

УДК 616.379-008.64-06-08

А. С. Ефимов, Б. Н. Маньковский, Е. П. Костюк, Н. А. Скробонская,
С. Н. Ткач, П. М. Карабун, Н. А. Зуева, Д. А. Ефимов,
Н. Ю. Евдокимова, Л. К. Соколова, В. Л. Орленко,
С. В. Землянская, Ю. В. Сахарова, А. В. Новицкая

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ

Приводятся данные, полученные в эксперименте и клинике по обоснованию и применению современных методов лечения сахарного диабета и его осложнений. Анализируются итоги интенсивной инсулинотерапии при диабете I типа и применения новых пероральных препаратов при диабете II типа. Оцениваются приоритетные методы ранней диагностики и лечения нефропатий. На основании выявленных особенностей развития ишемической болезни сердца при диабете получен положительный эффект от применения гиполипидемических средств. Излагается опыт эффективного использования разработанной в клинике комплексной терапии диабетической стопы и остеоартропатии. В итоге экспериментального моделирования и клинического изучения диабетических нейропатий с успехом использованы нейротропные средства - блокаторы кальциевых каналов, производные а-липовой кислоты – эспа-липон и берлитион.

Ключевые слова: сахарный диабет, микро-, макроангиопатин, нейропатий, лечение.

В результате широкомасштабных международных исследований по контролю диабета и его осложнений [17] был получен положительный ответ на дискуссионный вопрос о влиянии тщательного контроля гликемии на предупреждение и замедление прогрессирования диабетических ангионейропатий. Поддержание стойкой компенсации диабета на протяжении ряда лет способствовало существенному уменьшению (на 400 %) проявлений ангионейропатий.

Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко АМН Украины, 04114 Киев.

© А. С. Ефимов — акад НАН и АМН Украины, Н. Ю. Евдокимова — к.м.н., Д. А. Ефимов — к.м.н., С. В. Землянская — врач, Н. А. Зуева — к.м.н., П. М. Карабун — к.м.н., Е. П. Костюк — д.м.н., Б. Н. Маньковский — д.м.н., А. В. Новицкая — асе., В. Л. Орленко — н.с., Ю. В. Сахарова — врач, Н. А. Скробонская — к.м.н., Л. К. Соколова — врач, С. Н. Ткач - к.м.н., 2000.

Достигнуть таких результатов удастся только с помощью интенсивной инсулинотерапии. Во всем мире, в том числе и у нас в стране, проводится большая работа по оптимизации методов инсулинотерапии [3, 17].

Интенсивная инсулинотерапия требует определенной материальной базы (снабжение инсулином и средствами контроля) и обучения больных. Учитывая то, что правил интенсивной инсулинотерапии придерживаются в наших условиях только единицы больных, мы используем термин "многоцветная" инсулинотерапия.

Для ответа на вопрос о влиянии различных методов инсулинотерапии на компенсацию диабета и частоту ангиопатий нами проведено длительное (1991-1999 гг.) наблюдение 57 больных, находящихся на многоцветной инсулинотерапии, и 63 больных - на традиционной (1-2 инъекции в сутки). Состояние компенсации оценивалось по изменению уровня гликозилированного гемоглобина на протяжении 9 лет. У больных на многоцветной инсулинотерапии он снижался на 1,58 %, в то время как на традиционной - повышался (табл. 1). Однако в обеих группах больных он не достигал нормальных значений. При таком состоянии суб- и декомпенсации риск развития и прогрессирования осложнений остается высоким, о чем свидетельствуют наши наблюдения по динамике ангиопатий различной локализации.

Таблица 1

Уровень гликозилированного гемоглобина в крови больных при многоцветной и традиционной инсулинотерапии в разные годы наблюдений, %

	Режим инсулинотерапии	1991-93 гг.	1998-99 гг.	
<i>Примечание:</i> — $P < 0,01$ <i>многоцветной</i>	Многоцветный	10,0 ± 0,04	8,4 ± 0,04	<i>по сравнению с инсулинотерапией.</i>
	Традиционный	8,7 - 0,06*	9,2 ± 0,05*	

Главные причины отсутствия эффекта от интенсивной инсулинотерапии обусловлены невозможностью обеспечить больных средствами контроля, недостатками в системе обучения (мотивация) и в обеспечении инсулином [9]. Тем не менее, наш многолетний опыт применения различных схем введения инсулина свидетельствует о преимуществе многоцветной инсулинотерапии как в плане достижения стойкой компенсации, так и в предупреждении развития и прогрессирования ангиопатий [2].

