

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
імені П. Л. ШУПИКА**

СКРИПКО ЛЕСЯ АНАТОЛІВНА

УДК: 616.379 – 008.64+616.833+615.37

**ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ПОЛІНЕВРОПАТІЇ У ХВОРИХ НА
ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ НА БАЗІ КОМПЛЕКСНОГО
НЕЙРОІМУННОГО ПІДХОДУ**

14. 01. 15 – нервові хвороби

**Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук**

Київ – 2017

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
ГРИБ ВІКТОРІЯ АНАТОЛІЇВНА,
ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», МОЗ України,
завідувач кафедри неврології та нейрохірургії

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
СВИРІДОВА НАТАЛЯ КОСТЯНТИНІВНА,
Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, МОЗ України,
завідувач кафедри неврології і рефлексотерапії

доктор медичних наук, професор
ПАШКОВСЬКИЙ ВАЛЕРІЙ МЕЛЕТІЙОВИЧ,
ВДВНЗ України «Буковинський державний медичний університет», МОЗ України,
завідувач кафедри нервових хвороб, психіатрії та медичної психології

Захист відбудеться « 19 » травня 2017 р. об ___ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.01 при Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

Із дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

Автореферат розісланий « 15 » квітня 2017 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 26.613.01
к.мед. н., доцент



Клименко О. В.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Діабетична поліневропатія (ДПН) є одним із найпоширеніших, тяжких ускладнень цукрового діабету (ЦД) та вважається однією з важливих медико-соціальних проблем сучасної неврології, що обумовлено її значною часткою в структурі захворюваності, інвалідності та смертності населення (Tesfaye S.P., 2010; IDF Diabetes Atlas, 6th edition, 2013; Головченко Ю.І., 2014). Не дивлячись на визначений на сьогоднішній день патогенез і лікування ДПН у хворих на ЦД 2 типу, що окреслені чіткими настановами (Наказ МОЗ України № 1118, від 21.12.2012; Clinical Guidelines Task Force, IDF, 2012; Standards of medical care in diabetes. American Diabetes Association, 2013), поширеність ДПН в середньому становить 60–70%, а нетравматичні ампутації нижніх кінцівок, що пов'язані із синдромом діабетичної стопи, проводяться у 40–70% випадків (Ляховський В.І., 2011; Герасимчук П.О., 2012; Маньковський Б.Н., 2014). Тому пошук інших патогенетичних ланок розвитку та прогресування ДПН, шляхів їх профілактики та адекватного патогенетичного лікування має не тільки медичні, а й економічні аспекти. У багатьох пацієнтів з ЦД 2 типу невропатія продовжує прогресувати, не дивлячись на належний глікемічний контроль та виключення факторів ризику (Зозуля І.С., 2011; Boulton A. K., 2013; Папанас Н.А., 2015; Свиридова Н.К., 2015). На сьогодні відомо, що ураження нервової системи при ЦД є результатом взаємодії метаболічних, судинних, дизімунних і генетичних чинників (Головченко Ю.І., 2014; Коваленко О.Є., 2014; Пашковська Н.В., 2014).

Гіперглікемія, гіперліпідемія, інсулінорезистентність і адаптивна гіперінсулінемія впливають на функціональний стан імунної системи, сприяють розвитку метаболічної імунодепресії, формується стійке імунологічне порушення (Seissler J.K., 2010; Тихонова Т.М., 2011; Ткаченко О.В., 2014). Оксидативний стрес є одним із ведучих чинників розвитку та прогресування ДПН внаслідок інтенсифікації перекисного окиснення ліпідів та окисної модифікації білків, а змінені ліпіди та білки в свою чергу також можуть бути джерелом аутоімуноагресії (Скрипник Н.В., 2012; Пашковська Н.В., 2014; Vabizhayev M.A., 2015). Хронічне запалення, асоційоване з ожирінням, збільшення числа Т-клітинних популяцій, що відображає аутоімунний процес, ураження панкреатичних островців, підвищення концентрації розчинних медіаторів апоптозу β-клітин відображають наявність клітинно-опосередкованого аутоімунного процесу при ЦД 2 типу (Тихонова Т.М., 2011; Marzban L.N., 2015; Finucane O.M., 2015; Román-Pintos L.M., 2016). Ступінь і глибина імунопатологічних змін залежать від важкості, тривалості хвороби і є прогностичним критерієм розвитку ускладнень при ЦД 2 типу. Крім того, у цих пацієнтів виявлено ознаки змішаного ураження нервів, тобто явища не тільки аксонопатії, але й демієлінізації. Демієлінізація може бути вторинним процесом, що не є специфічним і спостерігається при прогресуванні аксонального ураження нервів будь-якого генезу, але, як відомо, демієлінізації периферичних нервових волокон можуть сприяти й аутоімунні процеси (Оржешковський В.В., 2014; Гриб В.А., 2014; Malik R.A., 2014; Mizisin A.P., 2014).

На особливу увагу в даному аспекті заслуговує периферичний мієліновий білок 22 (peripheral myelin protein 22, PMP22) – один із ключових компонентів

мієлінової оболонки, що синтезується шванівськими клітинами. РMP22 виявлений при спадкових і при набутих поліневропатіях, у тому числі при ЦД, але його роль поки залишається невідомою, хоча підвищення його рівня окремі автори вважають критерієм демієлінізуючого процесу (Müller H.W., 2000; Lee S.E., 2014; Hoyle J.C., 2015). Показник рівня його концентрації в сироватці крові хворих міг би служити маркером ступеня ураження мієліну.

У сучасній науковій літературі є недостатньо даних щодо вибору ефективної імунокорегуючої терапії ДПН при ЦД 2 типу, крім того, вони є досить спірними, а питання патогенетичної терапії й надалі залишаються складною проблемою. Для корекції імунної дисфункції у хворих на ЦД 2 типу різними авторами було запропоновано застосування цілого ряду імунокоригуючих засобів. Терапевтичний ефект застосування імуноглобуліну людського простого (ІГЛП) при широкому спектрі аутоімунних і системних запальних захворювань, що протікають з порушеннями в імунній системі, доведений в клінічних дослідженнях (Genieve M.P., 2012; Samara I.R., 2013; Ткаченко О.В., 2014; Волошина Н.П., 2014).

Таким чином, беручи до уваги багатофакторний та не до кінця вивчений патогенез порушень імуногемеостазу при ЦД 2 типу, ускладненому ДПН, пошук шляхів ефективної імунокорекції міг би бути однією зі складових частин розробки комплексного патогенетичного лікування ДПН, спрямованого на блокування патоімунних процесів, пригнічення запалення, попередження ураження мієліну та аксональної дегенерації, що визначило мету і завдання дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана в рамках комплексних науково-дослідних робіт кафедри неврології та нейрохірургії Івано-Франківського національного медичного університету «Перебіг та диференційоване лікування периферійної поліневропатії при ендокринних захворюваннях з урахуванням функціонального стану печінки», № держреєстрації 0108U010881 та «Клініко-патогенетичні аспекти діагностики та лікування захворювань нервової системи та обміну речовин», № державної реєстрації 0115U007142.

Мета дослідження: підвищити ефективність лікування ДПН у хворих на ЦД 2 типу базуючись на аналізі динаміки показників комплексного клініко-неврологічного, нейрофізіологічного та імунологічного дослідження, обґрунтувати впровадження в лікувальний процес імуномодулятора та препарату піримідинових нуклеотидів.

Задачі дослідження.

