротопічної трансплантації кріоконсервованої фетоплацентарної тканини відбувалося зниження систолічного (з $147 \pm 3,4$ до $132,7 \pm 3,1$ мм рт. ст., $p < 0,01$) і пульсового АТ (з $58,1 \pm 2,9$ до $47,5 \pm 1,9$ мм рт. ст., $p < 0,01$), відзначалася тенденція до зниження діастолічного АТ (з $89,0 \pm 2,1$ до $84,6 \pm 1,7$ мм рт. ст., $0,05 < p < 0,1$) та дієвих кон'югат (з $48,1 \pm 2,77$ до $40,7 \pm 2,65$ мкмоль/л, $0,05 < p < 0,1$). Оскільки АГ відіграє значну роль в ураженні нирок, особливо при ЦД 2 типу, то гіпотензивний ефект у таких хворих сприяє нефропротекції. Можливими механізмами зниження АТ

є регуляція росту ендотелію судин [Blumenstein M. і співавт., 2000] та активності ренін-ангіотензинової системи [Cooper A.C. і співавт., 1999]. Як наслідок, у хворих контрольної групи рівень альбумінурії практично не змінювався, в той час як у хворих дослідної групи з III стадією ДН екскреція альбумінів знижувалася з $110,6 \pm 10,7$ до $69,4 \pm 7,9$ мг/д ($p < 0,02$).

Як і при ЦД 1 типу, при обстеженні хворих на ЦД 2 типу контрольної групи протягом року показники глікемії та АТ знаходилися на рівні близькому до початкового. Активність ВРО та церулоплазміну через рік практично не відрізнялася від вихідних даних. При застосуванні гетеротопічної трансплантації кріоконсервованої фетоплацентарної тканини глікемія, глюкозурія та показники АТ протягом року були нижчими початкових. Відмінність показників ВРО та церулоплазміну від вихідних даних через рік не була значимою.

У хворих з III стадією ДН при застосуванні гетеротопічної трансплантації кріоконсервованої фетоплацентарної тканини альбумінурія була нижчою за початкову через 3 ($69,7 \pm 6,6$ мг/д, $p < 0,05$) та 6 місяців ($73,1 \pm 8,5$ мг/д, $p < 0,05$), а через рік вирівнювалася з нею ($108,5 \pm 20,0$ мг/д). Знижувалися темпи зниження ШКФ до $2,99 \pm 1,86$ мл/хв/рік при $10,1 \pm 2,64$ мл/хв/рік у контролі.

Таким чином, проведені дослідження засвідчили, що за відсутності самоконтролю і адекватної підтримуючої терапії у більшості хворих на ЦД 1 та 2 типу відбувається прогресування ДН. Отримані дані щодо темпів наростання альбумінурії у хворих з ДН перевищують показники великих популяційних досліджень [Mathiesen E., 1995]. В той же час, при вивченні перебігу ДН у невеликих групах були отримані результати подібні нашим. Це може бути обумовлено тим, що в нашому та інших невеликих за об'ємом дослідженнях вивчалися показники у госпітальних хворих з важким перебігом ЦД та тривалою декомпенсацією.

Використання гетеротопічної трансплантації кріоконсервованої фетоплацентарної тканини у хворих ЦД 1 та 2 типу дозволило знизити глікемію і АТ, зменшити активність ВРО і, як наслідок, знизити альбумінурію і сповільнити зниження ШКФ. Подібність даних щодо ступеню та тривалості зниження альбумінурії до результатів, отриманих при використанні трансплантації культур острівцевих клітин плодів [Шумаков В.И., Скалецкий Н.Н., 1998, Алиев М.А., 2000] підтверджує теорію неспецифічної дії трансплантації плодових клітин та тканин [Репин В.С., Сухих Г.Т., 1998]. Доцільним вбачається розробка методів направлених на подовження тривалості клінічного ефекту: застосування повторних операцій, послідовне або комплексне використання трансплантації декількох видів клітинного матеріалу: плацента + β -клітини, плацента + стовбурові клітини. Оскільки у хворих з IV стадією ДН динаміка втрати білка не відрізнялася від показника хворих з традиційною терапією, доцільним є застосування даного методу на ранніх стадіях ураження нирок.

