

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РЕОСОРБИЛАКТА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, ОСЛОЖНЕННЫМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ

*В.Н. Хворостинка, И.А. Ильченко, Т.А. Моисеенко
Харьковский государственный медицинский университет*

Резюме. Изучена клиническая эффективность препарата реосорбилакт в комплексном лечении больных сахарным диабетом, осложненным диабетической нефропатией. Использование реосорбилакта способствовало улучшению реологических параметров крови и показателей функционального состояния почек, уменьшению выраженности интоксикационного синдрома, повышению антиоксидантной защиты организма. Использование реосорбилакта в комплексе с блокаторами АПФ оказывало ренопротекторное действие у больных сахарным диабетом, улучшало микроциркуляцию в почках, обеспечивало их функциональную разгрузку, что является важным фактором в предупреждении дальнейшего прогрессирования диабетической нефропатии.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая нефропатия, реосорбилакт, лечение.

Сахарный диабет (СД) является одним из самых распространенных заболеваний, которым страдают от 3 до 15 % населения экономически развитых стран, с ежегодным приростом вновь выявляемых случаев от 6 до 10 %.

Основной причиной инвалидизации и смертности больных СД являются поражения сердечно-сосудистой системы. Среди наиболее часто поражаемых органов-мишеней выделяют сердце, головной мозг, сосуды нижних конечностей, почки и сетчатку глаза. Поражение почек приводит к развитию диабетической нефропатии (ДН), которая приводит к необратимым нарушениям функции почек и развитию хронической почечной недостаточности (ХПН), замедление темпов прогрессирования которой представляет одну из важнейших задач современной эндокринологии.

Ведущими факторами развития ХПН являются СД и гиперактивность симпатической нервной системы. Патологические механизмы при этих состояниях реализуются через сосудистую систему, которая имеет наибольший объемный кровоток в почках. Поэтому существенное уменьшение количества больных с ХПН возможно именно за счет торможения сосудистых поражений СД и коррекции симпатической гиперреактивности [7].

Одними из ранних клинических проявлений ДН являются развитие систолической гипертензии, которая имеет, преимущественно, ренинзависимый механизм. Со стороны почек развивается мочевого синдром, проявляющийся на начальных стадиях микроальбуминурией. При наличии декомпенсации углеводного обмена, нарастает глюкозурия, полиурия, а в случаях присоединения воспалительного процесса – лейкоцитурия [4, 8].

Среди основных показателей, отражающих нарушение функции почек, является повышение уровня креатинина, мочевины, калия, снижение клубочковой фильтрации (КФ). Одновременно с этими нарушениями развивается вторичный гиперпаратиреоз, эритропоэтиндефицитная анемия [4, 5].

Основной задачей проводимой терапии ДН является тщательный контроль за уровнем гликемии, инсулина, С-пептида, гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}). Однако, помимо четкого гликемического контроля, необходима нормализация гемодинамических изменений в почках. Среди наиболее важных пара-

метров, требующих коррекции, выделяют факторы, создающие феномен вязкости крови – гематокрит (Ht), свойства плазмы, клеточная агрегация и деформируемость клеточных элементов крови, преимущественно эритроцитов [5, 6].

Все группы используемых плазмозамещающих растворов обладают высоким волевым эффектом за счет притока интерстициальной жидкости в сосудистое русло, оказывают антитромботическое действие, уменьшают агрегацию и адгезию тромбоцитов, снижают активность плазменных факторов крови.

Среди средств, используемых для коррекции гемореологических расстройств, заслуживает внимания новый отечественный препарат – реосорбилакт (Юрия-фарм, Украина). Это комплексный инфузионный препарат, основу которого составляет изотонический (6 %) раствор сорбитола, лактат натрия и электролиты. Доказано, что реосорбилакт обладает противовоспалительным, дезинтоксикационным, ощелачивающим действием. Изотонический раствор сорбитола имеет дезагрегантное действие, способствуя улучшению микроциркуляции и перфузии тканей. 80-90 % сорбитола утилизируется в печени и накапливается в виде гликогена [1, 2, 3].

Целью исследования явилось повышение эффективности лечения больных СД, осложненного ДН, путем устранения синдрома интоксикации, улучшения микроциркуляции и повышения антиоксидантной защиты в результате применения препарата реосорбилакт.

