

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

КУЗНЕЦОВА КАТЕРИНА СЕРГІЇВНА

УДК 612.466.21+616.61-008.6

**РОЛЬ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО НИРКОВОГО РЕЗЕРВУ В
ПАТОГЕНЕЗІ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК У ХВОРИХ НА
ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ І ТА ІІ ТИПУ**

14.03.04 – патологічна фізіологія

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Суми – 2016

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України», м. Одеса.

Науковий керівник:

заслужений діяч науки і техніки України,
доктор медичних наук, професор
Гоженко Анатолій Іванович,
ДП «Український науково-дослідний інститут
медицини транспорту МОЗ України», (м. Одеса),
директор.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор
Орловський Віктор Феліксович,
Сумський державний університет МОН
України,
завідувач кафедри сімейної і соціальної медицини;

доктор медичних наук, професор
Вастьянов Руслан Сергійович,
ДЗ «Одеський національний медичний університет
МОЗ України»,
завідувач кафедри загальної та клінічної патологічної
фізіології імені професора В. В. Підвисоцького

Захист відбудеться «01» липня 2016 р. об 11-00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 55.051.05 при Сумському державному університеті (40018, м. Суми, вул. Санаторна, 31).

Із дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Сумського державного університету (40007, м. Суми, вул. Римського-Корсакова, 2).

Автореферат розісланий «28» травня 2016 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
кандидат медичних наук



О. С. Погорелова

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Станом на 1 січня 2015 р в Україні зареєстровано 1 мільйон 198,5 тисяч хворих на цукровий діабет (ЦД), а за даними ВООЗ в світі - близько 347 мільйонів, і передбачається, що в наступні 15 років кількість хворих досягне 600 мільйонів (Соколова Л., 2015, Колесник Н.А., 2015). Патологія нирок у хворих на ЦД є однією з основних проблем сучасної діабетології і нефрології, а стрімке зростання захворюваності ЦД у всьому світі і в Україні, поряд із наслідками прогресування пошкоджень нирок, пов'язаними із загрозою життю, інвалідизацією та величезними економічними витратами на лікування, створюють необхідність у постійному якісному моніторингу патологічного процесу і патогенетично обґрунтованій нефропротекції (Тронько Н. Д. та співав., 2009; Шестакова М. В., 2009; Porush J. M. et al., 2010; Мельчинская Е. Н., 2011). Діабетична нефропатія характеризується специфічним ураженням ниркової паренхіми, що призводить до формування сегментарного або дифузного гломерулосклерозу (Каджарян В. Г. та співавт., 2011, Добронравов В. А., 2002, Г. М. Кроненберг та співавт., 2010). Разом із цим, рядом досліджень встановлено, що недіабетичні ураження нирок зустрічаються у 20-30% хворих на ЦД II типу, і у 10-15% хворих на ЦД I типу (Mogensen C. E., 2000; Snively C. et al., 2004; Maisel A. S. et al., 2011). Це обумовлено супутньою патологією, серед якої частіше всього спостерігається гіпертонічна хвороба (ГХ), атеросклероз, ішемічна хвороба серця (ІХС), хронічні запальні ниркові захворювання, тому саме концепція хронічної хвороби нирок (ХХН) була використана у дослідженнях (Luke R. G., 1999, Daugirdas John T. et al., 2007; Maisel A. S. et al., 2011; Udani S. et al., 2011).

Розвиток ХХН пов'язаний зі структурними і функціональними змінами, викликаними метаболічними і гемодинамічними факторами, які можуть призводити до незворотних життєнебезпечних наслідків (Пиріг Л. А. та інш., 2004; Шилов Е. М. и др., 2012; Coresh V. et al., 2003; Balmier J. et al., 2007). Варто відзначити, що пошкодження нирок можуть довгий час не проявлятися за рахунок компенсаторних реакцій із включенням ниркового резерву, в результаті, прогресуюча загибель нефронів може мати безсимптомний або малосимптомний перебіг (Дедов И. И. и др., 2006; Гоженко А. І. та інш., 2007, 2015; K/DOQI, 2014). У зв'язку з недостатнім вивченням даного питання у хворих з ЦД I та II типу на різних стадіях розвитку ХХН, в дисертаційному дослідженні були поставлені відповідні мета і завдання.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідних робіт, які виконувалися у Державному підприємстві Український науково-дослідний інститут медицини транспорту Міністерства охорони здоров'я України: «Обґрунтування і розробка комплексу гігієнічних заходів щодо профілактики отруєнь і збереження здоров'я працівників транспорту при перевезенні небезпечних вантажів» (№ державної реєстрації 0112U007439) та

«Фізіологічні основи гігієни водозабезпечення людини» (№ державної реєстрації 0115U001320). Фрагменти цих робіт, присвячені з'ясуванню стану і ролі функціонального ниркового резерву у хворих на цукровий діабет I та II типу в патогенезі хронічної хвороби нирок для здійснення осмо-, іоно- і волюморегулюючої функції нирок.

Мета дослідження. Вивчення стану і ролі функціонального ниркового резерву у хворих на цукровий діабет I та II типу в патогенезі хронічної хвороби нирок для здійснення осмо-, іоно- і волюморегуляторних функцій нирок.

Завдання дослідження. Для досягнення мети виконувалися такі завдання:

1. Вивчити пошкодження нирок за даними сечового синдрому, зокрема, альбумінурії, лейкоцитурії, еритроцитурії у хворих на цукровий діабет I та II типу в динаміці хронічної хвороби нирок.
2. Порівняти діагностичні можливості проби за Нечипоренком та Гоженком після водно-сольового навантаження з 0,5% розчином хлориду натрію об'ємом 0,5% від маси тіла.
3. Вивчити особливості осморегулюючої функції нирок за умов індукованого водно-сольового діурезу у хворих на цукровий діабет I та II типу при розвитку хронічної хвороби нирок.
4. Вивчити особливості волюморегулюючої функції нирок в умовах водно-сольового навантаження у хворих на цукровий діабет I та II типу в патогенезі хронічної хвороби нирок.
5. Вивчити стан іонорегулюючої функції нирок у хворих на цукровий діабет I та II типу при розвитку хронічної хвороби нирок.
6. Вивчити стан та особливості функціонального ниркового резерву у хворих на цукровий діабет I та II типу при розвитку хронічної хвороби нирок і оцінити масу функціонуючої паренхіми в залежності від виявлених порушень.

Об'єкт дослідження: особливості порушення основних ниркових функцій в патогенезі хронічної хвороби нирок в умовах водно-сольового індукованого діурезу.

Предмет дослідження: стан і роль функціонального ниркового резерву в патогенезі хронічної хвороби нирок у хворих на цукровий діабет I та II типу.

Методи дослідження: загальноклінічні, лабораторні, фізіологічні та патофізіологічні, інструментальні, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше в умовах водно-сольового навантаження з пероральним прийомом 0,5% розчину хлориду натрію в кількості 0,5% від маси тіла у хворих на ЦД I та II типу була оцінена маса функціонуючої паренхіми нирок при одночасному вивченні основних гомеостатичних функцій, осмо-, іоно- і волюморегулюючої, і патологічних змін в сечовому осаді у вигляді сечового синдрому, та встановлено, що незважаючи на виявлені порушення, резервні можливості нирок у більшості осіб були збережені.

Доведено, що діагностичні можливості проби за Гоженком після водно-сольового навантаження з 0,5% розчином хлориду натрію в порівнянні з пробю за Нечипоренком дозволяють більш точно оцінити втрати альбуміну, лейкоцитів і еритроцитів з сечею і розрахувати їх екскрецію за одиницю часу, на 1 ммоль креатиніну або 1 мл клубочкового фільтрату при збереженні стандартизованого, точного режиму і терміна збору сечі, що дозволяє визначити стан функціонуючих нефронів.

Вперше показано, що функціональний нирковий резерв (ФНР) у більшості хворих на ЦД I та II типу зберігається навіть при зменшенні швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) на пізніх стадіях розвитку ХХН, що дозволяє обґрунтовано призначати нефропротекторну терапію.

Доведено, що дослідження параметрів сечового синдрому за допомогою водно-сольової проби з 0,5% розчином натрію хлориду дозволяють визначити приховану альбумінурію, лейкоцитурію і еритроцитурію, яка виявляється в умовах його функціональної провокації та дають змогу визначити функціональний стан існуючих нефронів.