Результати експериментальних досліджень засвідчили гіпоглікемізуючу і антиоксидантну дію фенсукциналу [Кашинцева Л.Т., 1999; Горбенко Н.І., Полторак В.В., 2000] та його ефективність в профілактиці ДН [Полторак В.В.,

Горбенко Н.І., 1999]. Клінічне вивчення ефективності фенсукцинару в терапії ДН у хворих на ЦД 2 типу проводиться вперше.

Таблиця 3

Клініко-лабораторні показники хворих на ЦД 2 типу з нефропатією при застосуванні фенсукцинару і традиційної терапії

Показник		Традиційна терапія (n=35)			фенсукцинал (n=28)		
		До лікування	На 10-14 день	Через 3 місяці	До лікування	На 10-14 день	Через 3 місяці
АТ.	Систолічний	141,9 ±3,2	135,7 ±2,9	149,0 ±5,3	139,3 ±2,3	130,9 ±1,6*	130,7 ±2,0*
мм	Діастолічний	86,3±1,52	82,7±1,5	87,6±3,2	86,0±2,15	81,7±1,57	81,7±1,8 2
рт.	Пульсовий	55,3 ±2,42	53,0 ±2,0	60,9 ±3,5	53,3 ±1,66	49,2 ±1,08*	49,0 ±0,96*
ст.	Середній	104,7±2,6	100,4±1,7	107,9±3,3	103,8±1,9	98,1±1,4*	98,0±1,4 *
Глікемія ммоль/л	Середня	9,51 ±0,37	8,28 ±0,32*	9,28 ±0,46	9,84 ±0,54	8,42 ±0,34*	8,49 ±0,47*
	Макс.	12,4 ±0,45	10,6 ±0,47*	12,0 ±0,85	13,6 ±0,35	11,5 ±0,34*	11,4 ±0,29*
Холестерин, ммоль/л		5,01 ±0,11	-	4,57 ±0,09*	4,81 ±0,06	4,56 ±0,05*	4,58 ±0,05*
ЛПНЩ і ЛПДНЩ, г/л		7,57 ±0,48	7,07 ±0,44	7,24 ±0,64	7,6 ±0,75	6,8 ±0,76	6,4 ±0,52
ДК, мкмоль/л		46,3 ±1,74	45,2 ±1,84	41,9 ±0,93*	46,3 ±0,36	39,1 ±0,45*	39,0 ±0,45*
МДА, мкмоль/л		6,31 ±0,49	5,79 ±0,43	5,41 ±0,10	6,51 ±0,62	4,17 ±0,57*	4,13 ±0,58*
Церулоплазмін, Од/л		210,9 ±13,0	209,5 ±15,7	204,3 ±12,9	206,0 ±9,7	286,5 ±24,6*	241,1 ±21,8
Діурез, мл/д		2197 ±124	2162 ±115	2385 ±153	2341 ±85,7	2000 ±75,8*	1779 ±69,4*
Глюкозурія, г/д		40,9±6,36	36,8±5,96	30,9±7,93	45,3±5,5	26,8±3,0*	21,1±2,9 *
Альбумінурія, мг/д:		224,8 ±99,8	192,5 ±57,7	240,1 ±28,2	208,6 ±39,7	134,6 ±27,9	124,5 ±33,3
хворі з III стадією ДН		74,6 ±5,5	73,5 ±8,5	102,9 ±12,9*	119,9 ±13,0	76,9 ±10,4*	57,1 ±4,8*
хворі з IV стадією ДН		1126,9 ±232,4	734,4 ±126,5	941,9 ±164,8	533,8 ±101,2	336,5 ±86,5	380,5 ±97,7

Примітка: * – різниця вірогідна відносно показника на початку лікування

Перехід з традиційних гіпоглікемізатів на фенсукцинал у всіх хворих пройшов без ускладнень. Застосування фенсукцинару призвело до зниження показників глікемії, холестерину, атерогенних ліпопротеїдів, МДА та ДК, підвищення активності церулоплазміну (табл. 3). Церулоплазмін зв'язує вільні радикали [Воскресенский О.Н., Туманов В.А., 1982], внаслідок чого зменшується вільнорадикальне пошкодження клітин [Бобырева Л.Е., 1996] і

