## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**

**ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**ГРАНІНА ОЛЕНА ВОЛОДИМИРІВНА**

УДК 616.61 + 616.379 – 0.08.64].092 : 612.015.14

**РОЛЬ ПОРУШЕННЯ ОБМІНУ ЛІПІДІВ У ПРОГРЕСУВАННІ
ДІАБЕТИЧНОЇ НЕФРОПАТІЇ**

14.01.02 – внутрішні хвороби

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Харків – 2008

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Харківському національному медичному університеті МОЗ України.

**Науковий керівник**:

заслужений діяч науки та техніки України,

доктор медичних наук, професор

**СЕМИДОЦЬКА ЖАННА ДМИТРІВНА**,

Харківський національний медичний університет МОЗ України,

завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2.

**Офіційні опоненти:**

заслужений діяч науки та техніки України,

доктор медичних наук, професор

**ВЛАСЕНКО МИХАЙЛО АНТОНОВИЧ**,

Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України,

завідувач кафедри терапії та нефрології;

доктор медичних наук, професор

**ТОПЧІЙ ІВАН ІВАНОВИЧ**,

Інститут терапії ім. акад. Л.Т. Малої АМН України, м. Харків,

завідувач відділом нефрології.

Захист відбудеться „\_\_\_\_\_” \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2008 р. о \_\_\_\_\_\_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.600.04 при Харківському національному медичному університеті МОЗ України (61022, м. Харків, пр. Леніна, 4).

З дисертацією можна ознайомитися в науковій бібліотеці Харківського національного медичного університету (61022, м. Харків, пр. Леніна, 4).

Автореферат розісланий „\_\_\_\_\_” \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2008 р.

Учений секретар

спеціалізованої вченої ради,

доктор медичних наук, доцент Фролова Т.В.

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми**. Цукровий діабет (ЦД) є однією з найважливіших медико-соціальних проблем охорони здоров'я практично в усіх країнах світу. Поширення ЦД в Україні сягає 8 % і має тенденцією до неухильного зростання (Тронько М.Д., Кравченко В.І., 1997).

На сьогодні основною проблемою діабетології є діагностика, профілактика та лікування пізніх ускладнень ЦД, що дозволяє підвищити якість життя хворих (Балаболкин М.И., Кришинская В.М., 1999; Ефимов А.С., Скробенская Н.А., 1998). Найбільшу загрозу для життя хворих на ЦД становлять ураження нирок – діабетична нефропатія (ДН) (Шестакова М.В. и соавт., 1994; Воронцов А.В. и соавт., 1996; Синяченко О.В. и соавт., 2003; Andersen A.R. et al., 1983; Craig K.J. et al., 2003).

Патогенез ДН зумовлений дією багатьох факторів: генетичних, метаболічних, імунологічних та гемодинамічних (Семидоцька Ж.Д. и соавт., 2002; Боднар П.М., 2003; Brito P.L. et al., 1998; Caramori M.L. et al., 2002).

Важливим фактором, що зумовлює прогресування ДН, є порушення ліпідного балансу та розвиток гіпер- і дисліпідемії (Добронравов В.А. и соавт., 2001). Поєднання внутрішньоклубочкової гіпертензії навіть з незначною гіперліпідемією значно прискорює темп прогресування ДН (Дедов И.И. и соавт., 2000). Надійним доклінічним критерієм ДН вважається мікроальбумінурія, що свідчить про ураження клубочків нирок. Гіперфільтрація та гіпертензія нирок виявляється вже в дебюті ЦД, а структурні зміни в клубочках ­— при тривалості ЦД не меншій за 5 років (Красовська К.О., 2005; Зубкова Г.А. и соавт., 2003). Для уточнення патогенетичних факторів, які полягають у основі уражень нирок та серцево-судинної системи при ЦД, досліджувалася роль гомоцистеїну (Гц) – деметильованої похідної метіоніну, незамінної амінокислоти, джерелом якої є білки їжі (Refsum H., et al., 1998; Mayer E. et al., 1996).

Найчастіші набуті причини підвищення рівня Гц у плазмі – абсолютний або відносний дефіцит фолатів або інших вітамінів групи В, а також ниркова недостатність (Bostom A.G. et al., 1997).

Останнім часом неухильно зростає інтерес до вивчення порушень обміну ліпідів та Гц при захворюваннях нирок. У літературі недостатньо висвітлене це питання при враженні нирок у хворих на ЦД. Вважають, що ранню діагностику ДН необхідно вдосконалювати і це дозволить проводити лікування, що запобігатиме розвитку ДН.

Нові знання про патогенетичні фактори ДН у хворих на ЦД дозволять покращити діагностику, профілактику та лікування цих пацієнтів.

**Зв'язок роботи з науковими програмами і темами**. Дослідження виконане відповідно до плану науково-дослідних робіт Харківського державного медичного університету і є фрагментом НДР кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2 „Хронічна ниркова недостатність і особливості перебігу та фактори прогресування”, № держреєстрації 199U001776. У рамках цієї теми автором опрацьована програма досліджень ліпідного обміну та рівня плазмового Гц у хворих на ЦД 1 та 2 типів із ДН 1, 2 і 3 ступенів, проведено дослідження хворих та аналіз отриманих даних.

**Мета і задачі дослідження**: оптимізація діагностики ранніх стадій ДН на підставі визначення ліпідного спектра крові та вмісту плазмового Гц і поліпшення результатів її лікування із розробкою коригуючої терапії.

Для реалізації поставленої мети визначені такі **задачі**:

1. Вивчити показники вуглеводного обміну та функціонального стану нирок у хворих на ЦД 1 та 2 типів із ДН 1, 2 і 3 ступенів.

2. Вивчити стан білкового, ферментного обміну, системи коагуляції крові та рівня плазмового Гц у хворих на ЦД 1 та 2 типів із ДН 1, 2 і 3 ступенів.

3. З'ясувати наявність змін показників ліпідного балансу, стану перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та системи антиоксидантного захисту (АОЗ), біоелементного обміну у хворих на ЦД 1 та 2 типів із ДН 1, 2 і 3 ступенів.

4. Встановити кореляційні зв'язки між рівнем глікозильованого гемоглобіну, фібронектину, Гц та МДА в еритроцитах з показниками ліпідного спектра крові та іншими видами обміну у хворих на ЦД 1 та 2 типів із ДН 1, 2 і 3 ступенів.

5. Визначити динаміку клініко-лабораторних та інструментальних показників функції нирок у хворих на ЦД 1 та 2 типів із ДН 1, 2 і 3 ступенів на фоні комплексної терапії.

*Об'єкт дослідження*: 147 хворих на ЦД 1 та 2 типів із ДН 1, 2 і 3 ступенів.

*Предмет дослідження*: ліпідний, білковий, ферментний обміни, гомоцистеїн, стан ПОЛ та АОЗ, система коагуляції крові.

*Методи дослідження*: клініко-лабораторні, біохімічні та інструментальні методи.