1. Визначити клініко-електронеуроміографічні особливості симптомних стадій ДПН залежно від ступеня ураження структури периферичних нервів: аксону, мієліну.
2. Оцінити вплив імунних чинників на перебіг ДПН та вираженість клінічних проявів у хворих на ЦД 2 типу шляхом визначення клітинної та гуморальної ланок імунного гомеостазу.
3. Встановити роль імунозапального процесу в прогресуванні поліневропатії за рівнем фактору некрозу пухлин- α (ФНП- α), інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β), показниками системи комплементу С3 та С4, а також оцінити ступінь зв'язку даних характеристик з показниками функціонального стану нервових стовбурів.

4. Дослідити можливість зв'язку між вмістом РМР22 та ступенем ураження мієліну при ДПН в умовах імунної дисфункції у хворих на ЦД 2 типу.

5. Розробити комплексний підхід до лікування хворих з ДПН при ЦД 2 типу шляхом застосування імунокорегуючої терапії та нейротрофічного препарату піримідинових нуклеотидів.

Об'єкт дослідження: діабетична поліневропатія.

Предмет дослідження: клінічні, біохімічні, імунологічні, нейрофізіологічні показники та способи лікування хворих на ДПН при ЦД 2 типу із застосуванням імунокорегуючої та нейротрофічної терапії.

Методи дослідження: динаміка показників комплексного клініко-неврологічного (з використанням клінічних шкал НСР (TSS) та НДР (NDS)), нейрофізіологічного (стимуляційна електронейроміографія) та імунологічного дослідження (визначення показників клітинного та гуморального імунітету, ФНП- α , ІЛ-1 β , компонентів комплементу С3, С4, рівня антитіл до РМР22), статистична обробка отриманих результатів (Statistica 8.0, MS Excel).

Наукова новизна отриманих результатів.

Вперше було проведено комплексне дослідження, яке включало клініко-неврологічні, нейрофізіологічні (за даними стимуляційної ЕНМГ) та імунологічні (показники клітинної та гуморальної ланок імунітету, ФНП- α , ІЛ-1 β , компоненти комплементу С3, С4, рівень антитіл до РМР22) методи, що дало можливість уточнити знання про патогенез ураження периферичних нервів у хворих на ЦД 2 типу, ускладнений симптомними стадіями ДПН, зокрема його імунну ланку.

Встановлено патогенетичне значення підвищення показників С3 та ІЛ-1 β та рівня антитіл до РМР22, зниження кількості CD8 $^{+}$, CD16 $^{+}$ та зростання ІРІ, збільшення вмісту IgG, IgM в розвитку структурних порушень мієлінової оболонки периферичних нервів, базуючись на даних кореляційного аналізу між ЕНМГ маркерами функціонального стану мієліну периферичних нервів та компонентами системи комплементу С3, С4, рівнем антитіл до РМР22, маркерами аутозапальних процесів (ФНП- α , ІЛ-1 β), та між рівнем антитіл до РМР22 і показниками клітинного та гуморального імунітету.

Вперше обґрунтовано доцільність включення в комплекс обстеження хворих на ДПН при ЦД 2 типу визначення показників клітинного і гуморального імунітету та рівня антитіл до маркера пошкодження мієліну – РМР22, шляхом удосконалення патогенетичних механізмів.

Обґрунтовано ефективність використання комбінованої терапії, що включає імуномодулятор імуноглобулін людський простий (ІГЛП) та нейротрофічний препарат піримідинових нуклеотидів (ППН) у хворих на ЦД 2 типу, ускладнений ДПН.

Практичне значення отриманих результатів. В результаті проведеного комплексного дослідження було встановлено, що застосування клініко-неврологічного, електронейрографічного, імунологічного та імуноферментного обстежень (визначення рівня антитіл до РМР22) підвищує якісний рівень діагностики та прогнозування ДПН у хворих на ЦД 2 типу.

Запропоновано і обґрунтовано використання комбінованої терапії, яка складається з ІГЛП та ППН, що має позитивний вплив на показники ступеню

неврологічного дефіциту, динаміку маркерів функціонального стану мієліну периферичних нервів та дані імунного гомеостазу.

Впровадження результатів дослідження. Результати дослідження впроваджено в роботу неврологічних відділень Івано-Франківської обласної клінічної лікарні, Івано-Франківської міської клінічної лікарні №1, використовуються в навчальному процесі на кафедрі неврології та нейрохірургії ДВНЗ «Івано-Франківського національного медичного університету».

Особистий внесок здобувача. Дисертація є особистою науковою працею здобувача. Автором самостійно розроблено програму дослідження, сформульовано мету і завдання дослідження, проведено інформаційний пошук за темою дисертації, сформовано основні групи спостереження та розроблено комплекс клінічних, лабораторних та інструментальних обстежень. Здобувач особисто провела підбір хворих, опрацювала первинну документацію, клініко-неврологічне обстеження хворих, збір даних лабораторних та інструментальних досліджень, спостереження за перебігом захворювання під впливом лікування. Самостійно опрацювала отримані в дослідженні результати на основі статистичних методів. Дисертантом самостійно написано всі розділи дисертації, проведено аналіз та узагальнення результатів, підготовлено оригінальні статті за результатами дослідження.

Апробація результатів дослідження. Основні положення і результати дисертації представлені та обговорені на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної неврології» (м. Івано-Франківськ, 2014р.), науково-практичній конференції «Сучасні аспекти профілактики та лікування поліневропатій різного генезу» (м. Івано-Франківськ, 2014р.), обласній науково-практичній конференції лікарів-неврологів «Імунологічні та метаболічні аспекти розвитку дистальної симетричної поліневропатії у хворих на цукровий діабет 2 типу» (м. Івано-Франківськ, 2015 р.)

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 14 наукових робіт, з них 6 наукових статей (4 без співавторів) у фахових виданнях, що рекомендовані ДАК України і є наукометричні, та в провідних іноземних виданнях, 8 тез доповідей на конференціях та симпозіумах, 1 патент на корисну модель і 1 інформаційний лист.

Об'єм і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 170 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, п'яти розділів (літературний огляд, характеристика методів дослідження, три розділи власних досліджень), аналізу і узагальнення результатів дослідження, загальних висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел.

Робота ілюстрована 28 таблицями та 6 рисунками. Список використаних джерел містить 220 найменувань, з них 173 – кирилицею, 47 – латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. При виконанні дослідження під спостереженням знаходилося 138 пацієнтів, що перебували на лікуванні у відділенні ендокринології та діабетичної стопи Івано-Франківської ОКЛ, з них 120 пацієнтів із симптомними стадіями ДПН за Р. Dusk (1999): ПА стадія – 52 (37,7%) хворих, ІІБ – 28 (20,3%), ІІІ стадія – 40 (29,0%) хворих та 18 (13,0%) пацієнтів без ознак ДПН – 0 стадія ДПН, що склали групу порівняння. Також, було обстежено 20 практично

здорових осіб (ПЗО), що склали контрольну групу. Середній вік хворих на ДПН складав $52,61 \pm 1,68$ років, причому 47,1% пацієнтів перебували у вікових групах до 59 років. Розподіл хворих за статтю відбувся наступним чином: 61 (44,2%) жінка та 77 (55,8%) чоловіків. В середньому тривалість ЦД у всіх обстежуваних хворих становила $8,62 \pm 0,38$ років, коливаючись в межах від 1 року до 22 років, а тривалість ДПН – $7,23 \pm 0,32$ років.

