

АННОТАЦИЯ
научного проекта
«РАЗРАБОТКА КРИТЕРИЕВ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ
НЕФРОПАТИИ, НОВЫХ МЕТОДОВ ЕЕ КОРРЕКЦИИ И ПРОФИЛАКТИКИ У
БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ I ТИПА»

**Соответствие проекта заявленной тематике
научной платформы «Эндокринология»**

Сахарный диабет на сегодняшний день остается центральной проблемой современной эндокринологии, проявляющейся прогрессирующим системным поражением сосудов – развитием диабетической микроангиопатии. Наиболее опасным проявлением последней является диабетическая нефропатия (ДН), приводящая к развитию хронической почечной недостаточности и стоящая на 1-м месте среди причин смертности у больных сахарным диабетом I типа, опережая сердечнососудистые осложнения.

Актуальность проблемы

Установлено, что при СД имеет место формирование эндотелиальной дисфункции (ЭД), характеризующейся повышением уровня вазоконстрикторов и прокоагулянтов. Это приводит к снижению эндотелийзависимой вазодилатации и увеличению адгезивности эндотелиальных клеток. При этом активируются процессы пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки (Александров А.А. и др., 2011).

Процессы вазоконстрикции и тромбообразования сопровождаются нарушением гемодинамики и, как следствие, приводят к гипоксическому повреждению тканей, а в дальнейшем – к развитию некрозов и фибротическим изменениям. Постепенное прогрессирование заболевания сопровождается стойкими изменениями сосудистой стенки, нарастанием внутриорганных гемодинамических сдвигов, что в конечном итоге приводит к формированию патологии почек (Дедов И.И., Шестакова М.В., 2006). Подобный процесс ряд авторов (Великов В.К., Долгов В.В., Старостина Е.Г. и др.) отождествляют хроническому синдрому диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС).

Развитие при СД гемокоагуляционных и реологических нарушений, сопровождающихся эндотелиальной дисфункцией, не вызывает сомнений. Однако неизвестно, что является первичным: поражение эндотелия или нарушение функции тромбоцитов. Кроме того, отсутствуют сведения, характеризующие взаимосвязь нарушений сосудистого и тромбоцитарного звеньев гемостаза с течением заболевания, наличием и стадией ДН. Для того чтобы разорвать по-

рочный круг и остановить процесс поражения сосудов у больных СД I типа нужно ответить эти вопросы.

Несмотря на современные достижения диабетологии, диагностика ранней стадии поражения почек у больных СД I типа по-прежнему достаточно сложна. Определить структурные изменения сосудистой стенки на ранних стадиях их развития затруднительно. Общепринятым маркером ДН является альбуминурия, однако она свидетельствует уже о повреждении нефронов. Поэтому целесообразно выявление начальных изменений сосудистой стенки еще до появления альбуминурии, чтобы своевременно воздействуя на ключевые звенья патогенеза (процессы тромбообразования и эндотелиальной дисфункции), замедлить развитие ДН.

Перспективным направлением в ранней диагностике ДН может стать изучение процессов тромбообразования и формирование патологии сосудистой стенки у больных на начальных стадиях развития СД I типа. Из инструментальных методов исследования остается актуальной капилляроскопия с определением линейной и объемной скорости кровотока. Для наиболее ранней диагностики сосудистой патологии эти методы целесообразно проводить в сочетании с оксигенометрией и функциональными пробами, указывающими как на морфологические, так и функциональные нарушения микроциркуляторного русла. Это может быть использовано также для оценки эффективности лечения.

Современные препараты (иАПФ, БРА, АКК), используемые для лечения ДН, рекомендованы уже на стадии альбуминурии, существенно не влияют на риск микротромбообразования. Для этого необходимо использовать антиагреганты, которые в свою очередь не обладают ангиопротекторными свойствами и имеют ряд побочных эффектов, в связи с чем ограничено применяются для профилактики и лечения микроангиопатий (в т.ч. ДН).

В настоящее время появился препарат сулодексид, который нормализует показатели тромбоцитарного и сосудистого гемостаза (обладая антитромботическим, фибринолитическим и антикоагулянтными свойствами) и рекомендован к лечению диабетических микроангиопатий. Однако курс лечения этим препаратом имеет высокую стоимость и поэтому далеко не часто используется в повседневной клинической практике.