**Наукова новизна одержаних результатів**. На підставі комплексного клініко-лабораторного обстеження хворих на ЦД 1 та 2 типів із ДН 1, 2 і 3 ступенів отримані нові дані про вплив гіперліпідемії та гіпергомоцистеїнемії на розвиток і прогресування порушення функціонального стану нирок.

Встановлено, що у більшості хворих на ЦД 1 та 2 типів із ДН 1, 2 і 3 ступенів порушується вуглеводний обмін із прогресуючою хронічною гіперглікемією, інсулінорезистентністю, високим рівнем глікозильованого гемоглобіну, а також порушенням функції нирок із змінами швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), зростаючою екскрецією мікроальбумінів із сечею (ЕМА), помірним підвищенням креатиніну, СРП.

Показано, що у хворих із доклінічними, 1, 2 і 3 ступенями ДН при ЦД 1 та 2 типів спостерігається порушення білкового обміну із прогресуючою гіпоальбумінемією та гіпергаммаглобулінемією, що відображає порушення структурно-функціонального стану клітинних структур із розвитком синдрому цитолізу. Розвиток гіпергомоцистеїнемії різного рівня виразності зростав відповідно до прогресування ДН, що перебігала на фоні токсичного синдрому, котрий негативно впливав на метаболічні процеси в організмі.

Встановлено, що порушення ліпідного обміну у хворих на ЦД 1 та 2 типів із ДН 1, 2 і 3 ступенів полягають у збільшенні концентрації в крові ліпідів; прогресування розвитку ДН перебігало зі зростанням атерогенних типів гіперліпідемії, що негативно впливало на гемодинамічні та трофічні фактори.

Порушення ліпідного обміну супроводжувалося прогресуючим зростанням ПОЛ та пригніченням стану системи АОЗ. Паралельно з метаболічними порушеннями відбувалися зміни системи коагуляції крові та біоелементного обміну, що негативно впливали на розвиток ДН.

Виявлені кореляційні зв'язки між рівнем глікозильованого гемоглобіну, фібронектину, гомоцистеїну, МДА в еритроцитах та станом ліпідного обміну, які зростали у міру розвитку кожного ступеня ДН.

Доведено, що прогресуюче зростання кількості атерогенних типів гіперліпідемії паралельно з гіперглікемією, гіперфенментемією, диспротеїнемією, гіперфібринонектинемією і гіпергомоцистеїнемією негативно впливає на розвиток ДН.

Встановлено, що застосування терапевтичного комплексу, що включав еспа-ліпон у хворих на ЦД 1 та 2 типів із ДН 1, 2 і 3 ступенів, викликає виражений лікувальний ефект із відновленням метаболічних процесів у організмі, покращенням функціонального стану нирок; досягнення такого результату запобігає подальшому розвитку ДН.

**Практичне значення отриманих результатів**. Найголовнішим є обґрунтування необхідності визначення у хворих на ЦД 1 та 2 типів із ДН 1, 2 і 3 ступенів показників ліпідного обміну, а також рівня гомоцистеїну, білкового, ферментного, біоелементного обмінів, показників системи коагуляції крові, що дозволяє розглядати їх як маркери порушення метаболічних процесів у хворих, які сприяють розвитку ДН. Результати визначення показників ліпідного обміну, рівня плазмового Гц можуть бути підставою для корекції патогенетичної терапії ДН.

**Впровадження результатів дослідження**. Матеріали дисертаційної роботи впроваджені в клінічну практику ендокринологічного відділення Харківської обласної клінічної лікарні, терапевтичних відділень Близнюківської, Красноградської, Дергачівської, Золочівської, Ізюмської, Лозівської, Нововодолазької, Харківської центральних районних лікарень.

Основні положення дисертації використовуються в навчальному процесі на кафедрі пропедевтики внутрішньої медицини № 2 Харківського державного медичного університету.

**Особистий внесок здобувача**. Дисертантом проведено клінічне та лабораторно-інструментальне обстеження хворих, оцінку та статистичну обробку отриманих результатів. Особисто автором написані всі розділи дисертації, сформульовані висновки і запропоновані практичні рекомендації, забезпечено впровадження в клінічну практику та відображено в опублікованих працях.

**Апробація роботи**. Матеріали дисертації обговорені на республіканських, обласних, міських конференціях: науково-практичній конференції „Сучасні технології в діагностиці та лікуванні гастроентерологічних захворювань” (до 200-річчя ХДМУ) (Харків, 2005), „ІІ Національному з'їзді нефрологів України” (Харків, 2005), науково-практичній конференції „Актуальні проблеми внутрішньої медицини” (Харків, 2006), Всеукраїнській науково-практичній конференції (з міжнародною участю) „Сучасні досягнення молодих вчених на допомогу практичній медицині” (Харків, 2006), науково-практичній конференції „Щорічні терапевтичні читання: Роль медичної науки в рішенні проблем внутрішніх хвороб” (Харків, 2007).

**Публікації**. Основні положення дисертації викладені у 9 наукових працях, із них 4 (3 – одноосібно) у виданнях, рекомендованих ВАК України, 5 – у матеріалах з'їздів і конференцій.

**Структура та обсяг дисертації**. Дисертація викладена українською мовою на 192 сторінках основного тексту, складається зі вступу, огляду літератури, 5 розділів власних досліджень, аналізу і обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій. Дисертація ілюстрована 26 таблицями (24 сторінки) та 15 рисунками (14 сторінок). Список використаної літератури включає 377 джерел, із них 36 кирилицею та 341 латиницею, що складає 36 сторінок.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали і методи дослідження**. Відповідно до поставлених задач було обстежено 147 хворих на ЦД. До групи обстежених були включені 72 (49,0 %) хворих на ЦД 1 типу та 75 (51,0 %) хворих на ЦД 2 типу. Діагноз формулювався відповідно до класифікації ЦД (ВООЗ, 1985, 1999). Серед обстежених були виділені хворі із ДН відповідно до класифікації Mogensen С.E. (1983) і в кожній групі виділені по три підгрупи з доклінічними 1-ю, 2-ю і 3-ю ступенями. До першої групи хворих на ЦД 1 типу входили підгрупи хворих із ДН: 1-го (20 / 13,6 %), 2-го (33 / 22,4 %) та 3-го (19 / 12,9 %) ступенів. До другої групи хворих на ЦД 2 типу входили підгрупи хворих із ДН: 1-го (21 / 14,3 %), 2-го (32 / 21,8 %) та 3-го (22 / 15,0 %) ступенів. Хворі 1 та 2 підгрупи при ЦД 1 типу були переважно молодого віку, а у 3-й підгрупі – переважно середнього віку. Хворі 1 та 2 підгрупи при ЦД 2 типу були переважно середнього віку, а 3-ї підгрупи – похилого віку. Хворі на ЦД 1 та 2 типів переважно були із субкомпенсованим (36,7 % та 40,8 %) станом вуглеводного обміну, рідше – з декомпенсованим (10,2 % та 6,8 %) і зовсім рідкокомпенсованим (2,1 % та 3,4 %) станом. До групи обстежених включали хворих із доклінічними ступенями (1, 2, 3) ДН, для них були характерні ознаки гіперфункції, ранніх структурно-функціональних змін нирок, наявність мікроальбумінурії, помірного підвищення креатиніну, сечовини у сироватці крові.

Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб – донорів.

До факторів ризику ДН віднесені збільшення індексу маси тіла (ІМТ), показників відношення об'єму талії (ОТ) до об'єму стегон (ОС), андрогенний тип накопичення жирової клітковини, артеріальна гіпертензія, хронічна гіперглікемія.

Для верифікації діагнозу ДН при ЦД у обстежених хворих здійснювався комплекс лабораторних, біохімічних та інструментальних методів дослідження.

Для оцінки стану вуглеводного обміну досліджувався добовий глікемічний профіль, показники ГКН (середній добовий вміст глюкози натще), ГКП (середня постпрандіальна глікемія), ГКА (середня амплітуда коливань глікемії протягом доби), глікозильованого гемоглобіну (НbА1с) за допомогою набору «Діабет-тест». Вміст кетонових тіл у сечі визначали за методом Ланге.

Визначення концентрації імунореактивного інсуліну здійснювалося з використанням методу радіоімунологічного аналізу. Для уточнення чутливості тканин до інсуліну використовувався показник НОМА-IR.

Про функціональний стан нирок судили за результатами дослідження клінічного аналізу крові, сечі, проби за Зімницьким, Нечипоренком, швидкістю клубочкової фільтрації, концентрацією сечовини та креатиніну в сироватці крові.

Для діагностики ДН здійснювалася програма скринінгу ДН Сент-Вінсентської декларації. На першому етапі досліджувалася концентрація білку в сечі за допомогою проби із сульфосаліциловою кислотою. При відсутності протеїнурії проводилося дослідження сечі на наявність мікроальбумінурії за допомогою імуноферментного методу визначення „Macrol-Test”. Рівень креатиніну в сироватці крові оцінювали кінетичним методом за реакцією Яффе (метод Bartels, J. Cook). Наявність та рівень С-реактивного протеїну досліджували уніфікованим методом кальцепреципітації у капілярах (Меньшиков В.В., 1987), швидкість клубочкової фільтрації розраховували за формулою, рекомендованою D.W. Cockroft et Gaute.

Для визначення загального білка в сироватці крові використовували біуретовий метод, для дослідження білкових фракцій у сироватці крові – електрофоретичний розділ на папері. Вміст амінотрансфераз (АСТ, АЛТ) у сироватці крові досліджувався методом Райтмана та Френкеля.

Рівень гомоцистеїну в сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу за допомогою тест-системи фірми „Axis-Shield”. Визначення показників протромбінового індексу здійснювалося уніфікованим методом, дослідження вмісту фібриногену – уніфікованим колориметричним методом, вмісту фібронектину в плазмі – за допомогою набору реагентів для імуноферментного визначення ЗАТ „НВО Імунотех”.

Про стан ліпідного обміну судили за результатами визначення у сироватці крові вмісту загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ). Це визначалося ензиматичним методом за допомогою біохімічного аналізатора „Statfax 1904 plus” та тесту наборів фірми „Bio Merieux” (Франція). Для визначення вмісту тригліцеридів (ТГ) у сироватці крові використовували тест-систему „Sentinel” (Італія). За допомогою класифікації гіперліпідемії (ГЛП), що рекомендована ВООЗ, були досліджені типи ГЛП у обстежених хворих та частота їх визначення.

Про стан перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) робили висновок за вмістом малонового діальдегіду (МДА) у сироватці крові та еритроцитах, які визначали за методом Гончаренко М.С. та Латінової А.М. Про стан системи антиоксидантного захисту (АОЗ) робили висновок за результатами визначення активності пероксидази в сироватці крові за методом Попова Т.П. та Нейкової Л.П., активності каталази – за методом Баха, вмісту церулоплазміну – за методом Ревіна.

Дослідження вмісту неорганічного фосфору, кальцію, натрію та калію в сироватці крові здійснювали за допомогою тест-системи „Ольвекс Диагностикум” (Росія). Ультразвукове дослідження нирок здійснювали за допомогою апарату „Siemes S-450” з лінійним датчиком і глибиною зондування 17 мм.

Для визначення ефективності лікування всіх хворі на ЦД 1 типу (перша група) та ЦД 2 типу (друга група) були розділені на три підгрупи кожна відповідно ДН 1, 2 та 3 ступенів. Крім того, хворі 2 підгрупи 1 та 2 груп у свою чергу були поділені на підгрупи А і В залежно від схеми лікування. Пацієнти 1 та 2А підгрупи 1 та 2 груп хворих на ЦД отримували загальноприйняту терапію: інтенсивну інсулінотерапію з використанням напівсинтетичних інсулінів, збалансоване харчування з підрахунком хлібних одиниць, антагоністів АПФ (лізиноприл-диротон), блокатори рецепторів ангіотензину ІІ (лазартан), антиагреганти (аспірин) або антикоагулянти (фрагмін). Пацієнти 2В, 3 підгрупи 1 та 2 груп, окрім зазначених препаратів, щоденно додатково отримували препарат тіоктової кислоти еспа-ліпон по 600 мг на 200 мл ізотонічного розчину хлориду натрію внутрішньовенно краплинно протягом 20 днів.

Статистична обробка результатів дослідження здійснювалася за допомогою розробленої карти для тематичних хворих, адаптованої для обробки одержаних показників за допомогою програми „Microsoft Excel”. У таблицях, які відображають результати власних досліджень, для кожного показника наводиться середнє значення (М), його середня помилки (m) та вірогідність за таблицею Стьюдента.

**Результати досліджень та їх обговорення**

Перебіг ЦД 1 та 2 типу в обстежених хворих супроводжувався розвитком субкомпенсованого та декомпенсованого стану вуглеводного обміну з вірогідним підвищенням показників ГКН, ГКП, ГКА, НbА1с у сироватці крові, які переважали у хворих 2 та 3 підгрупи ЦД 1 типу. Прогресуюча хронічна гіперглікемія мала найбільші прояви при 3 ступені ДН. Зростаюча інсулінова недостатність перебігала з вірогідно прогресуючим індексом чутливості до інсуліну (індекс НОМА-IR), який достовірно переважав при ДН 2 та 3 ступенів у хворих на ЦД 2 типу. Гіперглікемія негативно впливала на всі види обміну та сприяла розвитку метаболічного синдрому.

Відповідно до зростаючої глікемії змінювався функціональний стан нирок. Рівень креатиніну та сечовини у сироватці крові вірогідно збільшувався відповідно до зростаючого рівня екскреції мікроальбумінів (ЕМА) та С-реактивного протеїну (СРП).

Рівень креатиніну в сироватці крові при ДН 1 ступеня у хворих на ЦД 1 та 2 типів був менший за 100 мкмоль/л, при ДН 2 ступеня – був вищий за 100 мкмоль/л і менший за 110 мкмоль/л, при ДН 3 ступеня – перевищував 110 мкмоль/л, але був меншим за 125  мкмоль/л.