Діагноз встановлювався відповідно до діючої міжнародної класифікації хвороб (МКХ-10) та Уніфікованого клінічного протоколу первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги (цукровий діабет 2 типу), наказ МОЗ від 21.12.2012.№ 1118 і ґрунтувався на оцінці скарг, даних анамнезу, детального дослідження соматичного та неврологічного статусу та клініко-інструментальних методів обстеження (застосування 10г монофіламенту Сіменса-Ванштейна, неврологічної ручки «Neuropen», термічного накінецьника «Tip-term», камертону, стимуляційної ЕНМГ). З метою виключення з дослідження хворих з поліневропатією недіабетичного генезу було проведено ряд обстежень, рекомендованих Цетром «Діабетична стопа» (Гурьева И.В. и др., 2014): загальний аналіз крові, рівень загального білку; кількісний вміст С-реактивного білку, рівень тиреотропного гормону, полімеразної ланцюгової реакції для визначення ДНК герпес-вірусів, опитування хворого та його родичів про можливе зловживання алкоголем, а також збір спадкового анамнезу на предмет спадково-дегенеративних захворювань периферичної нервової системи.

Для характеристики ступеню вираженості позитивних невропатичних симптомів використовували шкалу Нейропатичного Симптомного Розрахунку, НСР (Total Symptoms Score, TSS). Крім оцінки суб'єктивних скарг пацієнтів проводився аналіз вираженості об'єктивної неврологічної симптоматики за допомогою шкали Невропатичного Дисфункціонального Розрахунку, НДР (Neuropathic Disability Score, NDS), що об'єднувала дані неврологічного статусу.

Для визначення функціонального стану периферійних нервів застосовували стимуляційну ЕНМГ, що дозволяла оцінити швидкість проведення збудження (ШПЗ) моторними та сенсорними нервами та резидуальну латентність (РЛ), які є маркерами функціонального стану мієліну нервового волокна, а також амплітуду максимальної рухової відповіді м'язу на стимуляцію нерва (М-відповідь). ЕНМГ моторних та сенсорних волокон велико- та малоомілкових нервів проводилась у всіх досліджуваних групах пацієнтів.

З метою детальної об'єктивної оцінки можливого впливу специфічних імунних порушень на прогресування та вираженість клінічних проявів ДПН при ЦД 2 типу проведено імунологічне обстеження за наступними характеристиками: імунокомпетентні клітини CD3+ – Т-зрілі лімфоцити, CD4+ – Т-хелпери, CD8+ – Т-супресори, CD16+ – НК-натуральні кілери, CD19+ – В-лімфоцити; рівень сироваткових імуноглобулінів IgM, IgG; розрахунок імунорегуляторного індексу (ІРІ); для оцінки цитокінового статусу визначали вміст ІЛ-1 β , ФНП- α ; рівень компонентів комплементу С3, С4.

Окрім того, проводили визначення рівня антитіл до РМР22 в сироватці крові (при поступленні та через 3 місяці після проведеного лікування).

Усіх пацієнтів обстежували за єдиною схемою. Обстеження проводили при поступленні, через 14 днів та через 3 місяці після проведеного лікування.

З метою дослідження ефективності та порівняння результатів запропонованого лікування обстежені хворі були рандомізовані на чотири клінічні групи відповідно до схеми лікування: I група (n=36) – пацієнти, яким застосовано базову терапію (дієтичне харчування; цукрознижуючі препарати; пацієнтам з інсулінопотребуючим типом діабету призначали інсулінотерапію; патогенетично-орієнтована терапія: препарати α -ліпоевої кислоти; ін'єкційні та таблетовані форми вітамінів групи В (комплекси з бенфотіаміном); симптоматична терапія: хворі з больовою формою ДПН отримували препарати габапентину, тривалість курсу визначалась утриманням больового синдрому); II група (n=30) – в комплексі з базовою терапією пацієнти приймали Келтікан («Такеда», Японія) – по 1 капсулі всередину 3 рази на добу впродовж 30 днів; III група (n=28) – базова терапія поєднувалась із розчином ІГЛП Біовен-моно (ПрАТ «Біофарма», Україна) 5% 50,0 мл 1 раз на добу довенно краплинно впродовж 5 днів; IV група (n=26) – з базовою терапією застосовувалось комплексне лікування: ППН 1 капсула 3 рази на добу всередину на протязі 30 днів та розчин ІГЛП 5% 50,0 мл довенно краплинно 1 раз на добу впродовж 5 днів.

Модифікація вихідної схеми терапії супутніх захворювань не проводилась.

Включення пацієнта до групи хворих, які отримували те чи інше лікування, проводили методом "послідовних номерів", використовуючи таблицю випадкових чисел.

Статистична обробка отриманих результатів досліджень проводилась шляхом створення електронної бази даних у програмі Microsoft Excel XP для кожної групи хворих та групи ПЗО. Проводили визначення середньої арифметичної величини – M , яке характеризується відношенням суми значень варіант до загального числа спостережень, та стандартне квадратичне відхилення від середньої арифметичної величини – m , що характеризує міру ступеня розсіювання середніх значень та дозволяє визначити довірчі межі, в яких з певною вірогідністю знаходяться істинні значення показників дослідження. Кількість спостережень відмічали у вигляді n . Вірогідність відмінності між залежними та незалежними варіантами оцінювали за допомогою t -критерію Стьюдента, відмінність вважали достовірною при $p < 0,05$. Проводили парний факторний кореляційний аналіз із обрахунком коефіцієнту кореляції Пірсона (r) Статистичне опрацювання отриманих результатів проводили з використанням стандартного пакету програми "Statistica 8.0 for Windows" ("Stat Soft", США).

Результати дослідження та їх обговорення.

При оцінці ступеню вираженості позитивних невропатичних симптомів досліджуваних пацієнтів за шкалою НСР (TSS) загальна кількість балів варіювала від 0,99 до 10,66 і вцілому по групах складала: ІА стадія – $9,03 \pm 0,18$; ІБ стадія – $7,22 \pm 0,13$; ІІ стадія – $7,90 \pm 0,11$. З метою більш детального об'єктивного обстеження всім хворим проводилось дослідження неврологічного статусу з розрахунком вираженості об'єктивної симптоматики за шкалою НДР (NDS). При ІА стадії ДПН показник НДР склав в середньому – $7,38 \pm 0,65$ балів; ІБ стадії – $10,63 \pm 0,56$ балів, ІІ стадії – $13,81 \pm 0,68$ балів.

Аналіз даних ЕНМГ тестування периферійних нервів у обстежених пацієнтів без проявів ДПН (0 стадія), при дослідженні як малогомілкових, так і великогомілкових нервів, показав, що досліджувані параметри не відрізнялись вірогідно від показників ПЗО: при дослідженні малогомілкових нервів амплітуда М-відповіді $6,04 \pm 0,48$ мВ проти $6,08 \pm 0,45$ мВ ($p > 0,05$), РЛ $1,83 \pm 0,11$ мс проти $1,93 \pm 0,07$ мс ($p > 0,05$), ШПЗ $47,42 \pm 0,65$ м/с проти $48,38 \pm 0,74$ м/с ($p > 0,05$); при дослідженні великогомілкових нервів амплітуда М-відповіді $6,12 \pm 0,42$ мВ проти $6,08 \pm 0,45$ мВ ($p > 0,05$), РЛ $1,98 \pm 0,04$ мс проти $1,93 \pm 0,07$ мс ($p > 0,05$), ШПЗ $48,58 \pm 0,55$ м/с проти $48,38 \pm 0,74$ м/с ($p > 0,05$).