На фармацевтическом рынке в настоящее время появляются препараты отечественного производства, имеющие фибринолитические, антиагрегантные, ангиопротекторные свойства. Примером может служить препарат эмоксипин, успешно применяющийся для лечения сердечнососудистых заболеваний у пациентов кардиологического профиля. При этом стоимость курса лечения дан-

ным препаратом значительно ниже. В своем исследовании мы хотим доказать целесообразность применения эмоксипина для профилактики микроангиопатий (в т.ч. ДН) и лечения их на ранних этапах. Будет проведено сравнение отечественного препарата эмоксипин с сулодексидом в отношении ангио- и нефропротекции.

Цель и задачи исследования

Цель настоящего исследования: разработать критерии ранней диагностики диабетической нефропатии путем изучения сосудистого и тромбоцитарного гемостаза, а также предложить новые методы лечения и профилактики поражения почек у больных сахарным диабетом I типа.

Научный коллектив

1. Крутиков Евгений Сергеевич – научный руководитель, д.м.н., проф., зав. каф. пропедевтики внутренней медицины.
2. Цветков Владимир Александрович – к.м.н., асс. каф. пропедевтики внутренней медицины.
3. Житова Виктория Андреевна – аспирант каф. пропедевтики внутренней медицины.

Финансовая модель

I. Финансовая модель проекта на 2015 год

№	Наименование	Софинансирование из др. источников, руб.	Период 2015 года				Запрашиваемая сумма, руб.
			I кварт., руб.	II кварт., руб.	III кварт., руб.	IV кварт., руб.	
1.	Оборудование:						
	Коагулометр полуавтоматический	-	300000	-	-	-	300000
	Капилляроскоп с функцией определения скорости кровотока	-	1800000	-	-	-	1800000
2.	Реактивы:						
	Гемокоагуляция	-	13000	5000	3000	3000	24000
	VE-кадгерин	-	36000	-	-	-	36000
	Тромбоксан В2	-	40000	-	-	-	40000
3.	Лекарственные препараты	40000	15000	15000	15000	15000	60000
4.	Сотрудничество с другими учреждениями	-	7000	7000	7000	7000	28000
5.	Заработная плата	-	75000	75000	75000	75000	300000
6.	Командировочные и транспортные расходы	-	-	-	10000	10000	20000
7.	Публикации	-	-	1000	3000	7000	11000

8.	Рассылка и связь	-	-	500	500	500	1500
	Итого:	40000	2286000	103500	113500	117500	2620500

II. Финансовая модель проекта на 2016 год

№	Наименование	Софинансирование из др. источников, руб.	Период 2016 года				Запрашиваемая сумма, руб.
			I кварт., руб.	II кварт., руб.	III кварт., руб.	IV кварт., руб.	
1.	Реактивы:						
	Гемокоагуляция	-	16000	-	5000	-	21000
	VE-кадгерин	-	36000	-	-	-	36000
	Тромбоксан В2	-	40000	-	-	-	40000
2.	Сотрудничество с другими учреждениями	-	-	7000	-	5000	12000
3.	Заработная плата	-	75000	75000	75000	75000	300000
4.	Командировочные и транспортные расходы	-	20000	10000	25000	10000	65000
5.	Публикации	-	2000	4000	2000	6000	14000
6.	Рассылка и связь	-	-	500	500	500	1500
	Итого:		189000	96500	107500	96500	489500

Общая стоимость проекта составляет 3110000 руб.

Конкурентные преимущества проекта

Известно, что при СД имеют место изменения сосудистой стенки и коагуляционных свойств крови. Однако до сих пор не было предложено единой теории развития диабетической микроангиопатии и ДН, учитывающей подобные изменения. Отдельные авторы указывают на первичное повышение агрегационной активности форменных элементов крови у больных СД, другие – на дисфункцию эндотелия как ключевое звено в развитии микроангиопатии.

Наиболее ранним маркером ДН является альбуминурия, которая развивается при поражении клубочков. Более ранних маркеров, применяемых в клинической практике, в настоящее время нет. В этой связи возникает актуальность проводимого исследования.

До сегодняшнего дня единственным лекарственным средством, применяющимся для лечения нефро- и ангиопатии, был препарат зарубежного производства сулодексид. Мы же решили применить отечественный препарат эмоксипин для решения этих задач и сравнить его эффект с сулодексидом.

Инновационность

В исследовании впервые будет изучена взаимосвязь эндотелиальной дисфункции, изменений тромбоцитарного звена гемостаза и реологических на-

рушений с выраженностью ДН, а также с характером течения СД I типа. Полученные в результате исследования данные дополняют концепцию развития ДН.