Материалы и методы исследования. В группу обследованных были включены больные СД типа 1 (СД-1) молодого и среднего возраста (в соответствии с классификацией ВОЗ), осложненного ДН, которые находились на лечении в эндокринологическом отделении Областной клинической больницы г. Харькова. Всего было обследовано 36 пациентов. В группу обследования были включены пациенты со стойкой микроальбуминурией (МАУ), что соответствует III стадии ДН (начальная ДН, ДН-III) по классификации С.Е. Mogensen, 1983. Контрольную группу составили 18 здоровых доноров аналогичного пола и возраста. В группу обследования не включали пациентов с выраженными воспалительными процессами в мочевыделительных путях и почках, а также другими заболеваниями нефроуретральной зоны, которые были диагностированы до появления СД-1.

Динамика клинических данных у больных СД-1

| Показатели | 1-я группа, n=17 | | 2-я группа, n=19 | |
|-------------------------------|------------------|---------------|------------------|---------------|
| | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения |
| Повышение АД днем | 6 | 1 | 9 | 1 |
| Повышение АД ночью | 9 | 5 | 11 | 2 |
| Ретинопатия I ст. | 8 | 4 | 10 | 4 |
| Ретинопатия II ст. | 7 | 4 | 9 | 3 |
| Эпизодические гипогликемии | 9 | 1 | 3 | 1 |
| Постоянные гипогликемии | 7 | 3 | 9 | 1 |
| Бессимптомные гипогликемии | 1 | 0 | 1 | 0 |
| Нейропатии | 13 | 6 | 14 | 1 |
| Энцефалопатии | 11 | 5 | 9 | 1 |
| Ангиопатии нижних конечностей | 8 | 4 | 14 | 1 |
| Полиурия | 14 | 9 | 19 | 3 |
| Полидипсия | 17 | 12 | 19 | 2 |

При отсутствии протеинурии проводилось исследование микроальбумина мочи иммуноферментным методом. Определяли уровень креатинина, мочевины в сыворотке крови и скорость клубочковой фильтрации (СКФ), протромбиновый индекс (ПТИ), уровень фибриногена, общего белка (ОБ) и белковых фракций сыворотки крови. Активность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) определяли по уровню малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови. Состояние системы антиоксидантной защиты (АОЗ) оценивали по уровню ферментов каталазы (К) и церулоплазмينا (ЦП). Изучались показатели клеточного и гуморального иммунитета: содержание иммуноглобулинов (Ig) А, М, G, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) методом осаждения в полиэтиленгликоле.

Для мониторинга углеводного обмена использовали показатель ГКА (суточная амплитуда колебаний гликемии). Определение уровня инсулина в сыворотке крови проводили с помощью радиоиммунологического метода с использованием диагностических наборов института биофизической химии (Беларусь). Для определения чувствительности тканей к инсулину использовали показатель НОМА-IR, который вычисляли по формуле: [инсулин натощак (мкЕД/мл) x глюкоза натощак (ммоль/л)] : 22,5. Уровень кортизола определяли иммуноферментным методом с использованием набора реактивов фирмы "Алкор Био". Ультразвуковое исследование (УЗИ) почек осуществляли с помощью аппарата "Siemens S-450" с линейным датчиком и глубиной зондирования 17 мм. Все параметры оценивались в динамике лечения в течение 20 суток. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программы Excel Microsoft.

Результаты и их обсуждение. Для определения эффективности лечения все больные СД-1 с ДН-III были разделены на 2 группы. Больные 1-й группы (17 пациентов) получали общепринятую терапию: диетотерапия с подсчетом хлебных единиц, интенсивная инсулинотерапия с использованием высокоочищенных полусинтетических инсулинов, антагонисты АПФ, дезагреганты, ангиопротекторы. Больным 2-й группы (19 пациентов), кроме традиционного лечения, дополнительно назначался реосорбиллакт по 200 мл внутривенно капельно ежедневно на протяжении 10 дней. Клиническая характеристика больных обеих групп представлена в табл.1.

У большинства больных 1-й группы по окончании курса лечения сохранялись полиурия и полидипсия, по сравнению с пациентами 2-й группы. Поскольку полиурия и полидипсия являются признаками как недостаточной компенсации углеводного обмена, так и признаками гипер-фильтрации и гиперфункции

почек, ликвидация данных симптомов свидетельствовала о положительном влиянии реосорбиллакта на метаболические нарушения и уменьшение функциональной нагрузки на почки (гемодинамический и метаболический компоненты).