Із прогресуванням поліневропатії зміни поглиблювались та мав місце змішаний характер пошкодження нервового волокна – поряд із ураженням аксону виявлялись ознаки демієлінізації не тільки у найбільш дистальних відділах нервових волокон, про що свідчило здовження РЛ по малогомілкових нервах: $3,82 \pm 0,06$ мс при ПА, $4,04 \pm 0,08$ мс при ПБ та $4,45 \pm 0,11$ мс – при III стадії ДПН проти $1,93 \pm 0,07$ мс у ПЗО (всюди $p < 0,01$), але і в більш проксимальних ділянках, на що вказувало сповільнення ШПЗ: $40,72 \pm 0,61$ м/с при ПА стадії, $33,76 \pm 0,99$ м/с при ПБ та $35,55 \pm 0,64$ м/с при III стадії ДПН проти $48,38 \pm 0,74$ м/с у групі ПЗО (всюди $p < 0,05$). Показники по великогомілкових нервах мали таку ж тенденцію: РЛ $3,57 \pm 0,06$ мс при ПА, $3,89 \pm 0,05$ мс при ПБ та $4,27 \pm 0,05$ мс – при III стадії ДПН проти $1,93 \pm 0,07$ мс у ПЗО (всюди $p < 0,01$), ШПЗ: $40,67 \pm 0,32$ м/с при ПА стадії, $39,07 \pm 0,39$ м/с при ПБ та $36,44 \pm 0,32$ м/с при III стадії ДПН проти $48,38 \pm 0,74$ м/с у ПЗО (всюди $p < 0,05$). Що стосується амплітуди М-відповіді, яка визначає ступінь аксонального ураження, то результати були наступними: для малогомілкових нервів – $3,36 \pm 0,14$ мВ при ПА стадії ДПН, $2,02 \pm 0,25$ мВ при ПБ стадії та $1,47 \pm 0,10$ мВ при III стадії проти $6,08 \pm 0,45$ мВ у ПЗО (всюди $p < 0,05$); при дослідженні великогомілкових нервів: у пацієнтів із ПА стадією ДПН – $3,97 \pm 0,13$ мВ, ПБ стадією – $2,52 \pm 0,23$ мВ та III стадією – $1,92 \pm 0,13$ мВ проти $6,08 \pm 0,45$ мВ у ПЗО (всюди $p < 0,05$).

Встановлено, що у хворих із III стадією ДПН виявлено помітне прогресування ураження периферичних нервів: усі показники ЕНМГ дослідження вірогідно погіршувались у порівнянні з даними хворих із ПА та ПБ стадіями ($p < 0,05$). Крім того, отримані результати клініко-неврологічного обстеження вказують на те, що в більшості хворих із важкою III стадією все ж відсутній парез м'язів-розгиначів стопи, тобто вони якби «минають» ПБ стадію. Тобто, в якійсь мірі, ПБ і III стадії поліневропатії у хворих на ЦД 2 типу можна вважати паралельно існуючими процесами з більш вираженим ураженням мієліну при ПБ стадії.

При аналізі динаміки змін параметрів ЕНМГ за ступенем важкості ДПН у хворих на ЦД 2 типу, встановлено, що особливістю ПА та III стадій були ознаки змішаного ураження моторних стовбурів нервів з переважанням аксонопатії, а у хворих з ПБ стадією, паралельно із поглибленням явищ аксонального ураження, спостерігали інтенсивне ушкодження мієліну, більш виражене в малогомілкових нервах, що є ЕНМГ особливістю цієї когорти хворих та визначає ступінь парезу м'язів-розгиначів стопи – патогномонічної ознаки ПБ стадії ДПН.

Для детальної об'єктивної оцінки можливого впливу специфічних імунних порушень на прогресування та вираженість клінічних проявів ДПН проведено імунологічне обстеження хворих на ЦД 2 типу без ДПН, із симптомними стадіями

ДПН та пацієнтів із групи ПЗО, що включало визначення показників клітинного та гуморального імунітету, розрахунок імунорегуляторного індексу (ІРІ). Слід зазначити, що навіть у пацієнтів без ДПН виявлялись імунні порушення, але в більшості випадків вони не були настільки вираженими і переважно не мали достовірної різниці з групою ПЗО ($p > 0,05$). В результаті дослідження пацієнтів з симптомними стадіями було виявлено достовірне зниження відносної кількості CD3+ – Т-зрілих лімфоцитів у порівнянні з ПЗО: до $54,55 \pm 1,26\%$ при ПА стадії ($p < 0,05$), до $52,88 \pm 0,58\%$ - при ПБ ($p < 0,05$) та до $50,75 \pm 1,08\%$ - при III стадії ($p < 0,05$), що може свідчити про порушення диференціювання і дозрівання Т-лімфоцитів і/або про їх підсилений апоптоз, викликаний, ймовірно, підвищенням функціональної активності цієї субпопуляції лімфоцитів. При цьому вірогідної різниці вмісту Т-хелперів (CD4+) у хворих без ДПН та з ПА стадією у порівнянні з групою ПЗО не було ($p > 0,05$). Виявлено вірогідне підвищення даного показника по відношенню до ПЗО при ПБ ($p < 0,05$) та III ($p < 0,05$) стадіях ДПН, без суттєвої міжгрупової різниці ($p > 0,05$). Слід зазначити, що для даної субпопуляції лімфоцитів характерна міграція в зону аутоімунного запалення, що може зменшувати їх кількість в периферичній крові. В той же час у порівнянні з ПЗО, пацієнтами без ДПН та з ПА стадією визначалося вірогідне зниження вмісту Т-супресорів (CD8+) при ПБ – $20,62 \pm 0,96\%$ ($p < 0,05$) та при III стадії ДПН – $22,86 \pm 0,93\%$ ($p < 0,05$). Т-супресори пригнічують ініціацію аутоімунних реакцій, дефіцит цієї популяції лімфоцитів призводить до активації імунної відповіді переважно за В-клітинним типом, що проявляється у підвищенні синтезу імуноглобулінів (Ig), і може свідчити про пригнічення супресивних (регуляторних) механізмів в цілому. Зміни хелперно-супресорного співвідношення знаходили своє відображення у вірогідному зростанні ІРІ, як показника активності процесу, у пацієнтів із ПБ і III стадіями ДПН в порівнянні з показниками ПЗО, а також без ДПН та з ПА стадією: $2,09 \pm 0,08$ ($p < 0,05$) та $1,92 \pm 0,13$ ($p < 0,05$), відповідно. У хворих із ПБ стадією він був найбільш високим, із достовірною різницею навіть у порівнянні з показниками хворих при III стадії полінейропатії ($p < 0,05$). Слід зазначити, що підвищення ІРІ до 2,0 і вище є характерним для аутоімунних і алергічних процесів.

При визначенні CD16+ – НК-клітин (натуральних кілерів) виявлено зниження вмісту цієї популяції лімфоцитів, у порівнянні з ПЗО, також і в пацієнтів без ДПН – до $14,06 \pm 0,68\%$ ($p < 0,05$), пацієнтів з ПА стадією - до $12,08 \pm 0,62\%$ ($p < 0,05$), ПБ $10,06 \pm 0,74\%$ ($p < 0,05$) та до $10,13 \pm 0,60\%$ при III стадії ДПН ($p < 0,05$). Вірогідної міжгрупової різниці між ПБ та III стадіями ДПН не виявлено ($p > 0,05$). Так як НК-натуральні кілери є одним із основних елементів природної цитотоксичності, зниження даної субпопуляції Т-лімфоцитів може призводити до пригнічення антитілозалежного цитолізу та супроводжуватись зниженням стійкості хворих до інфекції, підвищуючи ризик розвитку трофічних виразок, гнійних процесів, що призводить згодом до інвалідації пацієнтів. Встановлено вірогідно підвищений вміст CD19+ – В-лімфоцитів в порівнянні з ПЗО у пацієнтів з ПБ стадією – до $15,24 \pm 0,32\%$ ($p < 0,05$) та з III стадією – до $16,81 \pm 0,35\%$ ($p < 0,05$). Відомо, що посилена проліферація і диференціювання В-лімфоцитів в імуноглобулінопродукуючі плазматичні клітини та їх активація відбувається лише після розпізнавання антигену В-клітинним рецептором, а синтез і секреція антитіл

(імуноглобулінів) В-лімфоцитами є завершальною стадією специфічного гуморального імунної відповіді на конкретний антиген. Тому, беручи до уваги відсутність посилення проліферації В-лімфоцитів у пацієнтів з ПЗО, а у хворих без ДПН та з ПА стадією – лише тенденцію до підвищення даного показника, що не є вірогідною по відношенню до ПЗО: без ДПН – $11,42 \pm 0,33\%$, при ПА стадії – до $12,0 \pm 0,37\%$ ($p > 0,05$), можна припустити, що при ІБ та ІІІ стадіях ДПН має місце поглиблення імунних порушень, ймовірно, за рахунок аутоантигенів, про що і свідчить активна продукція антитіл В-лімфоцитами.