Доведено, що вираженість гломерулосклерозу в діючих нефронах зі зниженням маси функціонуючої паренхіми у хворих на ЦД не завжди корелює зі стадією ХХН, вираженістю альбумінурії і змінами волюмо-, іоно- і осморегулюючих функцій нирок, що обумовлено наявністю ФНР, який забезпечує резервні функціональні можливості, а це означає, що при правильній і своєчасній нефропротекції зберігається можливість відновлювання ниркової функції.

Практичне значення отриманих результатів. На підставі результатів проведених досліджень запропоновано використовувати оцінку функціонального стану нирок за умов водно-сольового навантаження за методом Гоженка для кількісної оцінки сечового синдрому, ФНР і моніторингу динаміки розвитку ХХН у хворих на ЦД.

Можливість оцінити масу функціонуючої паренхіми і ступінь гломерулосклерозу при початкових стадіях розвитку ХХН в умовах внутриклубочкової гіпертензії, гіперфільтрації при клінічному і лабораторному благополуччі, і моніторинг патологічного процесу при виражених порушеннях ниркової функції на початкових стадіях ХНН стає можливим завдяки використанню фізіологічно обґрунтованої, точної і легкої в застосуванні проби з 0,5% розчином хлориду натрію в обсязі 0,5% від маси тіла.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджені в лекційний курс і практичні заняття для студентів на кафедрах патологічної фізіології Одеського національного медичного університету, Тернопільського державного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, Буковинського державного медичного університету, Львівського національного медичного університету, медичного інституту Сумського державного університету, Івано-Франківського національного медичного університету, Київського національного медичного університету ім. О. О. Богомольця, лабораторіях

ДП «Українського науково-дослідного інституту медицини транспорту» МОЗ України, Одеського обласного клінічного медичного центра.

Особистий внесок здобувача. Всі сформульовані в дисертації положення та висновки є результатом особистих досліджень автора, отриманих після самостійного проведення клінічних спостережень і функціональних проб у 98 осіб, статистичної обробки та аналізу літератури. Використано ідеї і розробки клінічно апробованої і фізіологічно обґрунтованої методики водно-сольової проби з 0,5% розчином хлориду натрію в розмірі 0,5% від маси тіла, спільно з науковим керівником Гоженком А. І.

У 8 наукових статтях, опублікованих у співавторстві, автору належать дані експериментальних досліджень, їх статистична обробка, формулювання основних висновків і аналіз літератури.

Апробація результатів дисертації. Всі основні наукові положення і висновки дисертації доповідалися і обговорювалися на засіданнях наукової конференції «XIII-го читання В. В. Підвисоцького» (Одеса, 19-20 червня 2014 року), III-го Міжнародного конгресу «Медицина транспорту - 2015» (Одеса, 9 квітня 2015), X-ї ювілейної південно-української науково-практичної конференції «Вищої школи в рішенні проблем внутрішньої медицини» (Одеса, 15 – 17 вересня 2015).

Публікації. Основні наукові положення дисертаційної роботи опубліковано у 12-ти наукових працях, зокрема 8 статей у фахових наукових виданнях, рекомендованих ДАК України, з них 3 статті – у закордонних наукових періодичних виданнях медичного напрямку Польщі та Росії, 4 - тези у матеріалах и збірниках конференцій та конгресів.

Структура і обсяг роботи. Дисертація викладена російською мовою на 174 сторінках комп'ютерного набору. Складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, чотирьох глав результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій. Список літератури містить 230 джерел (об'ємом 24 сторінок), з них 115 кирилицею та 115 латиницею. Робота ілюстрована 61 таблицею та 30 малюнками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. У дослідженні брало участь 98 осіб: 56 пацієнтів з ЦД II типу, з яких 24 чоловіки (42,9%) і 32 жінки (57,1%), у віці від 38 до 81 року, у середньому, $61,3 \pm 2,65$ років, 28 пацієнтів з ЦД I типу, з яких 16 чоловіків і 12 жінок у віці від 19 до 55 років, у середньому, $38,5 \pm 3,87$ років і 14 нефрологічно здорових осіб, серед яких 4 чоловіки і 10 жінок, у віці від 24 до 53 років, в середньому $38,3 \pm 5,63$ року. Для пацієнтів із ЦД був характерним важкий перебіг і серед ускладнень реєструвалася діабетична ретинопатія (ДР), діабетична нефропатія (ДН) та ХХН з ознаками хронічної ниркової недостатності (ХНН) в 25% випадків. Серед супутньої патології реєструвалися артеріальна гіпертензія (АГ), хронічний пієлонефрит

та інші. В залежності від рівня ШКФ, а також з урахуванням ниркового і серцево-судинного прогнозів, всі пацієнти були розподілені на групи по 14 чоловік (4 групи при ЦД II типу з ШКФ > 90 мл/хв, ШКФ 60-90 мл/хв, ШКФ 45-60 мл/хв, ШКФ 30-44 мл/хв та 2 групи при ЦД I типу і ШКФ > 90 мл/хв та ШКФ 60-90 мл/хв).

Для оцінки загального стану пацієнтів застосовувалися клініко-лабораторні та інструментальні методи дослідження, що включали визначення загального аналізу крові і сечі за допомогою приладу Star Dust MC 15 (Німеччина), альбумінурії, визначеної імуноферментним методом за допомогою аналізатора Immunosem 2100 (США), біохімічного аналізу крові з оцінкою рівня сироваткового креатиніну і сечовини, дослідженого апаратом Nematology Analyzer Sinnova NB-7021 (Китай), рівня HbA_{1c} , визначеного турбидиметричним методом, рівня ШКФ, вчисленого за формулою GFR-EPI та після водно-сольового навантаження за кліренсом креатиніну, рівня артеріального тиску у динаміці, електрокардіографії, зареєстрованої за допомогою приладів «Кардіоспектр» (Україна), і ультразвукового дослідження нирок на апараті ALOKA ECHO CAMERA SSD-650 (Японія). Для проведення дослідження ФНР був застосований метод Гоженка А.І. (Гоженко А. І. та співавт. 2001) з використанням водно-сольового навантаження з 0,5% NaCl в кількості 0,5 мл / кг маси тіла з визначенням об'єму сечі, виділеної за 60 хвилин, концентрації креатиніну, осмоляльності криоскопічним методом на приладі osmomat 030-D виробництва фірми «GONOTEC» (Німеччина), натрію і калію іоноселективним електродіодним методом на апараті Electrolyte Analyzer Sino-005 (Китай). Проводили оцінку сечового синдрому з урахуванням альбумінурії, лейкоцитурії і еритроцитурії з подальшим розрахунком їх екскреції на 1 ммоль креатиніну або 1 мл клубочкового фільтрату, обчислювали відсоток виділеної рідини, екскрецію натрію, калію і осмотично активних речовин (ОАР), канальцеву реабсорбцію і визначали ФНР, аналізуючи за ШКФ початковою і стимульованою. Статистичний аналіз обробки результатів проводився за допомогою пакетів програм «Microsoft Excel-2010» з визначенням середніх арифметичних значень і помилки середніх значень ($M \pm m$), кореляційного аналізу з розрахунком коефіцієнта лінійної кореляції Пірсона. Критичний рівень вірогідності відмінностей між середніми значеннями в групах визначали за t-критерієм Стюдента, оцінюючи ймовірність отриманих результатів на рівні значущості не менше 95 % ($p < 0,05$), крім того результати статистичних досліджень представлені у вигляді лінійних і радіальних гістограм.

Результати дослідження та їх обговорення. У хворих на ЦД реєструвалася ДН із розвитком ХХН, яку діагностували по рівню ШКФ та сечовому синдрому, що розвивався у 96,4% хворих, причому найбільш інформативним показником, що свідчив про залучення нирок до патологічного процесу з формуванням ДН і ХХН була альбумінурія.