Будет проведено изучение адгезивных свойств эндотелиоцитов с помощью определения содержания молекулы межклеточной адгезии VE-кадгерина в периферической крови и агрегационных свойств тромбоцитов – с помощью тромбосана В2, а также их взаимосвязь с гемокоагуляционными нарушениями на ранней стадии поражения почек у больных СД I типа.

На основе сопоставления изменений функционального состояния тромбоцитов, эндотелия сосудов с изучением показателей реологии капиллярной крови будут разработаны способы ранней диагностики доклинического поражения почек для своевременного начала лечения. Предложенный способ диагностики будет внедрен в повседневную клиническую практику.

Кроме того, впервые у больных с СД I типа будет оценена клиническая эффективность отечественного препарата эмоксипина, используемого для коррекции нарушений сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. Планируется предложить эмоксипин для лечения и профилактики ДН. При этом будет проведен сравнительный анализ эффективности препаратов эмоксипин и сулодексид в отношении как ангио-, так и нефропротекции у больных СД I типа.

Информация о профильных публикациях

1. Крутиков Е.С., Полищук Т.Ф., Цветков В.А. Современный взгляд на концепцию развития и диагностику нефропатии у больных сахарным диабетом // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. - 2012. - Т.2. - № 3-4 (7-8). - С. 23-29.
2. Крутиков Е.С., Цветков В.А., Лопатина С.И., Дунаева Д.Д. Диабетическая нефропатия // Методические рекомендации. - Симферополь. - 2013. - 27с. Утверждена МОЗ Крыма 17.01.2013 г.
3. Крутиков Е.С., Цветков В.А., Полищук Т.Ф., Польская Л.В., Шахназаров А.А. Современные подходы к ведению больных с диабетической нефропатией // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. - 2013. - Т.8. - № 1. - С. 11-16.
4. Крутиков С.Н., Постникова О.Н., Глушко А.С., Цветков В.А., Логадырь Т.А., Криворутченко Ю.П. Бактериemia и бактерицидная активность сыворотки крови у больных сахарным диабетом. - Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. - Т. 2. - № 1-2 (5-6). - 2012. - С. 67-70.
5. Житова В.А., Чернуха С.Н. Использование капилляроскопии для диагностики нарушений периферического кровообращения // Актуальні проблеми сучасної медицини: вісник Української медичної стоматологічної академії. - Полтава, 2013. - Т. 13, Вып. 4 (44). - С. 231–235.

6. Крутиков Е.С., Житова В.А., Крутиков М.С. Изменение показателей капилляроскопии у больных сахарным диабетом I типа при развитии хронических осложнений // Международный эндокринологический журнал. – Донецк. - 2014. - №2 (58). – С. 40-44.
7. Цветков В.А., Глушко А.С. Влияние блокаторов кальциевых каналов на систему гемостаза у больных сахарным диабетом 2-го типа // Материалы конференции студентов и молодых ученых Киргизско-Славянского университета: 17 мая 2013 г.: тезисы докл. - Бишкек. - 2013. - С. 86.
8. Житова В.А., Цветков В. А. Изменение показателей капилляроскопии в зависимости от длительности и компенсации сахарного диабета I типа // Международная практическая конференция студентов и молодых ученых «Актуальні питання сучасної медицини» (сборник тезисов конференции). - Харьков. - 2014. - С. 26-27.
9. Житова В.А. Взаимосвязь показателей капилляроскопии и оксигенометрии у больных сахарным диабетом I типа // XVII Всероссийская медико-биологическая конференция молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье» (сборник тезисов конференции). - СПб. - 2014. - С. 158-159.
10. Житова В.А. Состояние капилляров у детей с сахарным диабетом I типа при развитии кетоацидоза // Материалы 86-й международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Теоретические и практические аспекты современной медицины». - Симферополь, 2014. - С. 162.
11. Житова В.А. Сравнительная оценка состояния капилляров верхних и нижних конечностей при сахарном диабете I типа // Материалы 86-й международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Теоретические и практические аспекты современной медицины». - Симферополь. - 2014. - С. 171-172.
12. Житова В.А., Чернуха С.Н. Температурная проба в диагностике нарушений микроциркуляции у больных сахарным диабетом I типа // Сборник трудов XV-ой научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Молодежь и медицинская наука в XXI веке». - Киров. - 2014. - С. 194.

Информация о соисполнителях

Для проведения клинических исследований ОАО «Биосинтез» (Россия) согласились безвозмездно предоставить нам препарат эмоксипин «Кардиоксипин» в необходимом количестве.