Зміни основних класів імуноглобулінів – IgM та IgG, виявлено у 80% обстежених хворих на ДПН. У порівнянні з ПЗО та пацієнтами без ДПН спостерігали вірогідне підвищення вмісту IgG до $19,61 \pm 1,04$ г/л при ПА стадії ($p < 0,05$), $22,58 \pm 1,06$ г/л – при ІБ ($p < 0,05$) та $25,67 \pm 0,56$ г/л – у хворих з ІІІ стадією ДПН ($p < 0,05$), при якій різниця показників була вірогідною і в порівнянні з ПА стадією ($p < 0,05$), та тенденцію до підвищення IgM: $1,88 \pm 0,53$ г/л при ПА ($p > 0,05$) та $2,31 \pm 0,62$ г/л - при ІІІ стадії ДПН ($p > 0,05$). Це можна пояснити тим, що в динаміці імунної відповіді відбувається перемикавання синтезу антитіл, який починається з IgM, на інші ізотипи (зокрема IgG).

При проведенні дослідження системи імуногемеостазу встановлено високу частоту порушень при симптомних стадіях ДПН, як у порівнянні з пацієнтами без ДПН, так і з групою ПЗО.

Відсутність даних про зв'язок важкості неврологічного дефіциту та рівня експресії цитокінів в ПНС дозволяє провести оцінку про їх роль в розвитку рухових порушень при ДПН, що і обумовило мету подальшого дослідження їхнього вмісту. При аналізі отриманих в нашому клінічному дослідженні даних середній рівень ІЛ-1 β у здорових осіб (ПЗО) становив $3,61 \pm 0,23$ пг/мл, ФНП- α - $6,11 \pm 0,26$ пг/мл. В той же час, у сироватці крові хворих усіх груп спостереження було виявлено суттєве підвищення концентрації прозапальних цитокінів ІЛ-1 β та ФНП- α . Навіть у пацієнтів без ДПН рівень ФНП- α був підвищеним на 26,9% у порівнянні з даними ПЗО ($p < 0,05$) при нормальному рівні ІЛ-1 β ($p > 0,05$). У хворих на ЦД 2 типу з симптомними стадіями ДПН збільшення сироваткової концентрації ФНП- α вже супроводжувалось і підвищенням рівня ІЛ-1 β . Таке підвищення концентрації даного прозапального цитокіну, ймовірно, пов'язане з активацією імунної відповіді по Т-хелперному шляху 1 типу, відображає активність запального процесу та вираженість пошкодження нервового волокна. Крім того, під впливом зростання активності ФНП- α різко збільшується утворення макрофагами і нейтрофілами перекису водню та інших вільних радикалів, що індукують продукцію аутоантитіл, які проникаючи через гемато-невральний бар'єр внаслідок ендотеліальної дисфункції, та мають шкідливу дію на мієлінову оболонку нервів, призводячи до демієлінізації. Слід зазначити, що найбільш вираженими зміни досліджуваних прозапальних цитокінів були при ІІІ стадії ДПН: достовірно підвищені рівні ІЛ-1 β визначено у 88% пацієнтів, ФНП- α - у 92,0%. Середні значення зазначених цитокінів в даній підгрупі склали $10,81 \pm 0,44$ пг/мл та $20,16 \pm 0,53$ пг/мл, відповідно, та в 1,5 рази перевищували показники хворих з ПА стадією ($p < 0,05$), що є свідченням поглиблення імунної дисфункції на тлі тривалого запального процесу при ЦД 2 типу та може створювати умови до пролонгації запальних процесів. В порівнянні з ІБ

стадією динаміка рівня ІЛ-1 β , який є маркером гострої фази запалення, у пацієнтів з ІІІ стадією ДПН була статистично недостовірною: $10,81 \pm 0,44$ пг/мл проти $10,04 \pm 0,45$ пг/мл ($p > 0,05$), відповідно, що може свідчити про рівноцінний за своєю інтенсивністю рівень цитокінової активації, що при ДПН ІІБ стадії може бути зумовлено активними імунозалежними процесами демієлінізації.

Відповідно до отриманих даних у хворих без ДПН рівень С4 у сироватці крові в 2 рази вищий за дані ПЗО ($p < 0,05$): $0,58 \pm 0,06$ г/л проти $0,28 \pm 0,08$ г/л, на тлі несуттєво підвищеної концентрації С3 ($p > 0,05$): $1,71 \pm 0,19$ г/л проти $1,13 \pm 0,14$ г/л, відповідно, що свідчить про залучення системи комплементу в процес імунзапальної активації при ЦД 2 типу. При ДПН ІІА стадії відмічено достовірне зростання, як компоненту С3, так і С4 в порівнянні з даними ПЗО та пацієнтів без ДПН ($p < 0,05$): $2,55 \pm 0,12$ г/л і $0,96 \pm 0,06$ г/л, відповідно, проти $1,13 \pm 0,14$ г/л і $0,28 \pm 0,08$ г/л у ПЗО та $1,71 \pm 0,19$ г/л і $0,58 \pm 0,06$ г/л у хворих без ДПН. Тобто, при симптомних стадіях ДПН відбувається гіперактивація системи комплементу з класичного каскаду з приєднанням і альтернативного каскаду. У досліджуваних пацієнтів з ІІБ стадією цей процес інтенсифікується: спостерігається підвищення С3 і С4 у 2 рази в порівнянні з даними пацієнтів без ДПН ($p < 0,05$) та у 1,4 і 1,3 рази, відповідно, до показників при ІІА стадії ДПН ($p < 0,05$). У хворих з ІІІ стадією ДПН рівень С3 залишається вірогідно високим в порівнянні з показниками при ІІА стадії, у хворих без ДПН та в ПЗО: $3,88 \pm 0,22$ г/л ($p < 0,05$), але без суттєвої різниці з показником пацієнтів з ІІБ стадією $3,56 \pm 0,18$ г/л ($p > 0,05$), і стає помітним зниження рівня показника С4 $0,45 \pm 0,15$ г/л до значень ПЗО $0,28 \pm 0,08$ ($p > 0,05$). Тобто, при ЦД 2 типу, на етапі формування такого ускладнення як ДПН, відбувається гіперактивація системи комплементу, починаючи з класичного каскаду, а при розвитку вже симптомних стадій – й альтернативного та термінального каскадів. Слід зазначити, що накопичення продуктів активації системи комплементу може в значній мірі сприяти подальшому прогресуванню ускладнень ЦД, зокрема ДПН.