Необхідно відзначити, що при проведенні дослідження у групі контролю після водно-сольового навантаження за пробою Гоженка і зі збором сечі за Нечипоренком, концентрація альбуміну в сечі мало змінювалася, складаючи

від $0,015 \pm 0,003$ до $0,0136 \pm 0$ г / л, однак при розрахунку екскреції за годину в першій пробі встановлено, що рівень екскреції альбуміну (РЕА) змінювався в межах 10-ти раз - від 0,4 до 4,4 мг / год. При перерахунку на 1 ммоль креатиніну, рівень альбумін / креатинінового співвідношення (САК) був в межах 0,813 - 7,333, в середньому $3,08 \pm 1,18$ мг / ммоль, і у 4 осіб були виявлені помірно підвищені рівні САК зі значеннями 4,706 - 7,333 мг / ммоль, тобто була виявлена прихована альбумінурія. При розрахунку на 1 мл клубочкового фільтрату значення досягали від 0,000219 до 0,001353, в середньому складаючи $0,0007 \pm 0,0002$.

У хворих на ЦД II типу при розвитку ХХН I стадії, при порівнянні альбумінурії зі збором сечі за Нечипоренком і за Гоженком, встановлена тенденція до зростання з $0,02 \pm 0,002$ до $0,027 \pm 0,01$ г / л. Під час водно-сольової проби РЕА змінювався в діапазоні від 0,05 до 0,1933, в середньому складаючи $0,11 \pm 0,06$ мг / хв. При перерахунку на 1 ммоль креатиніну, рівень САК перебував в межах 2 - 26,36 мг/ммоль, в середньому $7,96 \pm 4,87$, тобто в 11 з 14 випадків спостерігався помірно підвищений РЕА. При перерахунку на 1 мл клубочкового фільтрату значення досягали від 0,000378 до 0,004255 мг, в середньому складаючи $0,0007 \pm 0,0002$.

У хворих на ЦД II типу при ХХН II стадії, при порівнянні альбумінурії зі збором сечі за Нечипоренком і за Гоженком, в цілому, середні показники зростали з $0,02 \pm 0$ до $0,033 \pm 0,021$ г / л. Під час водно-сольової проби РЕА коливався в межах від 0,0267 до 0,15, в середньому складаючи $0,08 \pm 0,03$ мг / хв. При перерахунку на 1 ммоль креатиніну, рівень САК перебував в межах 1,548 - 13,04 мг / ммоль, в середньому $6,54 \pm 2,54$, і в 10 з 14 випадків спостерігався помірно підвищений РЕА. При розрахунку на 1 мл клубочкового фільтрату значення досягали від 0,000338 до 0,002312 мг, в середньому складаючи $0,0011 \pm 0,0004$.

У хворих на ЦД II типу при ХХН III а стадії, при порівнянні концентрації альбуміна зі збором сечі за Нечипоренком і за Гоженком, встановлено, що середні показники склали $0,024 \pm 0,009$ і $0,024 \pm 0,005$ г / л, відповідно. Під час водно-сольової проби РЕА змінювався в діапазоні від 0,0333 до 0,155, в середньому складаючи $0,07 \pm 0,02$ мг / хв. При перерахунку на 1 ммоль креатиніну, рівень САК перебував в межах 1,919 - 11,76 мг / ммоль, в середньому $4,63 \pm 1,98$, а це означає, що в 8 з 14 випадків спостерігався помірно підвищений РЕА. При розрахунку на 1 мл клубочкового фільтрату її значення досягали від 0,000452 до 0,002685 мг, в середньому складаючи $0,0013 \pm 0,0004$.

У хворих на ЦД II типу при ХХН III б стадії, при порівнянні альбумінурії зі збором сечі за Нечипоренком і за Гоженком, встановлено, що концентрація альбуміну зростала з $0,14 \pm 0,04$ г / л до $0,2 \pm 0,06$ г / л. Під час водно-сольової проби РЕА змінювався в діапазоні від 0,0233 до 7,5, в середньому складаючи $0,73 \pm 0,2$ мг / хв. При перерахунку на 1 ммоль креатиніну, рівень САК перебував в межах 1,217 - 252,8, в середньому $30,8 \pm 12,5$ мг / ммоль, тобто у 7 з 14 осіб були виявлені помірно підвищені РЕА, а у 3 - високі РЕА. При розрахунку на 1 мл клубочкового фільтрату значення

альбумінурії досягали від 0,000606 до 0,214286 мг, в середньому складаючи $0,0201 \pm 0,004$.

У хворих на ЦД I типу при ХХН I стадії при порівнянні альбумінурії зі збором сечі за Нечипоренком і за Гоженком, встановлено, що концентрація альбуміну в сечі не суттєво відрізнялася між групами, складаючи $0,03 \pm 0,01$ і $0,03 \pm 0,011$ г/л, відповідно. Під час водно-сольової проби РЕА змінювався в діапазоні від 0,02 до 0,54, в середньому складаючи $0,1 \pm 0,03$ мг / хв. При перерахунку на 1 ммоль креатиніну, рівень САК був в межах 1,385 - 42,63, в середньому $6 \pm 3,18$ мг / ммоль, що означає, що у 6 з 14 осіб були виявлені помірно підвищені рівні РЕА, а у 1 - високий РЕА. При розрахунку на 1 мл клубочкового фільтрату значення альбумінурії досягали від 0,0002 до 0,0051 мг, в середньому $0,001 \pm 0,0004$.

У хворих на ЦД I типу при ХХН II стадії, при порівнянні альбумінурії зі збором сечі за Нечипоренком і за Гоженком, встановлено, що концентрація альбуміну в сечі зростала з $0,049 \pm 0,018$ до $0,06 \pm 0,03$ г/л. Під час водно-сольової проби РЕА змінювався в діапазоні від 0,037 до 4,507 мг / хв, в середньому $0,39 \pm 0,27$ мг / хв. При перерахунку на 1 ммоль креатиніну, рівень САК був в межах 1,622 - 216,3, в середньому $18,7 \pm 12,5$ мг / ммоль. Так, у 10 з 14 осіб були виявлені помірно підвищені РЕА, а у 1 – високий РЕА. При розрахунку на 1 мл клубочкового фільтрату значення альбумінурії досягали від 0,0005 до 0,057 мг, в середньому складаючи $0,005 \pm 0,004$.

Таким чином, при прогресуванні ХХН та зниженні ШКФ у пацієнтів з ЦД при залученні нирок до патологічного процесу розвивалася альбумінурія, яка зростала в міру прогресування ХХН в порівнянні з групою контролю. Особливо різке збільшення екскреції, як за одиницю часу і 1 ммоль креатиніну, так і на 1 мл клубочкового фільтрату, спостерігалось при ХХН III б стадії у хворих на ЦД II типу і при ХХН II стадії у хворих на ЦД I типу. Така ж сама тенденція відмічалася стосовно втрат еритроцитів та лейкоцитів. Запропонована проба А. Гоженка підвищувала діагностичні можливості в проведенні моніторингу за розвитком патологічного процесу в нирках за рахунок стабілізації діурезу та клубочкової фільтрації, і давала змогу визначити екскрецію компонентів сечового синдрому, які багато в чому залежать від величини діурезу і ступеня концентрації сечі, з можливістю виявити приховану альбумінурію, еритроцитурію, лейкоцитурію, які втрачає нефрон за умов його функціональної провокації.

При здійсненні осмо-, іоно- і волюморегулюючої функції нирок у осіб без патології нирок продемонстровано, що пріоритетним завданням нирок в здійсненні осмотичного гомеостазу є виведення натрію (Табл. 1).