Лечение с применением реосорбиллакта способствовало коррекции ряда гемодинамических параметров.

У пациентов 1-й группы в результате лечения не удавалось достичь оптимальных показателей компенсации углеводного баланса (табл. 2).

У пациентов 2-й группы в результате лечения были достигнуты лучшие показатели компенсации угле-

водного баланса.

У пациентов 1-й группы СКФ сохранялась повышенной. Данный показатель у больных 2-й группы уменьшался, хотя и оставался выше контрольных значений.

Снижение СКФ могло быть результатом уменьшения гемодинамического напряжения на почки и уменьшения адаптационной гиперфункции почек, связанной с выведением избытка глюкозы.

У пациентов 2-й группы происходило снижение активности процессов гиперпероксидации: снижался уровень МДА, увеличивалась активность ферментов с антиоксидантными свойствами – каталазы и церулоплазмينا. Коррекция показателей ПОЛ и АОЗ способствовали улучшению показателей системы сгущения крови. У пациентов 2-й группы исчезали признаки коагулопатии – нормализовались показатели ПТИ и фибриногена плазмы.

Уровень инсулинемии существенно не отличался у пациентов обеих групп: восстановление инсулинообразующей функции у больных СД-1 не происходило.

Общепринятая терапия не устраняла гиперкортизолемию. У пациентов 2-й группы снижался уровень кортизола, что отражало уменьшение стрессовых метаболических нарушений – гипергликемии и гиперлипопероксидации, и облегчение гемодинамического напряжения почек.

Таким образом, дополнительное включение в комплексную терапию препарата реосорбиллакт повышало эффективность лечения СД-1 с ДН-III. Происходило значительное улучшение показателей углеводного баланса, ПОЛ и АОЗ, системы сгущения крови.

Все больные, получавшие реосорбиллакт, отмечали хорошую переносимость лечения. Случаев возникновения побочных эффектов, аллергических реакций, которые требовали бы отмены препарата зарегистрировано не было.

Выводы.

1. Применение реосорбиллакта в комплексном лечении больных СД-1 с ДН-III повышало эффективность терапии: улучшались реологические параметры крови и показатели функционального состояния почек, уменьшалась выраженность интоксикационного синдрома, повышалась антиоксидантная защита организма.

2. Использование реосорбиллакта в комплексе с блокаторами АПФ улучшало микроциркуляцию в почках, обеспечивало их функциональную разгрузку, что является важным фактором в предупреждении дальнейшего прогрессирования ДН-III.

3. Комплексная терапия с использованием реосорбиллакта в сочетании с ингибиторами АПФ оказывала ренопротекторное действие у больных СД-1 с ДН-III.

Биохимические показатели крови больных СД-1 с ДН-III в динамике лечения (M ± t)