Виявлені особливості порушень імунного статусу у досліджуваних хворих корелювали із кількісними показниками тяжкості неврологічного дефіциту за шкалами НСР (TSS) та НДР (NDS). Виявлено вірогідний прямий кореляційний зв'язок між кількісним показником вираженості оніміння та CD19+ ($r = 0,75$, $p < 0,05$), ІРІ ($r = 0,87$, $p < 0,05$), між кількісним показником вираженості болевого синдрому та CD3+ ($r = 0,65$, $p < 0,05$). Вірогідний обернений зв'язок встановлено між кількісним показником вираженості болевого синдрому та ІРІ ($r = -0,73$, $p < 0,05$), CD19+ ($r = -0,72$, $p < 0,05$), між кількісним показником вираженості оніміння та CD3+ ($r = -0,84$, $p < 0,05$).

Також, встановлено кореляційні зв'язки між показниками активності імунзапальних процесів та ЕНМГ маркерами ступеню ураження мієлінових оболонки рухових нервів нижніх кінцівок: прямий зв'язок між РЛ при стимуляції малогомілкових і великогомілкових нервів та С3 ($r = 0,47$, $p < 0,05$ та $r = 0,58$, $p < 0,05$, відповідно), між РЛ при стимуляції великогомілкових нервів та ІЛ-1 β ($r = 0,53$, $p < 0,05$). Вірогідний обернений зв'язок встановлено між показниками ШПЗ малогомілкових і великогомілкових нервів та С3 ($r = -0,38$, $p < 0,05$ та $r = -0,48$, $p < 0,05$, відповідно), між показниками ШПЗ великогомілковими нервами та ІЛ-1 β ($r = -0,44$, $p < 0,05$).

Оскільки РМР22 є одним із ключових компонентів мієлінової оболонки нерва, то метою подальшого дослідження було вивчити взаємозв'язок ступеню ураження мієліну та змін рівня антитіл до РМР22 в сироватці крові та виявити залежність цих змін від стану клітинної та гуморальної ланок імунітету, а також темпів прогресування полінейропатії. З прогресуванням ДПН у хворих на ЦД 2 типу виявлено істотне підвищення рівня антитіл до РМР22 в порівнянні з ПЗО: при ІА стадії – $3,82 \pm 1,04$ нг/мл, при ІБ стадії ДПН – $24,75 \pm 6,89$ нг/мл, при ІІІ стадії – $13,99 \pm 1,60$ нг/мл проти $0,05 \pm 0,27$ нг/мл у ПЗО ($p < 0,01$). Показники досліджуваних хворих на ЦД 2 типу без ДПН достовірно не відрізнялись від даних ПЗО: $0,11 \pm 0,24$ нг / мл проти $0,05 \pm 0,27$ нг/мл ($p > 0,05$) та були значно нижчими в порівнянні з особами, у яких діагностовано симптомні стадії ДПН ($p < 0,01$). Помітною також була міжгрупова різниця між показниками пацієнтів з ІА, ІБ та ІІІ стадіями ДПН, що підтверджувало наростання ступеню демієлінізації периферичних нервів при ЦД 2 типу з прогресуванням полінейропатії. Найбільш високий рівень антитіл до РМР22 спостерігався серед пацієнтів із ІБ стадією, як у порівнянні з ІА стадією: $24,75 \pm 6,89$ нг/мл проти $3,82 \pm 1,04$ нг/мл ($p < 0,05$), так і з ІІІ стадією ДПН: $13,99 \pm 1,60$ нг/мл ($p < 0,05$). Ці дані також підтверджували феномен вираженого прогресування явищ мієлінопатії при ІБ стадії.

Проведено кореляційний аналіз між вмістом антитіл до РМР22 і показниками імунного статусу: встановлено прямий кореляційний зв'язок з ІРІ ($r = 0,78$; $p < 0,05$), ІgM ($r = 0,28$; $p < 0,05$), а також ІgG ($r = 0,67$; $p < 0,05$) та обернений кореляційний зв'язок з CD8 + ($r = -0,62$; $p < 0,05$) та CD16 + ($r = -0,71$; $p < 0,05$). Отже, виявлено факт залежності рівня антитіл до РМР22, який може служити маркером ступеня руйнування мієлінових оболонок нервів, від стану як клітинної, так і гуморальної ланок імунітету досліджуваних пацієнтів.

З метою визначення можливості зв'язку між рівнем антитіл до РМР22 та вираженістю ураження мієліну проведено кореляційний аналіз з ЕНМГ маркерами ураження мієліну рухових нервів нижніх кінцівок: виявлено прямий кореляційний зв'язок з РЛ при стимуляції малогомілкових і великогомілкових нервів ($r = 0,36$; $p < 0,05$ та $r = 0,61$; $p < 0,05$, відповідно) та вірогідний обернений зв'язок з показниками ШПЗ малогомілкових і великогомілкових нервів ($r = -0,41$; $p < 0,05$ та $r = -0,51$; $p < 0,05$, відповідно).

Аналізуючи ефективність запропонованого лікування, було виявлено позитивну динаміку при клініко-неврологічному дослідженні у пацієнтів усіх клінічних груп, що знайшло своє відображення у змінах показників клінічних діагностичних шкал НСР (TSS) та НДР (NDS). Найбільш виражена позитивна динаміка спостерігалась щодо усунення болевого синдрому. Зокрема, у пацієнтів І групи, яка отримувала лише загальноприйняте лікування, через 14 днів показник TSS щодо болевого синдрому зменшився з $2,09 \pm 0,11$ балів до $1,24 \pm 0,10$ балів ($p < 0,05$), така ж тенденція утримувалась і через 3 місяці – $1,47 \pm 0,06$ балів, що було вірогідним по відношенню до показників до лікування ($p < 0,05$). У ІІ групі динаміка була також позитивною у порівнянні показників до лікування: $1,17 \pm 0,10$ проти $2,11 \pm 0,13$ балів через 14 днів ($p < 0,05$) та $0,85 \pm 0,07$ балів через 3 місяці ($p < 0,05$), крім того спостерігалось достовірно покращення і в порівнянні з пацієнтами І клінічної групи через 3 місяці лікування ($p < 0,05$), що, беручи до уваги лише тенденцію до

покращення у порівнянні з цією когортою хворих через 14 днів: $1,17 \pm 0,10$ проти $1,24 \pm 0,10$ балів, відповідно ($p > 0,05$), може свідчити про подальше наростання впливу препарату на процеси регенерації нервового волокна впродовж подальшого 1 місяця його прийому. У III групі хворих після приєднання до загальноприйнятого лікування ІГЛП через 14 днів показник болевого синдрому за шкалою TSS становив: $1,03 \pm 0,09$ проти $2,13 \pm 0,08$ балів до лікування ($p < 0,05$), з утриманням вірогідного покращення і через 3 місяці: $0,96 \pm 0,08$ балів ($p < 0,05$), подальшою недостовірною тенденцією у порівнянні з даними через 14 днів лікування ($p > 0,05$) та вірогідним покращенням у порівнянні з I групою хворих через 3 місяці лікування: $0,96 \pm 0,08$ балів проти $1,47 \pm 0,06$ балів, відповідно ($p < 0,05$), що свідчить про позитивний відстрочений вплив стабілізації показників імунного гомеостазу на стан нервового волокна. Найбільш швидкого та вираженого ефекту стосовно повного регресу болевого синдрому було досягнуто у пацієнтів IV групи спостереження: через 14 днів лікування – $0,86 \pm 0,11$ балів, через 3 місяці – $0,74 \pm 0,06$ балів, проти $2,06 \pm 0,12$ балів до лікування, у 2-х пацієнтів болевий синдром повністю регресував через 1 місяць лікування, покращення утримувалось до 3 місяців. Крім того вірогідним було покращення і в порівнянні з I, II, III клінічними групами, всюди $p < 0,05$.