Таблиця 1

Особливості осмо-, іоно- і волюморегулюючої функції нирок у хворих на ЦД II та I типу

Тип ЦД, стадія ХХН	Об'єм випитої рідини, мл	Об'єм сечі, мл	Реабсорбція рідини, %	Осмоляльність, осмоль/кг	Є ОАР, мосмоль/год	U Na, ммоль/л	Є Na, ммоль/год	U K, ммоль/л	Є K, ммоль/год	% виділеного Na	% виділеної рідини
Контроль	361 ± 38,2	171 ± 55,6	97 ± 1*	0,514 ± 0,181	68,76 ± 20,3	166,2 ± 24,6	28 ± 9,6	38,2 ± 11,2	5,86 ± 2,07	90,2 ± 2 30,6	47,3 ± 15,3
ЦД II тип, ХХН I	435 ± 37,1	249 ± 55,5	96 ± 1*	0,606 ± 0,12	147,1 ± 8 42,7	269,6 ± 80,9	65 ± 22	84,1 ± 35,9	20 ± 8,8	169, ± 8 51,5	58 ± 12,7
ЦД II тип, ХХН II	465 ± 49,9	220 ± 102	95 ± 2*	0,623 ± 0,169 5	114,3 ± 9 47,56	219,2 ± 72, 2	38 ± 13	75,3 ± 32,7	13,1 ± 5,4	95,3 ± 2 28,9 8	48,1 ± 21,7
ЦД II тип, ХХН III а	432 ± 58,8	179 ± 48,4	94 ± 2*	0,630 ± 0,123 5	103,8 ± 8 26,19	259 ± 89,6	46 ± 22	69,8 ± 22,1	11,6 ± 4,7	128, ± 1 55,4	42,7 ± 11,5
ЦД II тип, ХХН III б	443 ± 80,4	148 ± 33,4	94 ± 2*	0,675 ± 0,119 1	98,23 ± 26,75	266,2 ± 79,4	43 ± 21	79,3 ± 27,7	12,6 ± 7,3	128, ± 1 62,6	38,7 ± 10,1
ЦД I тип, ХХН I	392 ± 67	176 ± 58,3	97 ± 1*	0,718 ± 0,126	118,0 ± 3 45,41	310 ± 85	53,9 ± 24,4	84,4 ± 27,6	15,2 ± 6,9	155 ± 64,5	46,1 ± 17,5
ЦД I тип, ХХН II	357 ± 38	223 ± 83,1	95 ± 2*	0,575 ± 0,084	112,9 ± 8 31,35	229 ± 67	43 ± 13	50 ± 11	11 ± 5,1	146 ± 40	59,5 ± 20,4

Примітка:

1. * $p \leq 0,05$ – статистично вірогідні зміни стосовно хворих на цукровий діабет на різних стадіях ХХН відносно групи контролю;
2. U – концентрація у сечі;
3. Є – екскреція.

Встановлено, що у групи контролю після споживання водно-сольового розчину в розмірі 361 ± 38 мл, середній діурез склав від 40 мл (15,09% від випитої рідини) до 300 мл (66,67% від випитої рідини), в середньому 171 ± 56 мл, осмоляльність сечі змінювалась в діапазоні від 170 до 1072 мосмоль / кг, в середньому 514 ± 181 мосмоль / кг, а екскреція ОАР перебувала в межах 22,4 - 156,42 мосмоль / год, в середньому $68,76 \pm 20,3$. Вміст Na в водно-сольовому розчині змінювався в діапазоні від 23 до 38

ммоль / л, в середньому 31 ± 3 ммоль / л, при цьому концентрація Na в сечі перебувала в більшості випадків (92,9%) в межах норми, складаючи від 102,5 до 258 ммоль / л, в середньому $166,2 \pm 24,6$ ммоль / л, а концентрація K в більшості випадків (57, 1%) перебувала в діапазоні від 13 до 79 ммоль / л, в середньому $38,2 \pm 11,2$ ммоль\л. Відсоток виведеного Na склав від 23,48 до 182,52 %, в середньому $90,22 \pm 30,6\%$, що втричі більше за середній показник вмісту Na в 0,5% розчині NaCl, в той час як відсоток виведеної рідини склав $47,3 \pm 15,3$.

У групах хворих на ЦД II та I типу спостерігалися наступні зміни: при ЦД II типу і розвитку ХХН I стадії після водно-сольового навантаження за пробою Гоженка в обсязі від 232 до 550 мл, в середньому 435 ± 37 мл, діурез склав від 110 до 360 мл, в середньому $248,6 \pm 55,5$ мл. Реабсорбція води у пацієнтів перебувала в межах 91 - 99%, в середньому $96 \pm 1\%$, а відсоток виділеної рідини змінювався в діапазоні від 25 до 103%, в середньому $58 \pm 12,7$ %. При цьому % виведеного Na склав від 44,44 до 287,72%, в середньому $169,8 \pm 51,5$, що вчетверо більше за середній показник вмісту Na в випитому водно-сольовому розчині. Осмоляльність сечі перебувала в межах 232 - 953 мосмоль / л, в середньому 606 ± 120 мосмоль / кг, а екскреція ОАР становила $147 \pm 42,7$ мосмоль / год.

При ЦД II типу і розвитку ХХН II стадії після водно- сольового навантаження в обсязі від 300 до 600 мл, в середньому 465 ± 50 мл, діурез склав від 20 до 600 мл, в середньому $220 \pm 101,7$ мл, при цьому реабсорбція води становила 87 - 99,5%, в середньому $95 \pm 2\%$, а відсоток виділеної рідини - 3,3 - 125%, в середньому $48,1 \pm 21,7\%$. Фракція виведеного Na склала від 6,82 до 164,49%, в середньому $95,32 \pm 28,98\%$, що вдвічі більше за середній показник вмісту Na в водно-сольовому розчині. Осмоляльність сечі перебувала в межах 127-1022 мосмоль / л, в середньому 623 ± 170 мосмоль / кг, а екскреція ОАР становила $114 \pm 47,6$ мосмоль / год.

При ЦД II типу із розвитком ХХН III а стадії після водно-сольового навантаження, об'ємом від 290 до 600 мл, в середньому 432 ± 59 мл, діурез коливався від 80 до 310 мл, в середньому $179 \pm 48,4$ мл, при цьому реабсорбція води склала в середньому 94 ± 2 , перебуваючи в межах від 87 до 98%, а відсоток виділеної рідини - в середньому $42,7 \pm 11,5\%$, змінюючись в діапазоні від 13 до 72,9%. Фракція виведеного від випитого Na склала від 18,07 до 308,22%, в середньому $128,1 \pm 55,4\%$, що втричі перевищувало середній показник вмісту Na в водно-сольовому розчині. Осмоляльність сечі становила 275 - 1038 мосмоль / л, в середньому 630 ± 124 мосмоль / кг, а екскреція ОАР - $104 \pm 26,2$ мосмоль / год.

При ЦД II типу із розвитком ХХН III б стадії після водно-сольового навантаження в обсязі 300 - 800 мл, в середньому 443 ± 80 мл, діурез змінювався в діапазоні від 70 до 250 мл, в середньому $1535 \pm 32,5$ мл, а реабсорбція води становила від 88 до 97%, в середньому, $94 \pm 2\%$, при цьому відсоток виділеної рідини був від 12,8 до 52%, в середньому $38,7 \pm 10,1\%$. Фракція виведеного від випитого Na склала від 8,81 до 356,97%, в середньому $128,1 \pm 62,6\%$, що втричі перевищувало середній показник вмісту

Na в водно-сольовому розчині. Осмоляльність сечі становила 435-1060 мосмоль / л, в середньому 675 ± 119 мосмоль / кг, а екскреція ОАР становила $98,2 \pm 26,7$ мосмоль / год.

При ЦД I типу із розвитком ХХН I стадії після водно-сольового навантаження в обсязі від 300 до 670 мл, в середньому $392 \pm 66,8$ мл, діурез склав від 60 до 350 мл, в середньому $176 \pm 58,3$ мл, а реабсорбція води варіювала від 94 до 99%, в середньому складаючи 97 ± 1 , при цьому відсоток виділеної рідини коливався в межах від 18,5 до 116,7%, в середньому $46,1 \pm 17,5\%$, а фракція виведеного Na склала від 24,3 до 327%, в середньому $155 \pm 64,5\%$, що втричі перевищувало середній показник вмісту Na в водно-сольовому розчині. Осмоляльність сечі перебувала в межах 345 - 1013 мосмоль / л, в середньому 718 ± 126 мосмоль / кг, а екскреція ОАР становила $118 \pm 45,4$ мосмоль / год.

При ЦД I типу із розвитком ХХН II стадії після водно-сольового навантаження, об'ємом від 270 до 503 мл, в середньому $353 \pm 38,6$ мл, діурез коливався від 90 до 520 мл, в середньому $213 \pm 77,8$ мл, а реабсорбція води змінювалася в діапазоні від 88 до 99%, в середньому складаючи 95 ± 2 , при цьому відсоток виділеної рідини коливався від 29,8 до 140,5% в середньому $59,5 \pm 20,4\%$, а фракція виведеного Na склала від 54,6 до 275%, в середньому $146 \pm 40\%$, що вчетверо більше випитого Na. Осмоляльність сечі становила 362 - 929 мосмоль / л, в середньому 575 ± 84 мосмоль / кг, при цьому виведення ОАР було $113 \pm 31,3$ мосмоль / год.