| Показатели | Контроль | Больные СД-1 с ДН-III, n = 36 | |
|------------------------------------|---------------|-------------------------------|---------------------------|
| | | 1-я группа, n = 17 | 2-я группа, n = 19 |
| ГКА (ммоль/л) | 1,46 ± 0,32 | До лечения | 6,31 ± 1,1 |
| | | После лечения | 5,39 ± 0,8 ^{к)} |
| Hb A _{1c} (%) | 4,72 ± 0,04 | До лечения | 9,79 ± 0,72 |
| | | После лечения | 8,72 ± 0,48 ^{к)} |
| Креатинин (ммоль/л) | 64,7 ± 4,4 | До лечения | 91,1 ± 1,6 |
| | | После лечения | 90,2 ± 1,2 |
| СКФ (мл/мин) | 114,2 ± 2,4 | До лечения | 145,5 ± 4,2 ^{к)} |
| | | После лечения | 154,2 ± 4,7 ^{к)} |
| Мочевина (ммоль/л) | 5,2 ± 0,4 | До лечения | 7,9 ± 0,5 |
| | | После лечения | 7,8 ± 0,6 |
| Натрий (ммоль/л) | 132,4 ± 11,7 | До лечения | 132,7 ± 10,2 |
| | | После лечения | 131,1 ± 9,6 |
| Калий (ммоль/л) | 4,2 ± 0,4 | До лечения | 4,5 ± 0,5 |
| | | После лечения | 4,3 ± 0,5 |
| Альбумины (%) | 56,1 ± 0,68 | До лечения | 42,2 ± 2,48 |
| | | После лечения | 41,5 ± 2,32 ^{к)} |
| МДА (мкмоль/л) | 0,82 ± 0,03 | До лечения | 2,10 ± 0,19 |
| | | После лечения | 2,01 ± 0,18 ^{к)} |
| Каталаза (мг) | 16,9 ± 0,4 | До лечения | 12,4 ± 0,5 |
| | | После лечения | 12,2 ± 0,5 ^{к)} |
| ЦП (мкмоль/л) | 1,82 ± 0,05 | До лечения | 0,75 ± 0,03 |
| | | После лечения | 0,72 ± 0,03 ^{к)} |
| ПТИ (%) | 89,4 ± 0,3 | До лечения | 104,6 ± 0,6 |
| | | После лечения | 102,8 ± 0,6 ^{к)} |
| Фибриноген (г/л) | 3,7 ± 0,9 | До лечения | 4,41 ± 0,4 |
| | | После лечения | 4,35 ± 0,3 ^{к)} |
| Инсулин (мкЕД/мл) | 11,01 ± 1,61 | До лечения | 6,1 ± 1,02 ^{к)} |
| | | После лечения | 6,8 ± 1,12 ^{к)} |
| НОМА-IR | 16,5 ± 0,3 | До лечения | 29,4 ± 2,2 ^{к)} |
| | | После лечения | 27,8 ± 2,4 ^{к)} |
| Кортизол (нмоль/л) | 336,12 ± 5,42 | До лечения | 468,2 ± 3,7 ^{к)} |
| | | После лечения | 456,3 ± 4,2 ^{к)} |
| CD ⁴⁺ /CD ⁸⁺ | 2,05 ± 0,11 | До лечения | 2,09 ± 0,09 ^{к)} |
| | | После лечения | 1,18 ± 0,03 |
| ЦИК (ед.опт. плот.) | 93,2 ± 1,7 | До лечения | 96,8 ± 2,1 ^{к)} |
| | | После лечения | 93,4 ± 1,6 |
| IgG (г/л) | 14,5 ± 0,12 | До лечения | 14,8 ± 1,1 ^{к)} |
| | | После лечения | 10,7 ± 0,8 |
| IgA (г/л) | 2,42 ± 0,26 | До лечения | 3,12 ± 0,16 ^{к)} |
| | | После лечения | 2,18 ± 0,11 |
| IgM (г/л) | 1,22 ± 0,09 | До лечения | 2,15 ± 0,08 ^{к)} |
| | | После лечения | 1,68 ± 0,16 |

Примечания.

1. к) – разница достоверна ($p < 0,05$) в сравнении с показателями контрольной группы;
2. л) – разница достоверна ($p < 0,05$) в сравнении до и после лечения в каждой группе;
3. а-б) – разница достоверна ($p < 0,05$) в сравнении результатов терапии между группами 1 и 2.

4. Хорошая переносимость, отсутствие побочных эффектов, многостороннее действие реосорбилакта позволяют использовать его в комплексном лечении больных СД-1 с ДН-III.

Литература

1. Барышев Б.А. Гемодинамические кровезаменители // Мир медицины.– 2001.– № 3-4.– С. 21-23.
2. Возианов О.Ф., Гоженко А.И., Федорук О.С. Острая почечная недостаточность. Одесса.– 2003.– С. 271-311.
3. Гуменюк Н.И., Лишневецкая В.Ю. Влияние реосорбилакта на реологические свойства крови у больных ишемической болезнью сердца и хроническим obstructивным бронхитом // Укр.пульм.жур.– 2003.– №3.– С.38-40.
4. Иванов Д. Диабетическая нефропатия и современные взгляды на ее лечение // Ліки України.–№6.– 2002.– С. 6-8.

5. Котов С., Калинин А., Рудакова И. Диабетическая нейропатия // Наука. М., 2001.– № 41.– С. 1-10.

6. Молчанов И.В., Косаченко В.М., Горбачевский Ю.В. Современные методы применения коллоидных растворов в инфузионно-трансфузионной терапии // Вестник службы крови.– 1999.– С. 35-40.

7. Heller S., Herbert M., MacDonald I et al. Influence of sympathetic nervous system on hypoglycemic warning symptoms. Lancet.– 2001.– №11. P. 59-63.

8. Zola B., Khn J.K., Juni J.E. et al. Abnormal cardiac function in diabetic patients with autonomic neuropathy in the absence of ischemic heart disease. J. Clin Endocrinol Metab.- 2002.- №63. P. 208-14.