В лечении сахарного диабета II типа основным камнем преткновения является вторичная сульфамидорезистентность, которая развивается через 8-12 лет у большинства больных и ведет к декомпенсации. Последняя, в свою очередь, является благодатной почвой для прогрессирования ангионейропатий. По данным ряда многоцентровых исследований [26], компенсация у таких больных достигается своевременным назначением

сульфаниламидов III генерации, инсулина, бигуанидов и ингибиторов α -глюкозидаз. Подобная комплексная терапия получила название интенсивной терапии сахарного диабета II типа. Было показано, что такая тактика является действенной мерой как достижения стойкой компенсации, так и предупреждения развития и прогрессирования хронических осложнений. В проспективных исследованиях диабета в Великобритании [26] использованы такие критерии компенсации сахарного диабета II типа, как нормогликемия, уровень гликозилированного гемоглобина (до 7 %), нормолипидемия, нормализация массы тела и артериального давления. Многолетний опыт нашей клиники также свидетельствует о преимуществе комплексной терапии больных сахарным диабетом с сульфамидорезистентностью, необходимости своевременного добавления к сульфаниламидам инсулина, метформина, акарбозы.

Одним из путей предупреждения развития вторичной сульфамидорезистентности является применение гипогликемизирующих пероральных средств нового поколения. В нашей клинике с успехом апробированы новонорм (репаглинид), амарил (глимепирид) и акарбоза (глюкобай).

В отличие от сульфаниламидов новонорм имитирует физиологический характер секреции инсулина. В связи с быстрым началом и коротким периодом действия он приводит к быстрой компенсации, регулируя как пре-, так и постпрандиальную гипергликемию. Подтверждением положительной динамики является нормализация уровня гликозилированного гемоглобина под влиянием новонорма. В результате двухмесячного лечения 30 больных его уровень снизился с $(7,8 \pm 0,4) \%$ до $(5,9 \pm 0,2) \%$ ($P < 0,001$).

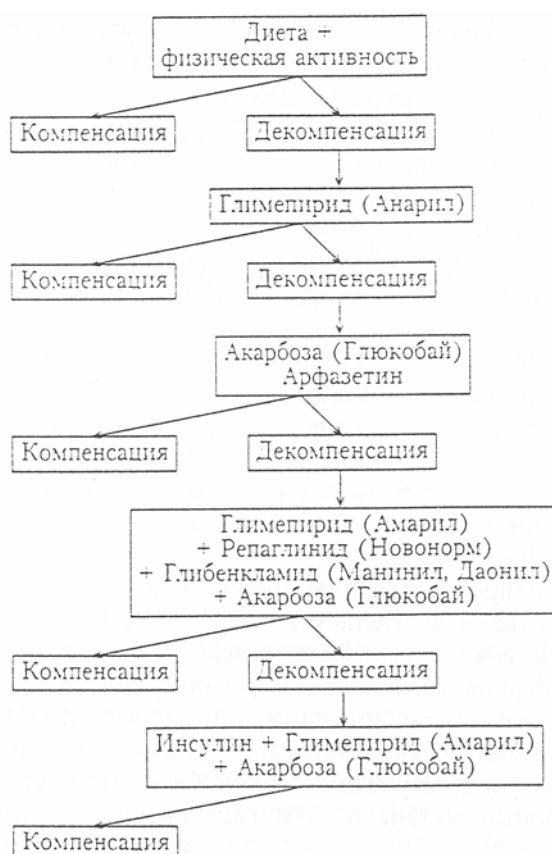
Исследование базальных уровней С-пептида и ПРИ продемонстрировало протекторное действие новонорма на секрецию инсулина: при повышенном исходном уровне он снижался, в то время как у лиц с нормальным или низким содержанием инсулина динамики не наблюдалось. Так, у больных с повышенным исходным уровнем ПРИ наблюдалось его снижение до нормы: с $(64,7 \pm 18,8)$ мЕд/л до $(17,1 \pm 0,9)$ мЕд/л ($P < 0,05$) [S].

Амарил как производный сульфаниламидов III генерации также имеет отличительные особенности. Более выраженное по сравнению с глибенкламидом внепанкреатическое действие амарила, а также его более короткий период связывания с рецепторами бета-клеток, запускающий механизм экзоцитоза инсулина, позволяет предупредить развитие сульфамидорезистентности. Кроме того, вследствие селективного воздействия на рецепторы сульфаниламидов бета-клеток он меньше угнетает кардиопротекторный механизм, чем глибенкламид и гликлазид, снижая риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Перечисленные особенности препарата подтверждены нашими наблюдениями [5].