Таким чином, в умовах водно-сольового навантаження при порівняно однаковому вмісті натрію при пероральному прийомі 0,5% розчині NaCl показники концентрації і сечової екскреції іонів калію і натрію коливалися, незалежно від стадії ХХН і типу ЦД, перевищуючи аналогічні показники групи контролю, що вказує на значні функціональні можливості нирок щодо регуляції осмо-, волюмо- та іонорегулюючих функцій.

Відомо, що прогресування ХХН і ХНН обумовлено темпами загибелі нефронів із розвитком склеротичних змін у нирках, тому у хворих на ЦД на різних стадіях розвитку ХХН був досліджений стан ФНР. Після водно-сольового навантаження 0,5% NaCl в обсязі 0,5% від маси тіла були отримані наступні дані: у групи контролю рівень креатиніну в сечі змінювався в діапазоні від 3 до 18,46 ммоль / л, в середньому $7,77 \pm 3,3$, при цьому екскреція креатиніну була в межах 0,49 до 1,62 ммоль / год, в середньому $0,9 \pm 0,2$. Рівень креатиніну в плазмі крові не перевищував 93 мкмоль / л, в середньому складаючи $86 \pm 4,4$, а ШКФ за формулою GFR-EPI у 71,4% осіб знаходилася в межах від 61 до 88 мл / хв, а у 28,6% - від 91 до 113 мл / хв, складаючи $82 \pm 8,4$. ФНР змінювався в діапазоні від 44,5 до 220,3%, в середньому $109,1 \pm 29,2$ %, причому у 6 випробовуваних (42,8%) СКФ₆₀ індукована досягала від 190,3 до 313,9 мл / хв, що є критерієм повного нефрологічного благополуччя.

Результати аналізів під час водно-сольового навантаження у пацієнтів з ЦД II типу при ХХН I стадії були такі: рівень креатиніну в сечі змінювався в діапазоні від 1,5 до 7,6 ммоль / л, в середньому $4,96 \pm 1,72$ ммоль / л, при

цьому екскреція креатиніну була в межах 0,41 до 2,28 ммоль / год, в середньому $1,09 \pm 0,31$ ммоль / год. Рівень креатиніну в плазмі крові не перевищував 86 мкмоль / л, складаючи $79,3 \pm 4,7$ мкмоль / л, а ШКФ за формулою GFR-EPI складала від 90 до 101 мл / хв, в середньому $95 \pm 1,9$ мл / хв, при цьому СКФ₆₀ досягала від 88,4 до 475 мл / хв, в середньому $226,2 \pm 60,2$ мл / хв, а ФНР був в межах від - 5,9 до 405,3%, в середньому $149,4 \pm 61,6\%$. У 85,7% пацієнтів з ХХН I стадії ШКФ зростала, в середньому в 2,5 рази, проте в 2 випадках ФНР мав негативні значення.

У пацієнтів з ЦД II типу із розвитком ХХН II стадії, рівень креатиніну в сечі змінювався в діапазоні від 1,65 до 12,9 ммоль / л, в середньому складаючи $5,93 \pm 2,29$ ммоль / л, при цьому екскреція креатиніну була в межах 0,25 до 2,06 ммоль / год, в середньому $0,9 \pm 0,3$ ммоль / год. Рівень креатиніну в плазмі крові знаходився в межах 74 - 102 мкмоль / л, в середньому $84 \pm 5,9$ мкмоль / л, а ШКФ за формулою GFR-EPI складала від 60 до 84 мл / хв, в середньому $72 \pm 4,5$ мл / хв. Під час водно-сольового навантаження у 92,9 % пацієнтів ШКФ₆₀ зростала в середньому в 2,4 рази, від 53,9 до 307,1 мл / хв, в середньому $173 \pm 47,7$ мл / хв, а ФНР становив від - 27,1 до 318,7%, в середньому $137 \pm 61,3\%$.

У групи пацієнтів з ЦД II типу з ХХН III а стадії, рівень креатиніну в сечі складав від 1,75 до 10,5 ммоль / л, в середньому $7,23 \pm 1,49$ ммоль / л, при цьому екскреція креатиніну була в межах 0,53 до 1,54 ммоль / год, в середньому $1 \pm 0,2$ ммоль / год. Рівень креатиніну в плазмі крові знаходився в межах 85 - 126 мкмоль / л, в середньому $102 \pm 8,1$ мкмоль / л, а ШКФ початкова змінювалася в діапазоні від 47 до 59 мл / хв, в середньому складаючи $55,7 \pm 2,49$ мл / хв. Після водно-сольового навантаження ШКФ₆₀ зростала від 91,1 до 289 мл / хв, в середньому $176 \pm 36,3$ мл / хв, а ФНР становив від 82,2 до 389,8%, в середньому $216 \pm 59,3\%$. У всіх пацієнтів цієї групи реєструвався позитивний ФНР, і ШКФ₆₀ зростала в середньому в 3,4 рази.

У пацієнтів з ЦД II типу при ХХН III б стадії рівень креатиніну в сечі змінювався в діапазоні від 3,8 до 16,4 ммоль / л, в середньому складаючи $7,69 \pm 1,88$ ммоль / л, при цьому екскреція креатиніну була в межах 0,36 до 1,78 ммоль / год, в середньому $1 \pm 0,3$ ммоль / год. Рівень креатиніну в плазмі крові знаходився в межах 88 - 186 мкмоль / л, в середньому 118 ± 14 мкмоль / л, а ШКФ початкова змінювалася в діапазоні від 32 до 44 мл / хв, в середньому складаючи $41,3 \pm 2,26$ мл / хв. Після водно-сольового навантаження ШКФ₆₀ зростала в 3,5 разів, становлюючи від 84,5 до 225,6 мл / хв, в середньому $148 \pm 27,4$ мл / хв, а ФНР становив від 18,3 до 371,6%, в середньому $255 \pm 73,5\%$.

Таким чином, серед хворих на ЦД II тип із розвитком ХХН I-III стадії, в більшості випадків (94,6%) ФНР був збережений, однак, якщо проаналізувати максимально наближені показники до групи контролю за величиною ШКФ₆₀, то такі дані були виявлені при ХХН I стадії у 11 осіб (78,6%), при ХХН II стадії - у 7 осіб (50%), при ХХН III а стадії - у 8 осіб (57,1%) і при ХХН III б стадії - у 5 осіб (35,7%) (Рис.1).

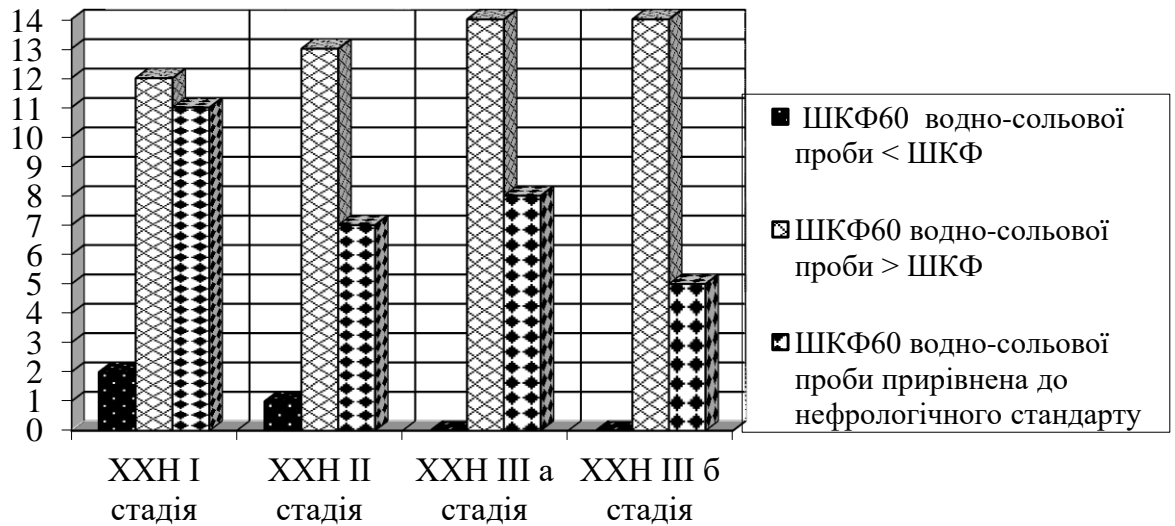


Рис. 1. Порівняльна характеристика хворих на ЦД II типу при розвитку ХХН за ступенем зростання ШКФ