знижується вміст в крові продуктів ВРО: ДК, МДА [Владимиров Ю.А., Арчаков А.И., 1972]. Ми відзначали підвищення активності церулоплазміну та зниження рівня МДА і дієнових кон'югат через 2 тижні від початку застосування фенсукциналу. Через три місяці терапії відмінність в активності церулоплазміну переставала бути значимою, а рівень продуктів ВРО залишався нижчим за початковий, що свідчить про досягнення певної компенсації оксидативного статусу. Отримані нами клінічні дані співвідносяться з результатами застосування фенсукциналу в експериментальній моделі діабету [Полторак В.В., Горбенко Н.І., 1999].

Як в нашому дослідженні, так і експерименті, застосування фенсукциналу призводило до зниження глікемії. Гіпоглікемізуючу дію фенсукциналу ми пов'язуємо зі зниженням вільнорадикального пошкодження β -клітин і відновленням їх функції. Можливо що включення фенсукциналу в енергетичний метаболізм β -клітин веде до збільшення продукції інсуліну.

Альбумінурія при застосуванні фенсукциналу зменшувалася у хворих з III стадією ДН не лише протягом стаціонарного лікування, а і при подальшому прийомі препарату, що вказує на доцільність проведення тривалої терапії. ШКФ була стабільною протягом трьох місяців спостереження.

Таким чином, використання фенсукциналу призводить до зниження активності ВРО, рівня глікемії та холестеринемії, зменшення альбумінурії, стабілізації ШКФ та помірного зниження АТ. При застосуванні фенсукциналу знижується гіперглікемія та гіперосмолярність крові. Оскільки високий осмотичний тиск сприяє канальцевій гіперперфузії та активації ренін-ангіотензинової системи [Мозговая М.Е., Шестакова М.В., 1994, Бойчук Т.С., 2000], то зниження глікемії при застосуванні фенсукциналу сприяє зниженню підвищеного АТ.

Таким чином, застосування фенсукциналу в терапії ДН є доцільним і патогенетично виправданим. Однак, потрібне проведення більш тривалого дослідження з метою вивчення впливу фенсукциналу на ШКФ і можливості розвитку резистентності до препарату.

Отже, проведені нами дослідження засвідчили перспективність застосування в комплексній терапії ДН гетеротопічної трансплантації кріоконсервованої фетоплацентарної тканини та фенсукциналу. Показано, що використання гетеротопічної трансплантації кріоконсервованої плацентарної тканини є доцільним у хворих з ДН на стадії мікроальбумінурії.

ВИСНОВКИ

1. У дисертаційному дослідженні висвітлені особливості перебігу діабетичної нефропатії при цукровому діабеті 1 та 2 типу, проаналізовані її зв'язки з факторами ризику. Встановлена ефективність гетеротопічної трансплантації кріоконсервованої фетоплацентарної тканини та фенсукциналу в лікуванні діабетичної нефропатії на стадії мікроальбумінурії, розроблені показання до застосування.
2. Проведені дослідження засвідчили, що у хворих на цукровий діабет 1 та 2 типу величина альбумінурії залежить від рівня артеріального тиску та