При ДН 1 і 2 ступенів у хворих на ЦД 1 та 2 типів ШКФ зростала понад 120 мл/хв і не перевищувала 155 мл/хв, а при ДН 3 ступеня – знижувалася від 120 до 105 мл/хв.

При ДН 1 ступеня у хворих обох груп рівень ЕМА підвищувався до рівня 24 мг/доб, а при ДН 2 ступеня – до рівня 100 мг/доб та при ДН 3 ступеня – до рівня 307 мг/доб. Розвиток ДН 3 хворих на ЦД 1 та 2 типів супроводжувався зростаючим рівнем СРП, що може свідчити про наявність мезенхімально-запальних процесів, які лежать у основі враження нирок. Слід вважати, що гіперглікемія порушує утворення матриксу ендотеліальними клітинами, внаслідок чого збільшується товщина основної мембрани; збільшує синтез колагену IV типу та фібронектину ендотеліальними клітинами; викликає гальмування реплікації ендотеліальних клітин, що пов'язане зі збільшенням процесів окислення та гліколізу; супроводжується зростанням метаболічних порушень.

Формування ДН у хворих на ЦД 1 та 2 типів супроводжувалося змінами білкового і ферментного обмінів та стану коагуляції крові.

Порушення білкового обміну здійснювалося з помірно прогресуючим розвитком гіпопротеїнемії та диспротеїнемії, які проявлялися зниженням рівня загального білка, альбумінів, підвищенням рівня α1- та γ-глобулінів у сироватці крові. Певно, що порушення білкового обміну при ДН у хворих на ЦД може бути слідством гепаторенального синдрому зі зростаючими змінами метаболічних процесів та амінокислотного складу, що перебігають із пригніченням утворення та засвоєння білків і формуванням синдрому білково-енергетичної недостатності.

Доклінічні форми ДН 1, 2 і 3 ступенів при ЦД 1 та 2 типів супроводжувалися також змінами стану системи коагуляції крові. Вони проявлялися вірогідним збільшенням показників протромбінового індексу (ПТІ), вмісту фібриногену та фібронектину, які залежали від кореляційного впливу НbА1с. Імовірно, що фібронектин є одним із протеїнів екстрацелюлярного матриксу; відіграє важливу роль у регуляції клітинної міграції; є маркером ендотеліальної дисфункції, а також ураження ендотелію і судин; відображає рівень ураження матриксу базальної мембрани судин при ЦД; призводить до „васкулотоксичного” ефекту ЦД із зниженням ендотеліального шару судин та спричиняє умови для формування ДН.

Розвиток ДН у хворих на ЦД супроводжувався також прогресуючим та вірогідним підвищенням рівня гомоцистеїну в сироватці крові. Гіпергомоцистеїнемія викликає токсичний фактор, може сприяти дисфункції ендотелію і прогресуванню атеросклеротичного ураження судин. Гіпергомоцистеїнемія у хворих на ЦД здійснювала прямий кореляційний вплив на рівень ГКН, сечовини, фібриногену, фібронектину та негативний кореляційний вплив на рівень інсуліну, показники ШКФ, вміст загального білка та рівень альбумінів, що сприяло формуванню ДН.

Зростаючі порушення функціонального стану нирок у хворих на ЦД супроводжувалися формуванням синдромів білково-енергетичної недостатності, цитолізу, імунного запалення, гіперліпідемії, які відображають метаболічні зміни в організмі.

Порушення ліпідного обміну у хворих на ЦД 1 та 2 типів здійснювалися з вірогідним підвищенням вмісту ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ВЖК, КА та зниженням ХС ЛПВЩ у сироватці крові. Для наочності порушення ліпідного обміну було проведене типування гіперліпідемій у кожній групі обстежених хворих відповідно до класифікації ВООЗ.

Установлено, що кількість атерогенних типів ГЛП (ІІа, ІІв, IV) зростала залежно від ступеня ДН. При ДН І ступеня у хворих на ЦД 1 та 2 типів поряд із нормоліпідемією та 1 типом ГЛП спостерігався також і ІІа тип ГЛП (відповідно – 5,4 % та 6,4 %). Кількість атерогенних випадків зростала при ДН 2 ступеня. Так, при ЦД 1 типу у 10,2 % зустрічався ІІа тип ГЛП, у 6,5 % – ІІв ГЛП та у 2 % – IV тип ГЛП. Відповідно при ЦД 2 типу ці типи ГЛП зустрічалися у 6,2 % (ІІа), 9,5 % (ІІв), 4,1 % (IV) випадків. Особливо велика кількість атерогенних ГЛП зустрічалася при ДН 3 ступеня у хворих на ЦД 1 типу (ІІа – 1,4 %, ІІв – 6,2 %, IV – 5,5 %) та ЦД 2 типу (ІІа – 2,0 %, ІІв – 7,5 %, IV – 5,4 %). Загалом, у всіх обстежених хворих на ЦД атерогенні типи ГЛП зустрічалися у 70 % випадків (при ЦД 1 типу – 37,5 % випадків, при ЦД 2 типу – 41,5 %), що свідчить про велику кількість хворих із наявністю гіперліпідемії як одного з маркерів метаболічного синдрому. Установлений прямий кореляційний вплив гомоцистеїну на рівень ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, а також негативний кореляційний вплив на концентрацію ХС ЛПВЩ, що сприяло накопиченню атерогенних факторів.

Одним з універсальних механізмів ушкодження і загибелі клітинних структур є ПОЛ, яке здебільшого залежить від стану АОЗ. У хворих на ЦД 1 та 2 типів установлені зміни процесів ПОЛ та АОЗ, які проявлялися вірогідним підвищенням активності МДА у сироватці крові та еритроцитах, прогресуючим зниженням активності показників пероксидази, каталази, церулоплазміну в сироватці крові, яке змінювалося відповідно до кожного наступного ступеня ДН.

Важливу роль у формуванні ДН у хворих на ЦД відігравали порушення метаболізму біоелементів, які проявлялися вірогідним зменшенням рівня калію, кальцію та збільшенням концентрації натрію, фосфору в сироватці крові. Виявлені зміни рівня калію та натрію, слід вважати, впливали на тонус стінки судин та гладеньких м'язів, на стан водно-електролітного балансу, а рівень фосфору та кальцію — на темпи прогресування ДН при ЦД.