Основной механизм действия акарбозы сводится к снижению ферментативного расщепления углеводов в кишечнике, в итоге - к замедлению всасывания глюкозы [19]. Наш опыт применения акарбозы у 107 больных сахарным диабетом II типа показал высокую эффективность препарата [16]. Месячное применение акарбозы в виде монотерапии или в сочетании с глибенкламидом привело к снижению постпрандиальной гликемии с $(11,1 \pm 0,8)$ ммоль/л до $(8,4 \pm 0,7)$ ммоль/л ($P < 0,05$). Через 3-4 мес лечения акарбозой наблюдалось снижение уровня HbA1c с $(9,2 \pm 0,5) \%$ до $(7,7 - 0,4) \%$ ($P < 0,05$).

Отмечено также снижение гиперлипидемии и гипертриглицеридемии. В сочетании с действием акарбозы на постпрандиальную гипергликемию этот эффект объясняет возможность уменьшения прогрессирования атеросклероза при ее применении у больных диабетом [24].

Рис. 1. Тактика лечения больных сахарным диабетом II типа



Если нормогликемия не достигается, добавляются сульфаниламидные препараты, начиная с III генерации - глимепирид или новонорм (репаглинид). Для лиц с избыточной массой тела рекомендуются метформин и сиофор. Подобное сочетание позволяет снизить темпы развития сульфамидорезистентности и уменьшить риск прогрессирования атеросклероза. В случаях недостаточности этих мер для достижения компенсации рекомендуется инсулинотерапия [4, 16].

Особое внимание нами уделено терапевтическим аспектам диабетических ангио- и нейропатий. Обусловлено это тем, что именно макро- и микроангиопатии являются наиболее частой причиной инвалидизации и летальности больных. Другим не менее важным обстоятельством служит многолетний опыт клиники института по изучению патогенеза и лечению этих хронических осложнений диабета, определяющих прогноз заболевания [1].

Приведем некоторые примеры. Диабетическая нефропатия (ДН) - одно из тяжелых инвалидизирующих осложнений при сахарном диабете I типа. Около 40 % больных, заболевших в детстве, погибает от почечной недостаточности, не достигая 30-40-летнего возраста [1].

Изучение патогенеза ранних стадий нефропатии показало участие аутоиммунных механизмов в развитии и прогрессировании данного осложнения. Выявлены изменения гуморального иммунитета - нарушения продукции иммуноглобулинов различных классов и нарастание титра аутоантител к базальной мембране клубочков по мере прогрессирования нефропатии.

Реальный путь профилактики ДН - это ранняя диагностика, до появления клинических симптомов, в том числе микроальбуминурии. При динамической реносцинтиграфии выявлены нарушения фильтрационно-эксcretорной функции почек в доклинической стадии.

Учитывая патогенетическую роль в развитии поражения почек ренин-ангиотензиновой и простагландиновой систем, что показано нами ранее, были разработаны и предложены функциональные пробы с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) - каптоприлом и с ингибитором синтеза простагландинов - индометацином. Изменение минутного объема клубочковой фильтрации происходит на ранней стадии ДН. В зависимости от характера ответа на каптоприл мы получили обоснование к назначению ингибиторов АПФ с целью профилактики прогрессирования ДН. Разнонаправленные реакции парциальных функций почек и гемодинамики в ответ на введение индометацина также наблюдаются до появления микроальбуминурии. Проба с индометацином, помимо ранней диагностики ДН, позволяет выявить индивидуальные реакции больных и рекомендовать этот препарат для лечения ее доклинических стадий.

Таким образом, разработанные и внедренные нами пробы с каптоприлом и индометацином могут быть использованы как диагностический критерий, так и для назначения дифференцированной терапии в зависимости от стадии нефропатии [15].

Ранняя диагностика нефропатии - реальный путь эффективной терапии, предупреждающей прогрессирование процесса. Подтверждением эффективности ранней патогенетической терапии является наш опыт длительного назначения (месяцы и годы) ингибиторов АПФ на начальной стадии микроальбуминурии. Тем самым удавалось не только стабилизировать процесс, но и повернуть его вспять у ряда больных.

С появления классической триады развитой нефропатии (протеинурия, гипертония, отеки) до фатальной стадии проходит 5-7 лет. А с присоединением хронической почечной недостаточности - 2-3 года. Эта стадия характеризуется тяжелой, токсической анемией, трудно поддающейся лечению.

В последние годы помимо традиционных препаратов железа мы применяем эритропоэтин (эпрекс). Не менее эффективным оказался метод трансплантации криоконсервированных гемопоэтических клеток эмбриональной печени человека, впервые примененный нами для лечения 46 больных сахарным диабетом. У 11 из них была диабетическая нефропатия III степени и хроническая почечная недостаточность с токсической анемией различной степени выраженности. У всех больных после лечения наблюдалось достоверное повышение уровня эритроцитов и гемоглобина (рис. 2).