- тривалості діабету і не залежить від величини глікемії, що вказує на провідну роль тривалості декомпенсації діабету в розвитку діабетичної нефропатії. Пряма кореляція тривалості діабету з рівнем дієнових кон'югат та обернена з активністю церулоплазміну у хворих з діабетичною нефропатією свідчить про роль вільнорадикального окислення в її розвитку.
3. Особливостями діабетичної нефропатії при цукровому діабеті 1 типу є гіперфільтрація на початку захворювання, високовірогідний обернений зв'язок тривалості діабету зі швидкістю клубочкової фільтрації та прямий – з величиною артеріального тиску, що не характерно для діабетичної нефропатії при цукровому діабеті 2 типу.
 4. У хворих з діабетичною нефропатією при цукровому діабеті 2 типу вміст у крові продуктів вільнорадикального окислення вище, ніж при цукровому діабеті 1 типу, а показник дієнових кон'югат має пряму кореляційну залежність з величиною альбумінурії та артеріального тиску.
 5. Використання гетеротопічної трансплантації кріоконсервованої фетоплацентарної тканини в комплексній терапії у хворих з III стадією діабетичної нефропатії при цукровому діабеті 1 та 2 типу сприяє підвищенню ефективності гіпоглікемізуючої та антигіпертензивної терапії, зниженню глікемії, артеріального тиску, поліпшенню оксидативного статусу, забезпечує зменшення альбумінурії на термін до 6 місяців і сповільнює зниження швидкості клубочкової фільтрації.
 6. У хворих з IV стадією діабетичної нефропатії при цукровому діабеті 1 та 2 типу використання в комплексній терапії гетеротопічної трансплантації кріоконсервованої фетоплацентарної тканини не призводить до сповільнення прогресування ураження нирок.
 7. Застосування фенсукциналу (добова доза 0,6-0,9 г) в комплексній терапії діабетичної нефропатії у хворих на діабет 2 типу веде до зниження гіперглікемії, гіперхолестеринемії, зменшення активності вільнорадикального окислення, підвищує активність антиоксидантного захисту і, як наслідок, забезпечує зменшення альбумінурії та стабілізації швидкості клубочкової фільтрації протягом трьох місяців спостереження.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У хворих на цукровий діабет 1 та 2 типів з нефропатією доцільно включати до комплексної терапії гетеротопічну трансплантацію кріоконсервованої фетоплацентарної тканини як методу, який сприяє підвищенню ефективності гіпоглікемізуючої та антигіпертензивної терапії, позитивно впливає на процеси ВРО ліпідів та біополімерів і, як наслідок, дозволяє знизити альбумінурію у хворих з III стадією ДН на термін до 6 місяців.
2. Хворим на цукровий діабет 2 типу з нефропатією доцільно використовувати препарат фенсукцинал в якості гіпоглікемізуючого та антиоксидантного засобу в добовій дозі 0,6-0,9 г в якості монотерапії, або, при необхідності, в комбінації з іншими гіпоглікемізуючими чи антиоксидантними засобами.

СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Бобирєва Л.Є., Дворник І.Л., Сухачова Л.О., Катеренчук В.І., Берчун В.В., Бобирєв В.М. Використання нового антидіабетичного препарату - "фенсукциналу" у комплексній терапії цукрового діабету 2 типу // Ліки. - 2000. - №6. - С. 3-6.
2. Катеренчук В.І., Гончаренко А.В., Муравльова О.В. Вплив фенсукциналу на перебіг діабетичної нефропатії та статевої дисфункції у хворих на цукровий діабет типу 2 // Проблеми екології та медицини, 2000. - №4-6. - С. 49-51.
- ✓ 3. Катеренчук В.І. Використання препаратів Берліприл, Берлітрон і Курантил у комплексній терапії діабетичної нефропатії // Ліки України. - 2001. - №6. - С. 45-48.
- ✓ 4. Катеренчук В.І. Використання фенсукциналу в комплексній терапії діабетичної нефропатії у хворих на цукровий діабет типу 2 // Актуальні проблеми нефрології. - Вип. 5. - 2001. - С.56-59.
5. Грищенко В.И., Бугаев В.Н., Бобырева Л.Е., Шепитько В.И., Дворник И.Л., Катеренчук В.И., Бобырев В.Н. Биологические аспекты терапии инсулин-зависимого сахарного диабета // Вісник проблем біології і медицини. - 2002. - №2. - С. 31-37.
6. Пат. 32254 А Україна А 61К 31/00. Спосіб лікування хронічного піелонефриту у хворих на цукровий діабет / Бобирьова Л.Є., Катеренчук В.І., Шепитько В.І., Юрченко Т.М., Бобирьов В.М., Куроєдов Л.Ф.; № 99010505; Заявл. 29.01.99; Опубл. 15.12.2000; Бюл. 7-ІІ. - С.16.
7. Катеренчук В.І., Дворник І.Л., Гончаренко О.В. Особливості перебігу цукрового діабету при комплексному лікуванні з застосуванням кріоконсервованої фетоплацентарної тканини // Ендокринологія. - 1999. - №2. - С. 236.
8. Дворник И.Л., Катеренчук В.И. Применение фенсукцинала в комплексной терапии сахарного диабета второго типа // Международные дни диабета в Украине. Тезисы докладов научно-практической конференции "Диабет - проблема общечеловеческая". - Днепропетровск. - 2000. - С. 141.
9. Катеренчук В.І. Розповсюдження діабетичної нефропатії у хворих на інсулін-залежний і інсулін-незалежний цукровий діабет у Полтавській області // Международные дни диабета в Украине. Тезисы докладов научно-практической конференции "Диабет - проблема общечеловеческая". - Днепропетровск. - 2000. - С. 77-79.
10. Грищенко В.И., Бобырева Л.Е., Дворник И.Л., Сухачова Л.А., Катеренчук В.И., Шепитько В.И., Бобырев В.Н. Клинические основы применения криоконсервированной фетоплацентарной ткани в комплексной терапии сахарного диабета и его осложнений // Патологическая физиология органов и систем. Типовые патологические процессы. Второй Российский конгресс по патологической физиологии: тезисы докладов. - М., 2000. - С. 315.
11. Катеренчук В.І. Перебіг діабетичної нефропатії у хворих на інсуліннезалежний цукровий діабет під впливом фенсукциналу // ІІ Національний з'їзд фармакологів України: тези доповідей. - Дніпропетровськ. - 2001. - С. 107.