Таблиця 1

Показники ліпідограми, ПОЛ та АОЗ, гомоцистеїну у хворих на ЦД 1 типу із ДН 1, 2,
3 ступенів у динаміці лікування

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показники | Контрольна група, n = 20 | Хворі на ЦД 1 типу |
| ДН 1 ступеня, n = 21 | ДН 2 ступеня, n = 32 | ДН 3 ступеня, n = 22 |
| до лікування | після лікування | до лікування | після лікування | до лікування | після лікування |
| ЗХС, ммоль/л | 5,19±0,34 | 5,54±0,11 | 5,26±0,09 | 6,0±0,17 | 5,7±0,08 | 6,64±0,18 \* | 5,85±0,11 \*\* |
| 6,0±0,18 | 5,6±0,07 |
| ТГ, ммоль/л | 1,22±0,15 | 1,5±0,05 | 1,18±0,03 \*\* | 2,1±0,11\* | 1,24±0,02 \*\* | 2,86±0,12 \* | 2,05±0,12 \*\* |
| 2,1±0,12\* | 1,23±0,03 \*\* |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 1,35±0,08 | 1,24±0,01 | 1,25±0,01 | 1,12±0,04 | 1,17±0,04 | 1,03±0,02 \* | 1,2±0,02 \*\* |
| 1,12±0,04 | 1,25±0,03 |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 3,3±0,27 | 3,45±0,15 | 3,43±0,08 | 3,96±0,11 | 3,95±0,11 | 4,27±0,18 \* | 3,72±0,07 \*\* |
| 3,97±0,11 | 3,79±0,10 |
| ХС ЛПДНЩ, ммоль/л | 0,56±0,01 | 0,67±0,03 | 0,54±0,01 \*\* | 0,96±0,06 | 0,58±0,01 \*\* | 1,31±0,03 | 0,94±0,05 \*\* |
| 0,96±0,06 | 0,50±0,01 \*\* |
| МДА у сироватці, мкмоль/л | 0,83±0,07 | 1,38±0,02 \* | 0,98±0,02 \*\* | 2,15±0,01 \* | 1,5±0,04 \*\* | 2,96±0,04 \* | 1,34±0,08 \*\* |
| 2,15±0,01 \* | 1,27±0,07 \*\* |
| МДА в еритроцитах, мкмоль/л | 8,12±0,29 | 9,21±0,22 \* | 8,32±0,1 \*\* | 11,6±0,28 \* | 10,6±0,3 \*\* | 13,7±0,11 \* | 9,72±0,11 \*\* |
| 11,4±0,27 \* | 9,26±0,16 \*\* |
| Пероксидаза, ммоль/л | 290,6±10,6 | 241,4±6,7 \* | 287,0±5,0 \*\* | 225,2±5,6 \* | 262,0±3,5 \*\* | 212,1±6,4 \* | 244,0±2,9 \*\* |
| 224,8±6,1 \* | 282,0±3,5 \*\* |
| Каталаза, мг | 16,4±0,38 | 15,7±0,32 | 16,2±0,24 | 14,8±0,28 | 15,4±0,28 | 12,7±0,33 \* | 14,7±0,53 \*\* |
| 14,9±0,31 | 16,3±0,37 |
| Церулоплазмін, мкмоль/л | 1,78±0,12 | 1,38±0,08 \* | 1,75±0,09 \*\* | 1,28±0,13 | 1,44±0,11 | 1,17±0,07 \* | 1,38±0,11 \*\* |
| 1,29±0,13 | 1,72±0,09 \*\* |
| Гомоцис-теїн, мкмоль/л | 6,08±0,9 | 10,7±0,21 \* | 6,95±0,16 \*\* | 13,2±0,26 \* | 9,82±0,37 \*\* | 19,5±0,47 \* | 9,6±0,49 \*\* |
| 13,1±0,25 \* | 8,9±0,17 \*\* |

Примітки:

1. \* – р < 0,05 порівняно з контролем; \*\* – р < 0,05 при порівнянні ідентичних показників у динаміці лікування.

2. ДН 2 ступеня: у верхньому рядку наведені показники підгрупи А, у нижньому – показники підгрупи В.

Таблиця 2

Показники ліпідограми, ПОЛ та АОЗ, гомоцистеїну у хворих на ЦД 2 типу із ДН 1, 2,
3 ступенів у динаміці лікування

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показники | Контрольна група, n = 20 | Хворі на ЦД 1 типу |
| ДН 1 ступеня, n = 21 | ДН 2 ступеня, n = 32 | ДН 3 ступеня, n = 22 |
| до лікування | після лікування | до лікування | після лікування | до лікування | після лікування |
| ЗХС, ммоль/л | 5,19±0,34 | 5,88±0,12 | 5,1±0,02 \*\* | 6,16±0,12 | 6,7±0,1 | 6,84±0,17 \* | 5,9±0,07 \*\* |
| 6,15±0,12 | 5,6±0,05 \*\* |
| ТГ, ммоль/л | 1,22±0,15 | 1,51±0,05 | 1,25±0,02 \*\* | 2,64±0,11\* | 1,9±0,01 \*\* | 3,08±0,11 \* | 1,73±0,06 \*\* |
| 2,62±0,11\* | 1,35±0,01 \*\* |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 1,35±0,08 | 1,17±0,02 | 1,29±0,12 \*\* | 1,03±0,04 \* | 1,16±0,01 \*\* | 1,0±0,01 | 1,17±0,01 \*\* |
| 1,03±0,04 \* | 1,23±0,01 \*\* |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 3,3±0,27 | 4,01±0,14 \* | 3,22±0,02 \*\* | 3,98±0,12 | 3,89±0,11 | 4,38±0,14 \* | 3,96±0,06 \*\* |
| 3,97±0,12 | 3,78±0,05 |
| ХС ЛПДНЩ, ммоль/л | 0,56±0,01 | 0,7±0,02 | 0,57±0,01 \*\* | 1,2±0,04 | 0,64±0,01 \*\* | 1,42±0,04 \* | 0,79±0,03 \*\* |
| 1,2±0,04 | 0,61±0,01 \*\* |
| МДА у сироватці, мкмоль/л | 0,83±0,07 | 1,55±0,03 \* | 1,14±0,01 \*\* | 2,53±0,12 \* | 1,71±0,06 \*\* | 3,21±0,06 \* | 1,4±0,05 \*\* |
| 2,54±0,12 \* | 1,24±0,05 \*\* |
| МДА в еритроцитах, мкмоль/л | 8,12±0,29 | 10,9±0,3 \* | 9,0±0,21 \*\* | 12,8±0,21 \* | 10,3±0,25 \*\* | 15,3±0,22 \* | 10,0±0,23 \*\* |
| 12,9±0,22 \* | 9,37±0,17 \*\* |
| Пероксидаза, ммоль/л | 290,6±10,6 | 205,2±6,5 \* | 284,0±4,3 \*\* | 193,0±4,3 \* | 235,0±0,8 \*\* | 178,2±4,5 \* | 267,0±3,5 \*\* |
| 192,0±4,5 \* | 269,0±2,3 \*\* |
| Каталаза, мг | 16,4±0,38 | 13,6±0,41 \* | 16,3±0,18 \*\* | 12,0±0,32 \* | 14,0±0,47 \*\* | 10,9±0,16 \* | 15,4±0,36 \*\* |
| 12,2±0,31 \* | 16,2±0,47 \*\* |
| Церулоплазмін, мкмоль/л | 1,78±0,12 | 1,03±0,06 \* | 1,73±0,14 \*\* | 1,02±0,13 | 1,26±0,1 \*\* | 0,72±0,17 \* | 1,01±0,14 \*\* |
| 1,03±0,13 | 1,72±0,08 \*\* |
| Гомоцис-теїн, мкмоль/л | 6,08±0,9 | 9,5±0,45 \* | 7,1±0,35 \*\* | 13,6±0,43 | 10,5±0,33 \*\* | 19,8±0,41 \* | 9,33±0,47 \*\* |
| 13,7±0,42 | 8,5±0,37 \*\* |

Примітки:

1. \* – р < 0,05 порівняно з контролем; \*\* – р < 0,05 при порівнянні ідентичних показників у динаміці лікування.