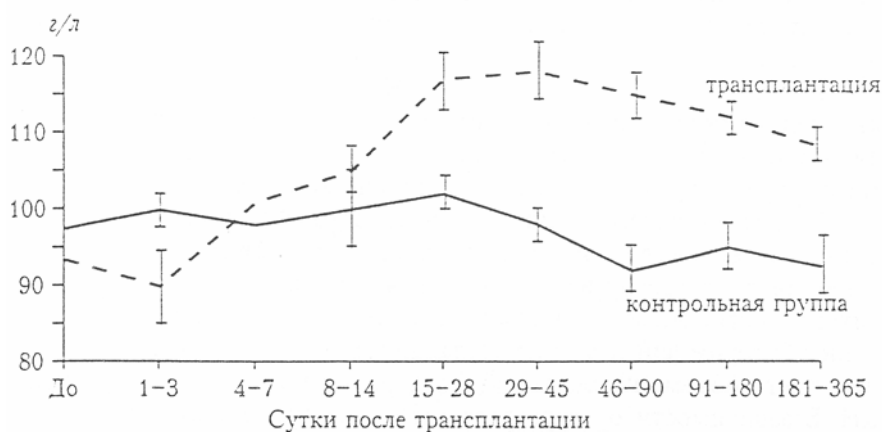


Рис. 2. Уровень гемоглобина в периферической крови больных диабетической нефропатией III ст. и хронической почечной недостаточностью I ст. в разные сроки после трансплантации гемопоэтических клеток эмбриональной печени.

Учитывая положительную динамику гуморального и клеточного иммунитета у этих пациентов, мы применили данный метод для лечения больных с впервые выявленным сахарным диабетом I типа. Обоснованием к этому является аутоиммунный генез данного заболевания. Действительно, у всех больных параллельно с положительными иммунологическими сдвигами наблюдался пшогликемический эффект с достоверным снижением дозы инсулина. У части больных достигнута ремиссия заболевания, длившаяся до 14 мес [23].

Не менее тяжелым осложнением является ишемическая болезнь сердца, которая наблюдается у больных сахарным диабетом в 2-3 раза чаще, чем в общей популяции, и служит причиной смерти в 35 % случаев по сравнению с 6 % у лиц без диабета в возрасте 30-55 лет.

С целью выявления особенностей атеросклеротического поражения коронарных сосудов, изучения выраженности и распространенности коллатерального кровотока 127 больным была проведена селективная коронароангиография (29 больным сахарным диабетом, 98 - без сахарного диабета). На основании проведенных исследований выявлен ряд особенностей атеросклеротического поражения венечных сосудов у больных сахарным диабетом. Установлено, что у них одновременно поражаются несколько коронарных артерий (поражение трех и более коронарных артерий отмечено у 66,7 % больных диабетом). Характерной особенностью коронарного атеросклероза у лиц, страдающих сахарным диабетом, является наличие множественных стенозов, расположенных в одной артерии. Сужения коронарных сосудов разной степени выявлялись значительно чаще в группе больных сахарным диабетом: $3,3 \pm 1,5$ (от 2 до 7 у одного больного) по сравнению с аналогичным показателем у больных ИБС без диабета - 1,9 - 0,8 ($P < 0,001$) [22].

С помощью селективной коронарографии можно прижизненно выявить и исследовать коронарную коллатеральную циркуляцию у больных с атеросклеротическим поражением сосудов сердца. Ангиографически определяемый коллатеральный кровоток, по нашим данным, наблюдался лишь у 10,3 % больных сахарным диабетом, тогда как в среднем в группе ИБС без диабета этот показатель был равен 41,5 % ($P < 0,05$). Отсутствие или низкая выраженность коллатерального кровотока у больных сахарным диабетом обусловлены сочетанием характерного для диабета ускоренного развития атеросклероза и специфической диабетической микроангиопатии.

В настоящее время в литературе активно обсуждается вопрос о необходимости назначения гиполипидемических препаратов в качестве средств первичной и вторичной профилактики ИБС. С этой целью мы изучили влияние разных классов гиполипидемических препаратов на показатели липидного обмена и коагуляционные свойства крови у больных сахарным диабетом. Пациентам назначался микронизированный фенофибрат (препарат Липантил 200 М, фирма «Fournie» Франция) в дозе 200 мг в сут. Биохимические показатели определяли до начала терапии, в конце 1-го и через 3 мес лечения.

Эффективность фенофибрата обусловлена снижением синтеза жирных кислот, триглицеридов и секреции ЛПОНП, повышением их липолиза, увеличением рецепторного захвата ЛПНП. Как следует из наших данных, под влиянием лечения уровень общего холестерина снизился на 22 %, триглицеридов - на 40 %, ХС-ЛПНП - на 20,5 %, уровень ХС-ЛПВП увеличился на 10,5 % ($P < 0,05$). Обнаружена тенденция к снижению уровня фибриногена к концу 3-го месяца лечения. Это сопровождалось положительной динамикой в клинике ИБС [14].