Значну позитивну динаміку відмічено, також, і щодо частоти відчуття парестезій в ногах. Так, у пацієнтів I клінічної групи на тлі лише базової терапії частота даної скарги зменшилась з $1,96 \pm 0,13$ до $1,0 \pm 0,11$ балів через 14 днів та до $0,83 \pm 0,11$ балів через 3 місяці лікування, $p < 0,05$. У досліджуваних хворих II клінічної групи вже через 14 днів лікування даний показник становив $1,08 \pm 0,08$ бали проти $2,06 \pm 0,12$ балів до лікування ($p < 0,05$), утримувалась позитивна динаміка і через 3 місяці: $1,03 \pm 0,10$ балів. У III клінічній групі через 14 днів лікування було отримано показник $0,98 \pm 0,11$ балів, що свідчив про вірогідне покращення в порівнянні з даними до лікування – $1,93 \pm 0,11$ балів ($p < 0,05$), і через 3 місяці після закінчення лікування така позитивна динаміка утримувалась – $0,84 \pm 0,08$ балів ($p < 0,05$). Найбільш виражений ефект показала комплексна терапія у пацієнтів IV групи: вираженість та частота парестезій в даній клінічній групі зменшилась до $0,38 \pm 0,10$ балів через 14 днів лікування, а через 3 місяці після закінчення лікування цей показник досяг: $0,14 \pm 0,11$ балів, що було достовірним, як у порівнянні з даними до лікування ($p < 0,05$), так і з показниками пацієнтів I, II, III клінічних груп, всюди $p < 0,05$. Кількісна оцінка печіння шкіри за шкалою TSS показала, що навіть у тих пацієнтів, де даної скарги не вдалося усунути повністю, її частоту та інтенсивність було знижено в порівнянні з показниками до лікування в усіх клінічних групах ($p < 0,05$). Зокрема, через 14 днів лікування: в I групі до $1,43 \pm 0,09$ балів, в II групі – до $1,22 \pm 0,08$ балів, в III групі – до $0,84 \pm 0,07$ балів, в III групі до $0,84 \pm 0,07$ балів. Причому результати III групи хворих були достовірно кращими за показники в I і II групах за цей же період лікування, ($p < 0,05$). В IV клінічній групі, при застосуванні запропонованого комплексного лікування, досягнуто повного регресу даної скарги у всіх пацієнтів, що утримувалось і через 3 місяці після лікування. Ефективність загальноприйнятого лікування у хворих I групи відносно проявів оніміння нижніх кінцівок через 14 днів лікування була ідентичною з показниками II клінічної групи: $2,84 \pm 0,38$ бали та $2,21 \pm 0,36$ балів, відповідно ($p > 0,05$), з вірогідною позитивною динамікою щодо даних до лікування в обох групах ($p < 0,05$) та утриманням тенденції до покращення і через 3 місяці після лікування. У пацієнтів III групи, де до

загальноприйнятого лікування було приєднано ППН, визначалось подальше зменшення частоти цього симптому до $1,32 \pm 0,42$ балів через 14 днів, та $1,32 \pm 0,42$ балів через 3 місяці, що було достовірно кращим, як у порівнянні з даними до лікування, так і в порівнянні з показниками I клінічної групи ($p < 0,05$). У IV групі через 14 днів лікування частота та інтенсивність даного симптому, згідно до шкали TSS, вірогідно знижувалась в порівнянні з показником до лікування: $1,06 \pm 0,36$ проти $2,95 \pm 0,38$ балів, відповідно ($p < 0,05$), а через 3 місяці після закінчення лікування становила $0,54 \pm 0,38$ балів, що було вірогідно кращим у порівнянні з показником до лікування та з показниками I та II клінічних груп за цей же період ($p < 0,05$). При аналізі сумарних показників за шкалою TSS відмічалось вірогідне покращення серед пацієнтів усіх груп спостереження, як у порівнянні з даними до лікування, так і через 14 днів та через 3 місяці після проведеного лікування ($p < 0,05$), з вірогідною міжгруповою різницею: між III, IV та I клінічними групами через 14 днів після лікування ($p < 0,05$) і IV та III, II, I клінічними групами через 3 місяці після лікування ($p < 0,05$). Така динаміка може свідчити про роль стабілізації імунної відповіді, зменшення активності хронічного запалення та паралельне забезпечення поступлення середників, що сприяють фізіологічній ремієлінізації, у створенні значно більш сприятливих умов для регенерації нервового волокна.

При оцінці симптоматики за шкалою НДР не відмічали вірогідної динаміки з боку рефлекторної сфери у всіх чотирьох групах ($p > 0,05$). Спостерігали зменшення показників дослідження рівня чутливості всіх модальностей. Відмічалось вірогідне зниження больової чутливості у хворих I клінічної групи через 14 днів після лікування – від $3,05 \pm 0,10$ балів до $2,46 \pm 0,10$ ($p < 0,05$), що утримувалось і через 3 місяці спостереження – $2,38 \pm 0,11$ ($p < 0,05$). Приблизно така ж динаміка була і в II групі пацієнтів: $3,03 \pm 0,11$ бали до лікування, через 14 днів після лікування із застосуванням ППН – $2,18 \pm 0,09$ ($p < 0,05$), через 3 місяці – $2,06 \pm 0,10$ ($p < 0,05$). В III клінічній групі найбільш значна позитивна динаміка відмічалась не через 14 днів, а через 3 місяці після проведеного лікування: $1,93 \pm 0,08$ балів проти $3,08 \pm 0,09$ балів до лікування ($p < 0,05$) та $2,27 \pm 0,08$ чрез 14 днів після лікування ($p < 0,05$), що може свідчити про віддалений ефект на фоні зменшення інтенсивності хронічного запалення внаслідок стабілізації імунної відповіді. Та найбільш виражена позитивна динаміка, як через 14 днів, так і через 3 місяці після лікування спостерігалась у пацієнтів IV групи: $2,05 \pm 0,09$ та $1,57 \pm 0,10$, відповідно, проти $3,01 \pm 0,11$ до лікування ($p < 0,05$) і також, як і в III групі спостереження відмічається відстрочений значний позитивний ефект через 3 місяці. При аналізі ефективності запропонованого лікування виявлено достовірну позитивну динаміку у IV групі дослідження у порівнянні з I, II та III групами ($p < 0,05$), та у III групі в порівнянні I та II групами ($p < 0,05$) через 3 місяці після лікування. Подібна динаміка спостерігалась при оцінці відновлення тактильної та температурної чутливості з вірогідно найкращими показниками у IV клінічній групі ($p < 0,05$) через 14 днів після лікування та значним покращенням через 3 місяці після лікування ($p < 0,05$). Водночас за даними об'єктивного дослідження вібраційної чутливості, що є проявом ураження мієлінізованих нервових волокон, відмічена найбільш значима ефективність терапії у IV групі комплексного лікування з ІГЛП та ППН як через 2 тижні, так і через 3 місяці від початку лікування: $1,59 \pm 0,11$ балів та $1,22 \pm 0,09$ балів, відповідно, проти $3,34 \pm 0,08$ балів до лікування ($p < 0,05$) з вірогідною міжгруповою різницею по

відношенню до I, II та III груп впродовж усього терміну спостереження за хворими ($p < 0,05$). Отже, ефективність лікування хворих III та IV клінічних груп щодо покращення об'єктивної симптоматики ДПН була вірогідно вищою, ніж у I та II групах. Підтвердженням цього була динаміка показників шкали НДР. Нами відмічене вірогідне зменшення показника шкали через 3 місяці у III групі на $-12,4\%$ ($p < 0,05$), а у IV групі – на $28,6\%$ ($p < 0,05$) через 14 днів та $35,4\%$ через 3 місяці від початку лікування ($p < 0,05$).