2. ДН 2 ступеня: у верхньому рядку наведені показники підгрупи А, у нижньому – показники підгрупи В.

Результати досліджень свідчать про те, що порушення ліпідного обміну зі зростаючою ГЛП та накопиченням атерогенних факторів у хворих на ЦД сприяли розвитку метаболічного синдрому та структурно-функціональним змінам нирок і формуванню ДН.

Після проведеного лікування в усіх хворих спостерігалося покращення загального самопочуття, зменшення клінічних проявів захворювання. Проведене лікування позитивно впливало на нормалізацію маси тіла, об'єм талії та стегон. Спостерігалася нормалізація АТ і зменшення ЧСС у хворих усіх груп. Проведена терапія сприяла також компенсації вуглеводного обміну та покращенню функціонального стану нирок. Зниження рівня глікемії сприяло покращенню функціонального стану нирок, що проявлялося вірогідним зниженням рівня сечовини, креатиніну, показників ШКФ, ЕМА та рівня СРП. Установлено також відновлення білкового і ферментного обміну та рівня гомоцистеїну у хворих на ЦД 1 та 2 типів із ДН 1, 2 та 3 ступенів; це проявлялося нормалізацією вмісту загального білку, альбумінів, глобулінів, трансаміназ з покращенням метаболічних процесів. Зниження рівня глікемії та гомоцистеїну позитивно впливало на відновлення системи коагуляції крові, біоелементного складу крові у хворих на ЦД 1 та 2 типів із ДН 1, 2 і 3 ступенів. Застосування комплексної терапії в обстежених хворих позитивно впливало на відновлення метаболічних процесів, стан мікрогемоциркуляції та кровопостачання, що сприяло покращенню трофічних процесів у нирках, викликало покращення стану ліпідного обміну, зменшення атерогенних типів ГЛП. Слід відзначити, що ступінь покращення та відновлення, перш за все, ліпідного обміну в кожній підгрупі хворих був різним.

У хворих на ЦД 1 типу з ДН 1 ступеня після лікування збільшилася кількість випадків із нормоліпідемією до 14 / 9,5 % (до лікування – 3 / 2 %), І тип ГЛП становив 4 / 2,7 % випадки (до лікування – 8 / 5,4 %), ІІа тип ГЛП зустрічався у 2 / 1,4 % випадках (до лікування – у 8 / 5,4 %). У хворих на ЦД 2 типу із ДН 1 ступеня після лікування нормоліпідемія спостерігалася у 12 / 8,2 % випадках (до лікування – у 5 / 3,4 %), І тип ГЛП зустрічався у 5 / 3,4 % випадках (до лікування – у 6 / 4,1 %), ІІа тип ГЛП спостерігався у 4 / 2,7 % випадках (до лікування – у 10 / 6,8 %).

Значно змінилося відношення типів ГЛП після лікування у хворих на ЦД 1 типу із ДН 2 ступеня у підгрупах А і В.

У хворих підгрупи А нормоліпідемія встановлена у 3 / 2 % випадках, І тип ГЛП – у 6 / 4,1 % випадках (до лікування – 2 / 1,4 %), ІІа тип ГЛП – у 4 / 2,7 % (до лікування – у 7 / 4,8 %), ІІв тип ГЛП – у 2 / 1,4 % (до лікування – у 5 / 3,4 %), IV тип ГЛП – у 1 / 0,7 % (до лікування – у 2 / 1,4 %). У хворих підгрупи В нормоліпідемія виявлено у 3 / 2 % випадках, І тип ГЛП – у 8 / 5,4 % випадках (до лікування – у 3 / 2 %), ІІа тип ГЛП – у 6 / 4,1 % випадках (до лікування – у 8 / 5,4 %), ІІа та IV тип ГЛП не спостерігалися (до лікування ІІв тип ГЛП – у 5 / 3,4 %, IV тип ГЛП – у 1 / 0,7 %). Відновлення ліпідного обміну після лікування сприяло покращенню метаболічних процесів і було більш виражене у підгрупі В. Застосування еспа-ліпону в поєднанні з інсулінотерапією, збалансованим харчуванням (стіл № 9), застосуванням антагоністів АПФ викликало виражену ліпотропну дію, сприяло усуненню дисліпідемії та позитивно впливало на запобігання ураження нирок.

Покращення стану ліпідного обміну у хворих із ДН 2 ступеня при ЦД 2 типу в підгрупах А і В після лікування проявлялося також зменшенням атерогенних типів ГЛП. У хворих підгрупи А нормоліпідемія спостерігалася у 2 / 1,4 % випадках, І тип ГЛП – у 4 / 2,7 % випадках (до лікування – у 1 / 0,7 %), ІІа тип ГЛП – у 5 / 3,4 % випадках (до лікування – у 5 / 3,4 %), ІІв тип ГЛП – у 3 / 2 % випадках (до лікування – у 7 / 4,8 %), IV тип ГЛП – у 2 / 1,4 % випадках (до лікування – у 3 / 2 %). Більш виражені позитивні зміни відбувались у хворих підгрупи В. Нормоліпідемія спостерігалася у 1 / 0,7 % випадку, І тип ГЛП – у 8 / 5,4 % випадках (до лікування – у 2 / 1,4 %), ІІа тип ГЛП – у 7 / 4,8 % випадках (до лікування – у 4 / 2,7 %), ІІв та IV типи ГЛП не спостерігалися (до лікування: ІІв тип – у 7 / 4,8 %, IV тип – у 3 / 2 %). Зменшення проявів гіперліпідемії у хворих із ДН 2 ступеня позитивно впливало на стан метаболічних процесів у організмі, що сприяло покращенню стану мікрогемоциркуляції, відновленню трофічних процесів та запобіганню розвитку ДН.

Застосування комплексної терапії у поєднанні з еспа-ліпоном у хворих на ЦД 1 та 2 типів із ДН 3 ступеня сприяло покращенню загального стану нирок та ліпідного обміну. У хворих на ЦД 1 типу із ДН 3 ступеня після лікування нормоліпідемія спостерігалася у 2 / 1,4 % випадках, І тип ГЛП – у 7 / 4,8 % випадках, ІІа тип ГЛП – у 7 / 4,8 % випадках (до лікування – у 2 / 1,4 %), ІІв тип ГЛП – у 3 / 2 % випадках (до лікування – у 9 / 6,2 %), IV тип ГЛП не спостерігався (до лікування – у 8 / 5,5 %).