Опасным осложнением диабета являются трофические язвы и гангрены нижних конечностей, приводящие к ампутации, которые у больных диабетом производятся в 15 раз чаще, чем в общей популяции. На основании наших исследований неврологических и сосудистых нарушений и данных литературы сделано заключение о смешанном (нейро-сосудистом) генезе трофических язв [18].

Разработанная в клинике комплексная терапия включает в себя стойкую компенсацию диабета, щадящую обработку раны, гипсовую иммобилизацию пораженной стопы, антибиотикотерапию. Внутривенное введение трентала, вазопростана и других вазодилаторов, нейротропные средства - альфа-липоевую кислоту (эспа-липон, берлптион), серусодержащие препараты. В последнее время в нашей клинике для лечения трофических язв у больных диабетом II типа с успехом применен препарат системной энзимотерапии "Вобензим". Нейро-ишемический характер трофических язв подтвержден исследованием неврологического статуса и с помощью аппарата Допплера. В результате лечения сроки заживления трофических язв сократились в 2,2 раза [7]. Всего комплексная терапия применена у 89 больных с хорошим эффектом, полное заживление язв достигнуто у 70 больных (79 %).

Из немедикаментозных методов положительный эффект (78 % больных) в лечении ангионейропатий ног получен при микроволновой резонансной терапии. Подобное комплексное лечение позволяет на многие годы отодвинуть ампутацию, а нередко избежать ее.

В последние годы в изучении патогенеза ангиопатий уделяется внимание участию внеклеточного матрикса в поражении базальных мембран сосудов. По нашим наблюдениям, в культуре фибробластов больных диабетом наблюдается дисбаланс в синтезе различных гликозаминогликанов (ГАГ) в виде повышения содержания гиалуроновой кислоты (повреждающий фактор) и снижения уровня гепарансульфата как протекторного фактора. Мы выявили также повышение общих ГАГ в крови и моче у больных с диабетическими артропатиями. Это стало основанием для применения селективного ингибитора циклооксигеназы - 2-мовалиса - у больных с артропатиями, что дало положительный эффект [13].

С целью выяснения участия вазоактивных веществ в патогенезе сосудистых поражений мы определяли уровень экскреции нитрита с мочой у диабетических крыс под влиянием добавления к пище белка и *L*-аргинина. Это позволило ответить на вопрос о биосинтезе эндотелпйзависимого сосудорасширяющего фактора - оксида азота. Добавление *L*-аргинина вело к более интенсивной экскреции нитрита. Сделанный на этом основании вывод об усилении продукции оксида азота при диабете дал основание предположить его участие в прогрессировании диабетических ангиопатий [11].

В литературе приводятся факты об участии эндотелина в развитии кардиоваскулярных диабетических поражений. Антагонисты и блокаторы рецепторов эндотелина (например, бозентан) оказывают протекторное влияние при диабетической нефропатии [20].

Использование методов компьютерной томографии, магнито-резонансного исследования и доплерографии позволило выявить особенности поражения сонных и церебральных артерий в виде преобладания ишемических

инсультов при диабете. Длительное применение церебральных спазмолитиков значительно улучшило течение энцефалопатии и предупреждало развитие инсультов [11].

Исследования роли внутриклеточного кальциевого гомеостаза при экспериментальном моделировании диабетических нейропатий открыли новые терапевтические пути воздействия на эти тяжелые осложнения. Выделялись сенсорные нейроны задних спинальных ганглиев и в них изучались кальциевые сигналы. Установлено, что у диабетических животных замедлялось восстановление кальциевого сигнала в малых нейронах, преимущественно сенсорных, и нарушалась аккумулирующая функция митохондрий. Результаты исследований побудили поставить эксперименты по выяснению влияния блокаторов кальциевых каналов на кальциевую сигнализацию в ноцицептивных нейронах. Показано угнетающее влияние нифедипина на вход кальция в эти нейроны у стрептозотоциновых животных [10]. Полученные данные служат обоснованием применения кальциевых блокаторов в терапии диабетических нейропатий. В нашей клинике накоплен положительный опыт включения в комплексную терапию больных с нейропатиями блокаторов кальциевых каналов.