Важливо відмітити, що серед 13 осіб із початковою ШКФ від 30 - 60 мл \ хв та здатністю підвищувати ШКФ до рівня нефрологічного стандарту в умовах функціональної провокації, в 38,5% випадків була присутня альбумінурія під час проби за Нечипоренком від 0,03 до 0,3 г/л, яка зростала до 61,3 % випадків під час водно-сольового навантаження з 3,3 до 252,8 мг\ммоль креатиніну, в 76,9 % спостерігалася гіперкреатинемія, при цьому рівень НВ_{a1c} в 92% випадків перевищував 7,5 - 8%, а рівень артеріального тиску від 150 / 90 до 170 / 110 мм. рт. ст. був зареєстрований у 61,5% осіб. І, незважаючи на це, у таких пацієнтів не тільки був збережений ФНР, а й нирки в умовах водно-сольового навантаження були здатні підвищити клубочкову фільтрацію ШКФ₆₀ до рівня нефрологічного стандарту здорових осіб.

У пацієнтів з ЦД I типу при ХХН I стадії, рівень креатиніну в сечі змінювався в діапазоні від 2,8 до 15,3 ммоль / л, в середньому $8,75 \pm 2,7$ ммоль / л, при цьому його екскреція досягала від 0,62 до 1,57 ммоль / год, в середньому $1,19 \pm 0,2$ ммоль / год. Рівень креатиніну в плазмі крові становив 66 - 91 мкмоль / л, в середньому $78 \pm 5,1$ мкмоль / л, а ШКФ початкова складала від 91 до 123 мл / хв, в середньому $104 \pm 6,33$ мл / хв. Після водно-сольового навантаження в ШКФ₆₀ зростала від 145,1 до 361,1 мл / хв, в середньому $255,8 \pm 43,2$ мл / хв, а ФНР становив від 36,9 до 268,5%, в середньому $148 \pm 40,7\%$. У всіх пацієнтів цієї групи ФНР був збережений і ШКФ₆₀ зростала в середньому в 2 рази.

Серед пацієнтів з ЦД I типу із ХХН II стадії, рівень креатиніну в сечі змінювався від 2,4 до 12,2 ммоль / л, в середньому $6,58 \pm 1,6$ ммоль / л, при цьому його екскреція була в межах 0,58 до 2,77 ммоль / год, в середньому $1,23 \pm 0,3$ ммоль / год. Рівень креатиніну в плазмі крові знаходився в межах 80 - 130 мкмоль / л, в середньому $94 \pm 8,8$ мкмоль / л, а ШКФ початкова складала від 60 до 84 мл / хв, в середньому $74,9 \pm 3,86$ мл / хв. Після водно-сольового навантаження ШКФ₆₀ зростала від 68,1 до 518 мл / хв, в

середньому $209,1 \pm 72,73$ мл / хв , а ФПР становив від -7,9 до 516,1%, в середньому $189 \pm 97,3\%$. У 92, 9% пацієнтів був збережений ФПР і лише у 1 пацієнтки досягав негативних значень (- 7,9%). При вивченні функції нирок в умовах водно-сольової проби було виявлено, що наближені показники до групи контролю за величиною СКФ₆₀ при ХХН I стадії були у 13 осіб (92,8%), а при ХХН II стадії - у 7 осіб (50%) (Рис. 2.)

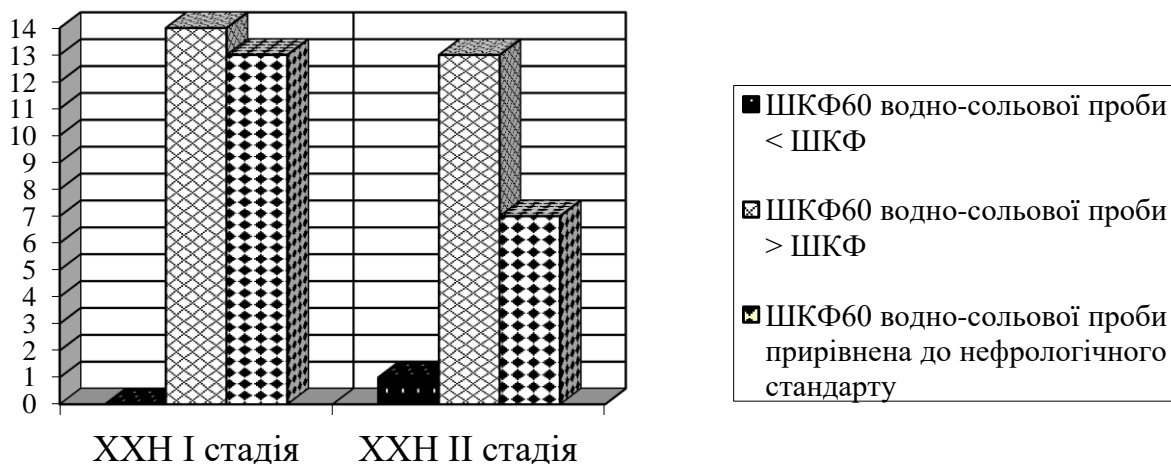


Рис. 2. Порівняльна характеристика хворих на ЦД I типу при розвитку ХХН за ступнем зростання ШКФ

Таким чином, в нашому дослідженні на прикладі вивчення ФНР у хворих на ЦД I та II типу, показано, що навіть при наявності явних маркерів пошкодження нирок - альбумінурії більше 3 мг / ммоль і інших змін в сечовому осаді, поряд зі зниженням ШКФ, гіперкреатинемії, тривалій декомпенсації глікемічного контролю і розвитку АГ, функціональний стан нефронів у більшості пацієнтів дозволяє збільшувати ШКФ₆₀ в умовах водно-сольового навантаження, навіть до рівня нефрологічного стандарту, а це означає, що при своєчасній патогенетично обумовленій нефропротекторній терапії може бути відновлення функції нирок.

Тобто, визначення ФНР дає можливість оцінити масу функціонуючої паренхіми та дозволяє проводити моніторинг дійсної кількості функціонуючих нефронів при початкових ознаках розвитку ХНН (при ШКФ менше 60 мл / хв) та виявити загибель нефронів в умовах внутрішньоклубочкової гіпертензії, гіперфільтрації на фоні клінічного і лабораторного благополуччя.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено вирішення наукового завдання патологічної фізіології, що полягає у можливості виявлення та моніторингу патологічного процесу в нирках у патогенезі ХХН у хворих на ЦД I та II типу та при здійсненні основних функцій – осмо-, волюмо- та іонорегулюючої за допомогою визначення стану функціонального ниркового резерву, що дозволяє поглибити розуміння розвитку даного ускладнення з метою розробки своєчасної патогенетично обумовленої нефропротекторної терапії.

1. У всіх хворих на ЦД I та II типу діагностовано ДН з прогресуванням до ХХН, судячи із стійких змін з боку сечового синдрому, найбільш значущим елементом якого є альбумінурія і зниження ШКФ.

2. При вивченні ушкоджень нирок за даними сечового синдрому в патогенезі ХХН виявлено, що в міру зниження ШКФ наростає екскреція альбуміну, лейкоцитів і еритроцитів як на 1 ммоль креатиніну, так і на 1 мл клубочкового фільтрату, особливо при ХХН III б стадії у хворих на ЦД II типу і при ХХН II стадії у хворих на ЦД I типу.