У хворих на ЦД 2 типу із ДН 3 ступеня після лікування у 8 / 5,4 % випадках спостерігався І тип ГЛП, у 9 / 6,2 % – ІІа тип ГЛП (до лікування – у 3 / 2 %), у 5 / 3,4 % – ІІв тип ГЛП (до лікування – у 11 / 7,5 %), IV тип ГЛП не спостерігався (до лікування – у 8 / 5,4 %). Комплексна терапія з еспа-ліпоном у хворих із ДН 3 ступеня сприяла покращенню ліпідного обміну, але цілковитого відновлення не спостерігалося протягом відведеного терміну, тому є необхідним її пролонговане застосування.

Аналізуючи результати лікувальних заходів у цілому, слід відзначити, що застосування комплексної терапії у хворих на ЦД 1 та 2 типів із ДН 1, 2 та 3 ступенів сприяє нормалізації вуглеводного обміну, запобігає прогресуванню артеріальної гіпертензії та мікроальбумінурії. Використання інгібітору АПФ диротону викликає гіпотензивний ефект, а також ренопротекторну дію. Застосування еспа-ліпону викликає підсилення ренопротекторного ефекту, викликає позитивну ліпотропну дію, антиоксидантний ефект, здійснює нейротропну дію, запобігає подальшому розвитку ДН.

**ВИСНОВКИ**

1. У дисертаційній роботі наведено нове вирішення наукової проблеми щодо вирішення патогенетичної ролі порушення обміну ліпідів у прогресуванні діабетичної нефропатії.

2. У хворих на ЦД 1 та 2 типу із ДН 1, 2 і 3 ступенів та повільним перебігом відмічаються порушення ліпідного обміну, посилюються процеси ПОЛ та знижується антиоксидантний захист, посилюється прокоагулянтна активність крові, що сприяє пошкодженню судин нирок та призводить до розвитку ДН.

3. Прогресування ступеня ДН перебігає зі зростаючим порушенням метаболічних процесів з накопиченням ліпідів у сироватці крові, збільшенням атерогенних типів гіперліпідемії, що негативно впливає на гемодинамічні та трофічні фактори у нирках.

4. Розвиток доклінічних ступенів ДН перебігає на фоні прогресуючої хронічної гіперглікемії, інсулінорезистентності та високого рівня НbА1с; проявляється порушенням функції нирок зі змінами швидкості клубочкової фільтрації, зростаючою експресією мікроальбумінів із сечею, помірним підвищенням вмісту креатиніну та СРП.

5. Формування доклінічних ступенів ДН перебігає з порушенням білкового і ферментного обміну, прогресуючою гіпоальбумінемією та гіпергаммаглобулінемією, що відображають зниження білково-енергетичних факторів, збільшенням трансаміназ, що відображає порушення структурно-функціонального стану клітинних структур, розвитком гіпергомоцистеїнемії на фоні токсичного синдрому, що зростають відповідно до прогресування ДН.

6. Розвиток доклінічних ступенів ДН перебігає під впливом прогресування метаболічних порушень із наявністю прооксидантного ефекту, пригнічення стану АОЗ, змінами системи коагуляції крові та біоелементного обміну.

7. Зростаючий рівень НbА1с, фібронектину, гомоцистеїну, МДА в еритроцитах у хворих на ЦД здійснює негативний та позитивний кореляційний вплив на стан ліпідного, білкового та біоелементного обміну, системи коагуляції крові, що пригнічує функціональний стан нирок та сприяє розвитку ДН.

8. Застосування терапевтичного комплексу, що включає еспа-ліпон у хворих на ЦД 1 та 2 типів, викликає виражений лікувальний ефект з відновленням метаболічних процесів, білкового, вуглеводного, ферментного та біоелементного обмінів, стану системи коагуляції крові, покращення ліпідного обміну та функціонального стану нирок, що запобігає розвитку ДН.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Для контролю за функціональним станом нирок у хворих на ЦД доцільним є визначення ШКФ, ЕМА, СРП, креатиніну та сечовини в сироватці крові.

2. Для визначення стану компенсації вуглеводного обміну у хворих на ЦД необхідно визначити ГКН, ГКП, ГКА, НbА1с.

3. Визначення стану ліпідного, білкового та біоелементного обмінів, а також стану системи коагуляції крові, ПОЛ та АОЗ є додатковими діагностичними критеріями у хворих на ЦД, що дозволяє судити про метаболічні порушення та про фактори, що сприяють ураженню нирок.

4. Дослідження гомоцистеїну та фібронектину в сироватці крові у хворих на ЦД має діагностичне та прогностичне значення.

5. Застосування комплексної терапії у хворих на ЦД, яка включає збалансоване харчування, інсулінотерапію, інгібітори АПФ (лізиноприл – диротон по 5, 10, 15 мг на добу), антагоністи ангіотензину ІІ (валсартан – 80-160 мг на добу), еспа-ліпон по 600 мг внутрішньовенно краплинно, підвищує лікувальний ефект та запобігає формуванню ДН.

**СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Граніна О.В. Вплив білково-енергетичної недостатності та гіпергомоцистеїнемії на формування діабетичної нефропатії у хворих на цукровий діабет // Експериментальна і клінічна медицина. – 2007. – № 2. – С.  106 - 110.

2. Граніна О.В. Роль дисліпідемії у формуванні діабетичної нефропатії у хворих на цукровий діабет // Медицина сьогодні і завтра. – 2007. – № 1. – С. 73 - 77.

3. Граніна О.В. Вплив порушення перекисного окислення ліпідів, системи антиоксидантного захисту та біоелементного балансу на формування діабетичної нефропатії у хворих на цукровий діабет // Врачебная практика. – 2007. – № 2. – С. 46 - 50.

4. Семидоцька Ж.Д., Граніна О.В. Патент на корисну модель N 25961. Спосіб лікування діабетичної нефропатії. – 27.08.2007р. (*Автор забеспечила підбір хворих та їх обстеження в динаміці лікування, аналізувала отримані результати*).

5. Моісеєнко Т.А., Хворостінка О.В. Нефропротекторний та гіполіпідемічний ефекти еспа-ліпону у хворих на діабетичну нефропатію // Сучасні технології в діагностиці та лікуванні гастроентерологічних

захворювань (до 200-річчя ХДМУ). Матеріали науково-практичної конференції. – Харків. – 2005. – С. 35 – 36. (*Автор брала участь у відборі хворих для дослідження, проводила клінічне та інструментальне обстеження пацієнтів*).

6. Семидоцька Ж.Д., Граніна О.В. Взаємозв'язок дисліпідемії та гіпергомоцистеїнемії у хворих на цукровий діабет з до клінічними ступенями нефропатії // Український журнал нефрології та діалізу. – 2007 – N 3(15). – С. 36 – 40. (*Автор забезпечила підбір хворих, обстеження, аналізувала отримані результати*).

7. Хворостінка О.В. Вплив еспа-ліпону на прогресування діабетичної нефропатії // Український журнал нефрології та діалізу (Матеріали ІІ Національного з'їзду нефрологів України). – 2005. – Дод. до № 3 (5). – С. 21.

8. Хворостінка О.В. Динаміка гомоцистеїна на фоні терапії еспа-ліпоном у хворих на діабетичну нефропатію // Актуальні проблеми внутрішньої медицини (Матеріали науково-практичної конференції). – Харків. – 2006. – С. 52 – 53.