К одним из тяжелых осложнений диабета относится кардиоваскулярная автономная нейропатия (ДКАН), которая поражает 17-25 % больных, приводя к быстрому нарушению трудоспособности и преждевременной смертности. Для выявления ДКАН нами изучались как клиническая симптоматика, так и показатели энергетического спектрального анализа сердечного ритма. В терапии ДКАН в последнее время нами использован эспа-липон (альфалиповая кислота), действие которого связывают с положительным влиянием на свободнорадикальный окислительный стресс, ведущий к нейро-сосудистым нарушениям. Изучалось влияние эспа-липона на течение ДКАН и на процессы неферментативного гликозилирования белков крови. Под нашим наблюдением находилось 47 больных диабетом I типа с выраженной симптоматикой полиневропатии и ДКАН. 26 из них принимали парентеральный курс лечения эспа-липона. У них, как и в контрольной группе (21 больной), в процессе лечения регистрировали скорость проведения импульса по нерву методом электронейромиографии, проводили спектральный анализ сердечного ритма, определяли содержание гликозилированных фруктозамин в крови. После проведенного курса, лечения у всех больных, наблюдалось улучшение клинической картины ДКАН, а также положительная динамика показателей спектрального анализа сердечного ритма (табл. 2). При этом концентрация фруктозамина в плазме крови снизилась с 412,3 мкмоль/л до 313,3 мкмоль/л.

Таблица 2

Спектральный анализ сердечного ритма у больных диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатией на фоне инсулинотерапии с препаратом эспа-липон, мс²

Группа	Общая спектральная мощность	Очень низкая компонента	Низкочастотная компонента
Здоровье	2190±257	760±100	390±50
Контрольная группа			
В начале наблюдения	48±8	31±6	3±1
Через 20 сут	46±9	27±6	3±1
Основная группа			
До лечения	40±7	24±5	3±0.5
Через 20 сут приема эспа-липона	109±18*	72±14*	8±2*

Примечание: * - $P < 0.01$ по сравнению с показателями до лечения.

Важной проблемой в клинике сахарного диабета является изучение влияния радиации на развитие метаболических и сосудистых нарушений. Мы проанализировали истории болезни больных за 10 лет до и после аварии на ЧАЭС, обращая особое внимание на проживавших в 30-километровой (км) зоне. Оказалось, что частота и тяжесть таких осложнений, как нейропатия и ретинопатия, выше у больных, подвергшихся воздействию радиации.

Не ограничиваясь анализом историй болезней, учитывая случайный характер выборки, мы исследовали показатели клеточного и гуморального иммунитета и антиоксидантный статус у 2 групп больных: в I группе - не подвергшихся действию факторов 30-км зоны и во II группе, близкой по возрасту и другим клиническим параметрам, но которые длительно (с 1986 по 1994 гг.) работали в 30-км зоне и получили суммарную дозу 10-100 сГр.

Полученные данные свидетельствуют о том, что у больных II группы снижен клеточный и гуморальный иммунитет, более выражены процессы аутоагрессии (по показателям комплемента, С3-фрагмента комплемента и ауторозеткообразования), перекисного окисления липидов (по активности супероксиддисмутазы и каталазы) и снижена активность антиоксидантной системы. С целью лечебного воздействия мы изучали влияние берлитиона на показатели антиоксидантной системы и концентрацию инсулина в крови участников ликвидации последствий аварии (ЛПА) на ЧАЭС. Под влиянием курсового лечения берлитионом имевшее место повышение концентрации инсулина в крови участников ЛПА достоверно снижалось, не отличаясь от таковой у здоровых людей. В то же время, не отмечено какого-либо влияния на показатели гликемии при проведении ГТТ, которые были и оставались в границах нормальных колебаний [28]. Лечение берлитионом оказывало нормализующее влияние на показатели антиоксидантного статуса. Наблюдалось повышение исходно сниженных значений супероксиддисмутазы и восстановленного глутатиона у

больных участников ЛПА почти до нормальных цифр (рис. 3). Таким образом, берлитион оказывал радиопротекторное действие.

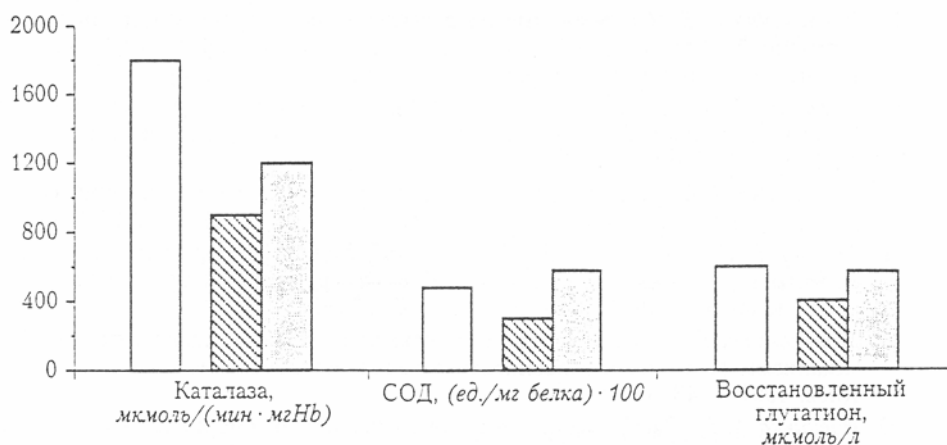


Рис. 3. Изменения антиоксидантного статуса у больных диабетом участников ЛПА под влиянием курсового лечения берлитионом: светлые столбики - здоровые лица, заштрихованные - участники ЛПА до лечения, темные столбики - после лечения.