АННОТАЦІЯ

Катеренчук В.І. Особливості перебігу діабетичної нефропатії та вплив на неї комплексної терапії з використанням гетеротопічної трансплантації кріоконсервованої фетоплацентарної тканини та фенсукцинала. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.14. - ендокринологія. – Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України. – Київ, 2001.

Дисертація присвячена дослідженню особливостей перебігу діабетичної нефропатії та ефективності комплексної терапії у хворих на цукровий діабет 1 та 2 типу. Проведено клінічне спостереження 165 хворих з діабетичною нефропатією, в якому визначено особливості її перебігу при діабеті 1 та 2 типу, встановлено взаємозв'язки між клінічними ознаками діабетичної нефропатії та факторами, які призводять до її прогресування.

Проведено вивчення ефективності комплексної терапії діабетичної нефропатії з застосуванням гетеротопічної трансплантації кріоконсервованої фетоплацентарної тканини та препарату фенсукцинала, який поєднує в собі гіпоглікемізуючі та антиоксидантні властивості. Розроблено показання до застосування даних методів у хворих з діабетичною нефропатією.

Ключові слова: цукровий діабет, діабетична нефропатія, трансплантація, кріоконсервована фетоплацентарна тканина, вільнорадикальне окислення, антиоксиданти, фенсукцинал.

АННОТАЦИЯ

Катеренчук В.И. Особенности течения диабетической нефропатии и влияние на нее комплексной терапии с использованием гетеротопической трансплантации криоконсервированной фетоплацентарной ткани и фенсукцинала. – Рукопись.

Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.14. – эндокринология. – Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко АМН Украины. – Киев, 2001.

Диссертация посвящена изучению особенностей течения диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа и исследованию эффективности использования в комплексной терапии данного осложнения гетеротопической трансплантации криоконсервированной фетоплацентарной ткани и нового препарата с гипогликемизирующими и антиоксидантными свойствами фенсукцинала. Проведено клиническое исследование 165 больных сахарным диабетом (76 – 1 типа и 89 – 2 типа) и диабетической нефропатией. Проанализированы особенности течения диабетической нефропатии при разных типах диабета, установлены корреляционные связи между основными проявлениями диабетической нефропатии и факторами способствующими ее развитию. Статистическому анализу подвергались клинические данные, показатели гликемии, протеино- и липидограммы, свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты, показатели функции почек. В работе показано участие в генезе диабетической нефропатии многих факторов, ведущими из которых является гипергликемия, активация