9. Хворостінка О.В. Метаболічні порушення та ураження нирок при цукровому діабеті // Сучасні досягнення молодих вчених на допомогу практичній медицині: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю. – Харків. – 206. – С. 113 – 114.

10. Граніна О.В. Ефективність еспа-ліпону у хворих на цукровий діабет із нефропатією 3-го ступеня // Щорічні терапевтичні читання: Роль медичної науки в рішенні проблем внутрішніх хвороб: Матеріали науково-практичної конференції. – Харків. – 2007. – С. 10.

**АНОТАЦІЯ**

**Граніна О.В. Роль порушення обміну ліпідів у прогресуванні діабетичної нефропатії. – Рукопис.**

**Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби. – Харківський національний медичний університет. – Харків, 2007.**

Дисертація присвячена оптимізації діагностики ранніх стадій діабетичної нефропатії на підставі визначення ліпідного спектра крові на вмісту плазмового гомоцистеїну і поліпшення її лікування з розробкою коригуючої терапії. Було обстежено 147 хворих на цукровий діабет 1 та 2 типу із 1, 2 і 3 ступенями діабетичної нефропатії у кожній групі. Встановлено, що прогресуюча хронічна гіперліпідемія у хворих на цукровий діабет супроводжується зростаючою концентрацією в крові ліпідів та атерогенних типів гіперліпідемії, що негативно впливає на стан мікрогемоциркуляції та трофічні фактори. Зростаючі метаболічні порушення перебігають із розвитком гіпергомоцистеїнемії, яка проявляє кореляційний вплив на стан ліпідного обміну. Застосування терапевтичного комплексу, що включає еспа-ліпон, у хворих на цукровий діабет 1 та 2 типів, викликає виражений лікувальний ефект із відновленням метаболічних процесів, білкового, вуглеводного, ферментного, біоелементного обмінів, стану системи коагуляції крові, покращення ліпідного обміну та функціонального стану нирок, що запобігає розвитку діабетичної нефропатії.

**Ключові слова**: цукровий діабет, діабетична нефропатія, гіперліпідемія, гомоцистеїн, еспа-ліпон.

**АННОТАЦИЯ**

**Гранина О.В. Роль нарушения обмена липидов у прогрессировании диабетической нефропатии. – Рукопись.**

**Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – внутренние болезни. – Харьковский национальный медицинский университет. – Харьков, 2007.**

Диссертация посвящена оптимизации диагностики ранних стадий диабетической нефропатии на основании определения липидного обмена и содержания плазменного гомоцистеина, а также улучшения ее лечения путем разработки коррегирующей терапии.

Было обследовано 147 больных сахарным диабетом 1 и 2 типов с 1, 2 ы 3 степенями диабетической нефропатии в каждой группе. Установлено, что у большинства больных сахарным диабетом наблюдается прогрессирующая хроническая гипергликемия, инсулинорезистентность, высокий уровень гликозилированного гемоглобина, а также функциональное нарушение почек с изменением скорости клубочковой фильтрации, увеличение экскреции микроальбуминов с мочой, повышение уровня креатинина, мочевины и С-реактивного протеина. развитие диабетической нефропатии сопровождается формированием синдрома белково-энергетической недостаточности и гипергомоцистеинемии. Выявлено, что прогрессирующие метаболические нарушения при сахарном диабете сопровождаются увеличением концентрации в крови липидов, а также атерогенных типов гиперлипидемии, которые отрицательно влияют на состояние микрогемоциркуляции и трофические процессы. Развитие гипергомоцистеинемии оказывает корреляционное влияние на состояние липидного обмена. Применение терапевтического комплекса, в который входил эспа-липон, у больных сахарным диабетом 1 и 2 типов, вызывает выраженный лечебный эффект с восстановлением метаболических процессов, белкового, углеводного, ферментного, биоэлементного обменов, состояния системы коагуляции крови, улучшение липидного обмена и функционального состояния почек, что способствует предупреждению развития диабетической нефропатии.

**Ключевые слова**: сахарный диабет, диабетическая нефропатия, гиперлипидемия, гомоцистеин, эспа-липон.

**ANNOTATION**

**Ghranyna E.V. The role of lipid metabolism disturbances in the progression of diabetic nephropathy. – Manuscript.**

**A thesis competing for a scientific degree of the Candidate of Medical Science in speciality 14.01.02 – Internal Medicine. – Kharkiv National Medical University. – Kharkiv, 2007.**

The thesis deals with optimization in diagnosing early stages of diabetic nephropathy (DN) on the basis of determination of the blood lipid spectrum and plasma homocystein content and the better treatment of this disease with the development of corrective therapy. The research involved 147 patients having diabetes mellitus (DM) types 1 and 2 with the 1st, 2nd and 3rd grades of DN in each group. It was revealed that progressive chronic hyperglycaemia in DM patients was accompanied by an increasing concentration of lipids in blood and atherogenic types of hyperlipidaemia, thereby having negative influence on the state of microhaemocirculation and trophic factors. The increasing metabolic disturbances pass with the development of hyperhomocysteinaemia, which exerts a correlative effect on the state of lipid metabolism. The use of a therapeutic complex, which included Espa-lipon, in patients with DM types 1 and 2 had an expressed therapeutic effect with restoration of metabolic processes, the metabolism of proteins, carbohydrates, enzymes, bioelements, the state of the blood coagulation system, as well as improvements in lipid metabolism and the functional state of the kidneys, thereby preventing the development of DN.

**Key words**: diabetes mellitus, diabetic nephropathy, hyperlipidaemia, homocystein, Espa-lipon.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

|  |  |
| --- | --- |
| **АОЗ** |  **– антиоксидантний захист** |
| **АСТ** |  **– глютаміноаспарагінова трансаміназа** |
| **АЛТ** |  **– глютаміноаланінова трансаміназа** |
| **ГКА** |  **– середня амплітуда коливань глікемії протягом доби** |
| **ГКН** |  **– середній добовий вміст глюкози натще** |
| **ГКП** |  **– середня постпрандіальна глікемія** |
| **ГЛП** |  **– гіперліпідемія** |
| **Гц** | **– гомоцистеїн** |
| **ДН** | **– діабетична нефропатія** |
| **ЗХС** | **– загальний холестерин** |
| **ЕМА** | **– екскреція мікроальбумінів**  |
| **МДА** | * **малоновый діальдегід**
 |
| **ПОЛ** |  **– перекисне окислення ліпідів** |
| **СРП** | **– С-реактивний протеїн** |
| **ХС ЛПВЩ** | **– холестерин ліпопретеїдів високої щільності** |
| **ХС ЛПНЩ** | **– холестерин ліпопротеїдів низької щільності** |
| **ХС ЛПДНЩ** | **– холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності** |
| **ЦД** |  **– цукровий діабет** |
| **ШКФ** | **– швидкість клубочкової фільтрації** |
| **ТГ** | **– тригліцериди**  |
| **Hb A 1c** | **– глікозильований гемоглобін** |

# Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>