Итак, интенсивная терапия I и II типа сахарного диабета - реальный путь профилактики развития и прогрессирования макромикроангиопатий и нейропатий. Разработаны и внедрены новые методы ранней диагностики и лечения ангионейропатий. Изучение патогенеза этих осложнений в эксперименте и клинике послужило обоснованием к применению эффективных медикаментозных и немедикаментозных методов лечения.

Литература

1. Ефимов А. С. Диабетические ангиопатии. - М: Медицина, 1989. - 288 с.
2. Ефимов А. С., Скробонская Н. А. Клиническая диабетология. - Киев: Здоров'я, 1998. - 320 с.
3. Ефимов А. С., Ткач С. Н. Вплив альфа-ліпосвої кислоти на перебіг діабетичної нейропатії та процеси глікозилювання білків крози хворих на цукровий діабет I типу // *Ендокринологія*. - 2000. - 5, № 1. - С. 47-53.
4. Ефимов А. С., Ткач С. Н. Сахароснижающе пероральные препараты и их применение. Киев: Здоров'я, 1997. 108 с.
5. Ефимов А. С., Ткач С. Н. Современная тактика пероральной сахароснижающей терапии сахарного диабета II типа // *Ендокринологія*. - 1999. - 4. N° 2. - С. 177-184.
6. Ефимов Д. А. Исследование механизма действия МРТ у больных с диабетическими ангионейропатиями // *Физика живого*. - 1999. - 7, № 2. - С. 66-69.
7. Землянская С. В. Современные представления об этиопатогенезе синдрома диабетической стопы // *Пробл. екологічної та медичної генетики і клінічної імунології*. - Київ-Луганськ-Харків: МОЗ України, 1998. - вiт. 5. - С. 158-163.
8. Карабин П. Л., Сакало О. А. Гіпоглікемізуючий ефект препарату новонорм у хворих на цукровий діабет II типу // *Лікування та діагностика*. - 1999. - № 2-3. - С. 78-81.
9. Касаткина Э. П., Сичинаева И. Т. Профилактика поздних осложнений сахарного диабета у детей и подростков // *Сахарный диабет*. - 1999. - № 17. - С. 19-22.
10. Костюк Е. П., Шмыголь А. В. Влияние инсулина и нимодипина на кальциевые сигналы в сенсорных нейронах мышей с экспериментальным диабетом // *Нейрофизиология*. - 1995. - 27, № 5-6. - С. 270-342.
11. Маньковский Б. Н. Ишемический инсульт при сахарном диабете: факторы риска, механизмы развития и особенности течения: Автореф. дис. ... д-ра мед.наук. - Киев, 1997. - 43 с.
12. Новицька А. В. Застосування гемопоетичних клітин ембріональної печінки людини в лікуванні анемічного синдрому у хворих на цукровий діабет, ускладнений діабетичним гломерулосклерозом, хронічною нирковою недостатністю // *Укр. наук.-мед. молод, журн*. - 1999. - № 12. - С. 36-40.
13. Орленко В. Л. Вплив селективного інгібітора циклооксигенази (ЦОГ-2) мова лісу на перебіг діабетичних артропатій // *Ендокринологія*. - 2000. - 5, № 1. - С. 118-122.
14. Соколова Л. К. Микронизированный фенофибрат в лечении дислипидемий при сахарном диабете // *Ендокринологія*. - 1999. - 4, № 2. - С. 286.
15. Таджієва Д. Ч., Тронько М. Л., Славное В. Н., Єфшое А. С. Динамічна реносштіграфія та радіонуклідна ангиографія нирок з каптопрілом в динаміці доклінічних форм діабетичної нефропатії // *Укр. радіол, журн*. - 1999. - 7, № 3. - С. 254-258.
16. Тронько Н. Д., Ефимов А. С., Ткач С. Н. Гликомодуляция акарбозой — новое лечение больных сахарным диабетом. - Киев: Здоров'я, 1998. - 72 с.
17. DCCT Research Group. The effect; of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // *New Engl. J. Med*. - 1993. - 329. - P. 977-986.
18. Edmonds M., Bolton A. Report of the diabetic foot and amputation group // *Diabetic Medicine*. - 1996. - 13. suppl. 4. - P. 27-43.