свободнорадикального окисления и артериальная гипертензия. Проведенные исследования определили, что при диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа альбуминурия коррелирует с величиной артериального давления, а длительность диабета с содержанием в крови диеновых конъюгат и снижением активности церулоплазмينا. Отсутствие корреляции между показателями альбуминурии и гликемии указывает на ведущую роль длительности декомпенсации диабета, а не ее выраженности в патогенезе диабетической нефропатии. Особенности диабетической нефропатии при сахарном диабете 1 типа является наличие гиперфльтрации в дебюте сахарного диабета, высокодостоверная обратная связь длительности диабета со скоростью клубочковой фильтрации и прямая - с величиной артериального давления, что не характерно для диабета 2 типа. Показатели свободнорадикального окисления у больных сахарным диабетом 2 типа были выше не только проказателей здоровых лиц, но и больных сахарным диабетом 1 типа. При диабете 2 типа отмечалась корреляционная связь диеновых конъюгат с длительностью дибета, величиной альбуминурии и артериального давления.

При исследовании эффективности комплексной терапии диабетической нефропатии с использованием гетеротопической трансплантации криоконсервированной фетоплацентарной ткани у больных с сахарным диабетом 1 и 2 типа установлено, что данный метод терапии способствует повышению чувствительности реципиента к гипогликемизирующей и антигипертензивной терапии и следовательно повышает ее эффективность. Улучшение состояния метаболической компенсации сахарного диабета и снижение артериального давления при использовании метода приводит к уменьшению альбуминурии у больных с третьей стадией диабетической нефропатии сроком до 6 месяцев и способствует стабилизации скорости клубочковой фильтрации, тогда как в контрольной группе отмечается ее снижение. У больных с выраженной протеинурией (IV стадией диабетической нефропатии) улучшение метаболической компенсации и снижение артериального давления при использовании трансплантации фетоплацентарной ткани не приводит к уменьшению альбуминурии. Таким образом, было показано, что использование данного метода в комплексной терапии диабетической нефропатии является эффективным на ранних стадиях диабетической нефропатии, а при выраженном поражении почек нефропротективного эффекта не наблюдается.

Фенсукцинал использовался в качестве сахароснижающей и антиоксидантной терапии у больных с сахарным диабетом 2 типа с диабетической нефропатией. Препарат назначался в суточной дозе 0,6-0,9 г, разделенной на 2-3 приема. Другие сахароснижающие средства и антиоксиданты больными этой группы во время наблюдения не испрользовались. Использование фенсукцинала в указанной дозировке позволяет снизить гипергликемию и гиперхолестеринемию, уменьшить активность свободнорадикального окисления и повысить показатели антиоксидантной защиты. Улучшение метаболического статуса способствует снижению альбуминурии на протяжении всего периода наблюдения.

Данные проведенных исследований указывают на целесообразность использования данных методов в комплексной терапии сахарного диабета у больных с начальными стадиями диабетической нефропатии.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая нефропатия, трансплантация, криоконсервированная фетоплацентарная ткань, свободнорадикальное окисление, антиоксиданты, фенсукцинал.

ANNOTATION

Katerenchuk V.I. Peculiarities of course of diabetic nephropathy and efficacy of complex treatment with transplantation of kriopreserved fetoplacent tissue and Phensuccinal. – Manuscript.

Dissertation for degree of Candidate of medical science by speciality 14.01.14. – endocrinology. – V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of AMS Ukraine. – Kiyiv. – 2002.

This thesis is devoted to the study of peculiarities of diabetic nephropathy and new methods of it treatment in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. Clinical observation of 165 patients with diabetes mellitus has been carried out. As a result the peculiarities of diabetic nephropathy in patients with type 1 and with type 2 diabetes mellitus has been determined, the connection among clinical signs of diabetic nephropathy and factors which lead to it progression has been determined.

Study of complex treatment of diabetic nephropathy with using transplantation of kriopreserved fetoplacent tissue and a new drug Phensuccinal as a sugar reduced and antioxidant treatment has been carried out. As a result the recommendations to clinical using of these methods has been work out.

Key words: diabetes mellitus, diabetic nephropathy, transplantation, kriopreserved feto-placent tissue, peroxidation, antioxidant, phensuccinal.