3. При порівнянні діагностичних можливостей водно-сольового навантаження з 0,5% розчином хлориду натрію в обсязі 0,5% від маси тіла і проби за Нечипоренком, встановлено, що водно-сольова проба не тільки має явні переваги (висока інформативність, стандартизованість, можливість оцінити екскрецію за одиницю часу, з її розрахунком на 1 ммоль креатиніну і 1 мл клубочкового фільтрату), але і дає більш об'єктивну інформацію про справжні ниркові втрати альбуміну та інших елементів сечового осаду.

4. Встановлено, за даними вивчення особливостей осморегулюючої функції нирок за умовах водно-сольового навантаження з 0,5% розчином хлориду натрію у хворих на ЦД I та II типу, що на різних стадіях розвитку ХХН, аж до стадії III б, нирки ефективно регулюють водно-сольовий гомеостаз, а показники осмоляльності сечі і екскреції ОАР у пацієнтів, в цілому, можна порівняти з групою контролю.

5. Показано, за результатами вивчення особливостей волюморегулюючої і іонорегулюючої функції нирок у хворих з ЦД I та II типу в умовах водно-сольового навантаження, що показники концентрації і сечової екскреції іонів калію і натрію значно змінюються у хворих, незалежно від стадії ХХН і типу цукрового діабету, і навіть перевищують аналогічні показники групи контролю.

6. У нефрологічно здорових осіб при водно-сольовому навантаженні ФНР склав від 44,5 до 220,3% в результаті збільшення ШКФ відносно початкових величин, що знаходилися в межах 61- 113 мл / хв, до рівня ШКФ₆₀ 88,2 - 313,9 мл / хв за даними кліренсу креатиніну. У 94,6% хворих на ЦД II типу та у 96,4% хворих на ЦД I типу, функціональний нирковий резерв знаходився в межах нормальних величин, складаючи від 18,3 до 516,7%.

7. При вивченні особливостей функціонального ниркового резерву у хворих на ЦД I та II типу в патогенезі ХХН виявлено, що незважаючи на альбумінурію більше 3 мг / ммоль, зниження ШКФ, гіперкреатинемію, недостатній глікемічний контроль і розвиток ГБ, функціональний стан нефрону у 94,6% пацієнтів з ЦД II типу та у 96,4% пацієнтів з ЦД I типу дозволяв збільшувати ШКФ₆₀ в умовах водно-сольового навантаження.

8. При оцінці маси функціонуючої паренхіми було встановлено, що серед хворих на ЦД II типу в 78,6% випадків при ХХН I стадії, в 50% випадків при ХХН II стадії, в 57,1% випадків при ХХН III а стадії і в 35,7% випадків при ХХН III б стадії, і серед пацієнтів на ЦД I типу в 92,8% випадків при ХХН I стадії і в 50% випадків при ХХН II стадії маса

функціонуючої паренхіми достатня, тобто кількість функціонуючих нефронів близька до нефрологічного стандарту.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті у наукових фахових виданнях:

1. Кузнецова Е. С. Особенности осморегулирующей функции почек у больных с сахарным диабетом 2 типа / Е. С. Кузнецова, А. С. Кузнецова, В. В. Шухтин, А. И. Гоженко // Український журнал нефрології та діалізу. - 2015. - № 4 (48). - С. 21-25. (Внесок здобувача – проведено аналіз літературних даних, узагальнено результати, виконано клінічні дослідження, підготовлено статтю до друку).

2. Кузнецова Е. С. Состояние функционального почечного резерва у больных с сахарным диабетом 2 типа / Е. С. Кузнецова, С. Г. Кузнецов, В. В. Шухтин, Л. М. Бобрик, А. И. Гоженко // Буковинський медичний Вісник.-2015.- № 3(75).- С.85-89. (Внесок здобувача – виконано клінічні дослідження, проаналізовано статистичні дані, підготовлено статтю до друку).

3. Kuznetsova E. S. A correlation between the renal functional reserve and glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes / E. S. Kuznetsova, S. G. Kuznetsov, L. M. Bobryk, V. V. Shuhtin, A. I. Gozhenko //Актуальные проблемы транспортной медицины. - 2015. - № 1 (39) . - С. 161 - 166. (Внесок здобувача – належить ідея дослідження, виконано клінічні дослідження, проаналізовано статистичні дані).

4. Кузнецова К. С. Регуляція водно-сольового гомеостазу у хворих на цукровий діабет / К. С. Кузнецова, Т. Л. Лебедева, О. М. Кузнецова, А. І. Гоженко // Вода: гігієна та екологія. - 2015. - № 1-2, том 3. – С. 107-115. (Внесок здобувача – належить ідея дослідження, виконано клінічні дослідження, проаналізовано статистичні дані).

5. Кравчук А. В. Патолофізіологічні та методологічні аспекти визначення функціонального ниркового резерву в клінічній нефрології / А. В. Кравчук, О. П. Никитенко, В. М. Сірман, К. С. Кузнецова, Л. В. Романів, А. І. Гоженко // Почка. - 2016. - № 1(15). - С. 22- 27. (Внесок здобувача – проведений аналіз фахової літератури, виконано клінічні дослідження, підготовлено статтю до друку).

Статті у наукових зарубіжних виданнях:

6. Кузнецова Е. К вопросу о возникновении и развитии мочевого синдрома у больных с сахарным диабетом 1 и 2 типа / Е. Кузнецова, С. Кузнецов, А. Гоженко // Journal of Health Sciences. - 2014. - № 4(8). - P. 139-150. (Внесок здобувача –проведений аналіз фахової літератури, виконано клінічні дослідження, підготовлено статтю до друку).

7. Гоженко А. И. Функциональный почечный резерв у больных с сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек / А. И. Гоженко, Е. С. Кузнецова, Е. Н. Кузнецова // Нефрология. - 2014. - № 4 (Том 19). - С. 95-99. (Внесок здобувача - належить ідея дослідження, виконано клінічні дослідження, проаналізовано статистичні дані).

8. Кузнецова Е. С. Особенности осморегулирующей функции почек у больных с сахарным диабетом 1 типа Features of the renal osmoregulatory function in patients with type 1 diabetes / Е. С. Кузнецова, Е. Н. Кузнецова, В. В. Шухтин, А. И. Гоженко // Journal of Education, Health and Sport. - 2015. - № 5(8). - P. 64-72. (Внесок здобувача – проведено аналіз літературних даних, узагальнено результати, виконано клінічні дослідження, підготовлено статтю до друку).

Тези:

9. Кузнецова Е. С. Особенности диагностики диабетической нефропатии // XIII-е чтения В.В. Подвысоцкого: Бюллетень материалов научной конференции, 19-20 июня 2014 года. – Одеса, 2014. - С. 148.

10. Кузнецова Е. С. Сравнительное исследование клиренса креатинина и непрямых методов определения скорости клубочковой фильтрации у больных с сахарным диабетом 2 типа / Е. С. Кузнецова // Вища школа в рішенні проблем внутрішньої медицини. 10-та ювілейна південно-українська науково-практична конференція. Тези доповідей, 9 квітня 2015 р. – Одеса: Одеський державний медичний університет, 2015. – С.86.

11. Кузнецова Е. С. Особенности волюморегулирующей функции почек у больных с сахарным диабетом при использовании водно-солевой пробы с 0,5 % NaCl / Е. С. Кузнецова, О. П. Никитенко // Сборник материалов III Международного конгресса “Медицина транспорта – 2015”, 15 – 17 сентября 2015 года. – Одесса, 2015. - С. 118. (Внесок здобувача – проведено аналіз отриманих даних, сформульовано висновки, підготовлено тези до друку).

12. Никитенко О. П. Роль функціонального ниркового резерву у клінічній практиці / О. П. Никитенко, Е. С. Кузнецова // Сборник материалов III Международного конгресса “Медицина транспорта – 2015”, 15 – 17 сентября 2015 года. – Одесса, 2015. - С. 146. (Внесок здобувача – виконано клінічні дослідження, проаналізовано статистичні дані, підготовлено тези).

АНОТАЦІЯ

Кузнецова К. С. Роль функціонального ниркового резерву в патогенезі хронічної хвороби нирок у хворих на цукровий діабет I та II типу.- На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія. – Сумський державний університет МОН України, Суми, 2016.

У дисертації представлені результати досліджень патогенетичних особливостей функціонального ниркового резерву при розвитку етапності хронічної хвороби нирок у хворих на цукровий діабет I та II типу.