19. Haza T., Nakamura J., Koh N. An importance of carbohydrate ingestion for the expression of the effect of α -glucosidase inhibitor in NJDDM // Diabetologia. - 1996. - 19, X^o 6. - P. 642-647.
20. Hopmer R. J. Gopalakrishnan. Endothelin: emerging role in diabetic vascular complications // Diabetologia, - 1999. - 42, X^o 12. - P. 1383-1394.
21. Moses R. A. Multicentre, randomized double-blind study of repaglinide in combination with metformin as compared to metformin or repaglinide given as monotherapy for the treatment of type 2 diabetic patients 1996; Novo Nordisk study AGEE/DCD/053/AU56, data on file.
22. Nesto R. W. New insights in diabetes and coronary artery disease // Atherosclerosis XI / Eds: B. Jacotot, D. Mathe, J.-C. Fruchart. - Singapore: Elsevier Sci.. 1998. - P. 239-247.
23. Smikodub A. I., Novitskaya A. V., Efimov A. S. Experience in treatment of patients suffering from diabetes mellitus with the use of fetal cell suspensions // Cell Transplantation. - 1999. - 8, Xa 2. - P. 200.
24. Turk Z. Advanced glycation toxicity and complications // Diabetologia Croatica. - 1997- 26, Xэ 1. - P. 11-26.
25. Turner R. C., Millus H., Neil H. A. et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS:23) // Brit. Med. J. - 1998. - 316. - P. 823-828
26. UK Prospective Diabetes Study 16. Overview of 6-years therapy of type 2 diabetes: a progressive disease // Diab. - 1995. - 44. - P. 1249-1253.*"
27. Yevdokimova N. Y., Efimov A. S. High glucose modulates insulin responsiveness of carbohydrate metabolism and glucosaminoglycan synthesis in human cultured dermal fibroblasts // Diabetologia Croatica. - 1997. - 26, Xэ 1. - P. 26-29.
28. Zuyeva N. A., Efimov A. S. Structural properties of leucocyte membranes and phagocytic activity of neutrophils in diabetic patients and non-diabetic liquidators of the Chernobyl accident consequences // Diabetologia Croatica. - 1999. - 28, X^o 3. - P. 123-126.

A. C. Єфімов, Б. Н. Маньковський, О. П. Костюк, Н. А. Скробонська,
С. М. Ткач, П. М. Карабун, Н. А. Зуєва, Д. А. Єфімов,
Н. Ю. Євдокимова, Л. К. Соколова, В. Л. Орленко,
С. В. Землянська, Ю. В. Сахарова, А. В. Новицька

Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка АМН України, 04114 Київ

Наведено одержані в експерименті і клініці дані по обґрунтуванню та застосуванню сучасних -методів лікування цукрового діабету та його ускладнень. Проаналізовано результати інтенсивної інсулінотерапії при діабеті I типу і застосування нових пероральних препаратів при діабеті II типу. Оцінюються пріоритетні методи ранньої діагностики і лікування нефропатій. На підставі виявлених особливостей розвитку ішемічної хвороби серця при діабеті одержано позитивний ефект від застосування гіполіпідемічних засобів. Викладено досвід ефективного використання розробленої в клініці комплексної терапії діабетичної стопи і остеоартропатії. У результаті експериментального моделювання і клінічного дослідження діабетичних нейропатій з успіхом використані нейротропні засоби - блокатори кальцієвих каналів, похідні κ -ліпоевої кислоти - зспа-ліпон та берлітійон.

URGENT PROBLEMS OF TREATMENT OF DIABETES MELLITUS AND ITS COMPLICATIONS

A. S. Enmov, B. N. Mankovsky, E. P. Kostyuk, N. A. Skrobonskaya,
S. N. Tkach, P. M. Karabun, N. A. Zueva, D. A. Efimov,
N. Yu. Evdokimova, L. K. Sokolova, V. L. Orlenko,
S. V. Zemljanskaya, Yu. V. Sakharov, A. V. Novitskaya

V. P. Komissarenko Institute of Endocrinology
and Metabolism AMS Ukraine, 04114 Kviv

Presented are the experimental and clinical data about substantiation and application of modern methods of treatment of diabetes mellitus and its complications. Analysed are the results of intensive insulin therapy of type I diabetes and of usage of new oral preparations in type II diabetes. Priority methods for an early diagnosis and treatment of nephropathies are assessed. Based on revealed peculiarities of development of ischemic heart disease in diabetes there was a positive effect of using hypolipidemic drugs. Described is an experience of effective use of combined therapy (developed in the clinical department) of diabetic foot and osteoarthropathy. Experimental modelling and clinical investigations of diabetic neuropathies provided for a successful application of neurotropic means - blockers of Ca channels, derivatives of α -lipoic acid - zspa-lipon and berlitium.