У 14 нефрологічно здорових та 84 хворих на цукровий діабет I та II типу вивчені показники сечового синдрому, в тому числі параметри альбумінурії, лейкоцитурії, еритроцитурії з подальшим розрахунком їх екскреції на 1 ммоль креатиніну і 1 мл клубочкового фільтрату, показники волюмо-, іоно-, осморегулюючої функції нирок з урахуванням міри виведення рідини, натрію, калію, осмотично активних речовин з сечею та

вивченням функціонального ниркового резерву в умовах водно-сольового навантаження з пероральним прийомом 0,5 % розчином хлориду натрію в обсязі 0,5 % від маси тіла.

Вперше показано, що діагностичні можливості проби Гоженка після водно-сольового навантаження з 0,5% розчином хлориду натрію в порівнянні з пробою за Нечипоренком дозволяють більш точно оцінити втрати альбуміну, лейкоцитів і еритроцитів з сечею і розрахувати їх екскрецію за одиницю часу, на 1 ммоль креатиніну або 1 мл клубочкового фільтрату при збереженні стандартизованого, точного режиму і терміну збору сечі. Доведено, що дослідження параметрів сечового синдрому за допомогою водно-сольової проби з 0,5% розчином натрію хлориду дозволяють визначити приховану альбумінурію, лейкоцитурію і еритроцитурію, яка виявляється в умовах його функціональної провокації.

Установлено, що вираженість гломерулосклерозу в нирках зі зниженням маси функціонуючої паренхіми у хворих на цукровий діабет не завжди корелює зі стадією хронічної хвороби нирок, появою альбумінурії і змінами волюмо-, іоно- і осморегулюючих функцій нирок, що обумовлено наявністю функціонального ниркового резерву, а це означає, що при правильній і своєчасній нефропротекції зберігається можливість відновлювання ниркової функції.

Ключові слова: функціональний нирковий резерв, хронічна хвороба нирок, осморегулююча функція нирок, волюморегулююча функція нирок, іонорегулююча функція нирок, цукровий діабет I та II типу, проба Гоженка, водно-сольова проба з 0,5 % розчином NaCl, сечовий синдром, альбумінурія, швидкість клубочкової фільтрації.

АННОТАЦІЯ

Кузнецова Е.С. Роль функціонального почечного резерва в патогенезі хронічної хвороби нирок у хворих на цукровий діабет I та II типу. - На правах рукопису.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.04 - патологическая физиология. - Сумской государственной университету МОУ України, Суми, 2016.

В диссертации представлены результаты исследований патогенетических особенностей функционального почечного резерва при развитии этапности хронической болезни почек у больных сахарным диабетом I и II типа.

У 14 нефрологических здоровых и 84 больных сахарным диабетом I и II типа изучены показатели мочевого синдрома, в том числе параметры альбуминурии, лейкоцитурии, эритроцитурии с последующим расчетом их экскреции на 1 ммоль креатинина и 1 мл клубочкового фильтрата, показатели волюмо-, ионо-, осморегулирующей функции почек с учетом степени выведения жидкости, натрия, калия, осмотически активных веществ с мочой и изучением функционального почечного резерва в условиях водно-солевой

нагрузки при помощи перорального приема 0,5% раствора хлорида натрия в объеме 0,5% от массы тела.

Возможность оценить массу функционирующей паренхимы и степень гломерулосклероза при начальных стадиях развития хронической болезни почек в условиях внутриклубочковой гипертензии, гиперфилтрации при клиническом и лабораторном благополучии, и мониторинг патологического процесса при выраженных нарушениях функции почек на стадиях хронической почечной недостаточности, становится возможным благодаря использованию физиологически обоснованной, точной и легкой в применении пробе Гоженко с 0,5% раствором хлорида натрия в объеме 0,5% от массы тела.

Впервые показано, что диагностические возможности пробы Гоженко после водно-солевой нагрузки с 0,5% раствором хлорида натрия по сравнению с пробой по Нечипоренко позволяют более точно оценить потери альбумина, лейкоцитов и эритроцитов с мочой, и рассчитать их выведение за единицу времени, на 1 ммоль креатинина или 1 мл клубочкового фильтрата, при сохранении стандартизированного, точного режима и срока сбора мочи. На основании результатов проведенных исследований предложено использовать оценку функционального состояния почек в условиях водно-солевой нагрузки для количественной оценки мочевого синдрома, функционального почечного резерва и мониторинга динамики развития хронической болезни почек у больных с сахарным диабетом. Доказано, что исследование параметров мочевого синдрома при помощи водно-солевой пробы с 0,5% раствором натрия хлорида позволяют определить скрытую альбуминурию, лейкоцитурию и эритроцитурию, которая проявляется в условиях его функциональной провокации.

Установлено, что выраженность гломерулосклероза в действующих нефронах со снижением массы функционирующей паренхимы у больных с сахарным диабетом не всегда коррелирует со стадией хронической болезни почек, появлением альбуминурии и изменениями волюмо-, ионо- и осморегулирующих функций почек, что обусловлено наличием функционального почечного резерва, а это означает, что при правильной и своевременной нефропротекции сохраняется возможность восстановления функции почек.

Ключевые слова: функциональный почечный резерв, хроническая болезнь почек, осморегулирующая функция почек, волюморегулирующая функция почек, ионорегулирующая функция почек, сахарный диабет I и II типа, проба Гоженко, водно-солевая проба с 0,5% раствором NaCl, мочевого синдром, альбуминурия, скорость клубочковой фильтрации.

SUMMARY

Kuznetsova E.S. The role of the renal functional reserve in pathogenesis of chronic kidney disease in patients with diabetes mellitus I and II types.- As a manuscript.

Thesis for a Candidate Degree in Medicine, Speciality 14.03.04 - Pathophysiology. - Sumy State University, Ministry of Education and Science of Ukraine, Sumy, 2016.

Results of research of pathogenetic features of the functional renal reserve phasing in the development of chronic kidney disease in patients with diabetes types I and II have been presented in the dissertation.

In 14 renal healthy people and 84 patients with diabetes I and II types indicators of the urinary syndrome have been studied, including albuminuria, leukocyturia, erythrocyturia followed by excretion calculation of 1 mmol creatinine and 1 ml glomerular filtrate, indicators in volumo-, iono-, osmoregulative kidney function, measured by the output of liquid, natrium, kalium, osmotic active substances in the urine and studied the renal functional reserve with oral water and salt load of 0,5% natrium chloride in the amount of 0,5% of body weight.

For the first time been shown the diagnostic possibilities of the sample of Gozhenko after water and salt load of 0,5% natrium chloride solution in comparison with the sample of Nechiporenko, that more precisely estimates the loss of albumin, leukocytes, erythrocytes in urine and gives the opportunity to calculate their excretion per 1 unit time, 1 mmol of creatinine or 1 ml of glomerular filtrate, maintaining a standardized, exact mode and urine term. It was proved that research settings of the urinary syndrome using water-salt test with 0,5% sodium chloride can determine the hidden albuminuria, leukocyturia and erythrocyturia, manifested in terms of its functional provocation.

It was established that the severity of glomerulosclerosis in acting nephrons with decreased functioning parenchyma mass in patients with diabetes do not always correlate with the stage of chronic kidney disease, the appearance of albuminuria and changes in volumo-, iono- osmoregulatory kidney function, due to the presence of renal functional reserve, and this meaning that proper and timely nephroprotection can possibly renew the renal function.

Keywords: functional renal reserve, chronic kidney disease, osmoregulatory renal function, volumoregulatory renal function, ionoregulatory renal function, diabetes mellitus I and II types, the sample of Gozhenko, water-salt load with 0,5% solution of NaCl, urinary syndrome, albuminuria, glomerular filtration rate.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ - артеріальна гіпертензія
ГХ - гіпертонічна хвороба
НВА_{1с} - глікозильований гемоглобін
ДН - діабетична нефропатія
ДР - діабетична ретинопатія
ІХС - ішемічна хвороба серця
ОАР - осмотично активні речовини
РЕА - рівень екскреції альбуміну

САК - альбумін / креатинінове співвідношення

ФНР - функціональний нирковий резерв

ХНН – хронічна ниркова недостатність

ХХН - хронічна хвороба нирок

ЦД - цукровий діабет