Аналізуючи показники ЕНМГ у досліджуваних хворих в процесі лікування слід зазначити, що при дослідженні малогомілкових нервів в IV групі на фоні запропонованого комплексного лікування досягнуто вірогідне підвищення амплітуди М-відповіді через 3 місяці у порівнянні з даними до лікування: $3,76 \pm 0,45$ мВ проти $2,47 \pm 0,61$ ($p < 0,05$) та з показниками у хворих I та II груп: $3,76 \pm 0,45$ мВ проти $2,65 \pm 0,56$ мВ та $2,87 \pm 0,36$ мВ ($p < 0,05$), відповідно, хоча у цих пацієнтів на фоні базового лікування та поєднання його з прийомом ППН також спостерігалась тенденція до покращення ($p > 0,05$). Аналогічну динаміку характеристики функціонального стану аксону спостерігали і при дослідженні великогомілкових нервів. Що ж до показників функціонального стану мієліну після проведеної терапії, то було виявлено вкорочення РЛ при дослідженні малогомілкових нервів у пацієнтів, як у III, так і в IV клінічній групі, вірогідне покращення в порівнянні з даними до лікування відмічено через 3 місяці після терапії для обох нервів ніг: $4,44 \pm 0,17$ мс проти $3,96 \pm 0,15$ мс в III ($p < 0,05$) та $4,35 \pm 0,13$ мс проти $3,46 \pm 0,12$ мс в IV клінічній групі, відповідно ($p < 0,05$). Причому була помітна і міжгрупова різниця, вірогідна для IV клінічної групи в порівнянні з I, II та III: $3,16 \pm 0,12$ мс проти $3,83 \pm 0,14$ мс, $3,57 \pm 0,17$ мс та $3,96 \pm 0,15$ мс, відповідно ($p < 0,05$). В той час, коли в I групі спостерігалась лише тенденція до покращення, що все ж утримувалась через 3 місяці ($p > 0,05$). Для великогомілкових нервів була характерна така ж динаміка. При аналізі даних ШПЗ руховими волокнами нервів, як малогомілкових, так і великогомілкових, спостерігався такий же позитивний ефект у пацієнтів III та IV груп дослідження у порівнянні, як з даними до лікування: ($p < 0,05$), так і з пацієнтами I, II, III груп: ($p < 0,05$). Це свідчить про значимий позитивний вплив запропонованої комплексної терапії у досліджуваних пацієнтів, що опосередковано має здатність відновлювати функціональний стан мієліну.

Аналізуючи показники імунгомеостазу в динаміці лікування, відмічено відсутність суттєвого впливу як базового, так і комплексного лікування на рівень загального вмісту Т-лімфоцитів (CD3+), Т-супресорів (CD8+), та вірогідну нормалізацію популяції Т-хелперів (CD4+), причому незалежно від обраної тактики лікування ($p < 0,05$). У пацієнтів I клінічної групи, яка отримувала лише загальноприйняте лікування повна нормалізація вивчених показників спостерігається лише у $18,8\%$, у хворих II групи, яка в лікуванні отримувала додатково ППН, – у $21,9\%$. Всі інші пацієнти, хворі на ДПН, в цих групах мали або помірне, або дуже не суттєве зниження концентрації вивчених показників у сироватці крові. В процесі дослідження було виявлено зниження відносної кількості CD3+ – Т-зрілих лімфоцитів у порівнянні з ПЗО: до $54,55 \pm 1,26\%$ у пацієнтів I групи ($p < 0,05$), до $52,88 \pm 0,58\%$ - у II групі ($p < 0,05$), до $50,75 \pm 1,08\%$ - у III групі ($p < 0,05$) та до $52,41 \pm 1,04\%$ – у пацієнтів із IV клінічної групи ($p < 0,05$). Слід зазначити, що на

фоні запропонованого комплексного лікування із включенням ІГЛП та ППН в ІV клінічній групі в динаміці спостерігалась тенденція до стабілізації показника НК-натуральних кілерів (CD16+), хоча вірогідних змін не відмічено ($p > 0,05$). В той же час, у порівнянні з ПЗО, пацієнтами з III та IV груп дослідження, визначалося вірогідне зниження вмісту Т-супресорів (CD8+) у I групі – $20,62 \pm 0,96\%$ ($p < 0,05$) та у II групі – $22,86 \pm 0,93\%$ ($p < 0,05$), що не піддавалось корекції запропонованими цим хворим іншими методами лікування. З отриманих даних можна зробити висновок що додаткове включення комбінації ІГЛП та ППН до терапії хворих на ДПН сприяє практично повній нормалізації рівня В-лімфоцитів (CD19+), продукції IgG та ІРІ, що може свідчити про протизапальну та імунокоригуючу дію запропонованого комплексного лікування. В клінічному плані більшість пацієнтів IV групи по завершенню лікування з додатковим застосуванням ІГЛП та ППН також відмічали значне покращення самопочуття. Базова терапія, яку традиційно отримують хворі на ЦД 2 типу з ДПН, не може у повній мірі покращити стан імунної системи. Під впливом комплексного лікування (поєднання базової терапії з імунокорекцією ІГЛП та нейротрофічною терапією ППН) було отримано позитивний імунокоригуючий результат. У даній ситуації імунокоригуючий препарат має прямий патогенетичний вплив найімовірніше через ряд механізмів: безпосередньо імуномодулююча дія, активація антиоксидантних резервів, протизапальна дія, в той же час оригінальний нейротрофічний середник забезпечує пришвидшення ремієлінізації на тлі зниження дизімунного та аутоімунного навантаження.

Показник динаміки концентрації антитіл до РМР22 в сироватці крові обстежених хворих, як одного із ключових компонентів мієлінової оболонки нерва, міг би служити маркером ефективності запропонованого лікування. Тому метою подальшого дослідження було вивчити взаємозв'язок між обраною тактикою лікування та змінами рівня антитіл до РМР22, що відображає ступінь ураження мієліну, та виявити залежність цього показника від імуномодельючої терапії ІГЛП у комплексі з ППН, що могла би пришвидшувати ремієлінізацію нервового волокна, а також впливати на сповільнення темпів прогресування полінейропатії. При дослідженні рівня антитіл до РМР22 в сироватці крові пацієнтів через 3 місяці після лікування за загальноприйнятою схемою (I клінічна група) також спостерігалось вірогідне зниження показника у порівнянні з даними хворих до лікування ($p < 0,05$). Але значно більшого вірогідного ефекту досягнуто при застосуванні комплексного лікування із включенням ІГЛП та ППН у порівнянні з показником досліджуваних пацієнтів до лікування ($p < 0,05$) та пацієнтів I і II груп ($p < 0,05$).

Враховуючи, що у хворих на ЦД 2 типу імунні порушення виникають у відповідь на наявні метаболічні зрушення, які викликають появу аутоантигенів, і саме дизімунні розлади можуть визначати розвиток і перебіг ДПН, то виявлений позитивний достовірний вплив комплексної терапії на функціональний стан периферичних нервів за даними ЕНМГ, на показники імунного гомеостазу та на зниження рівня антитіл до РМР22 можна розглядати як додаткову перспективу в лікуванні діабетичної поліневропатії.

ВИСНОВКИ

1. У дисертаційній роботі представлено теоретичне обґрунтування та удосконалення підходів до вирішення наукового завдання з підвищення ефективності лікування ДПН при ЦД 2 типу на основі аналізу динаміки показників комплексного клініко-неврологічного, нейрофізіологічного та імунологічного дослідження та обґрунтування використання комбінованого лікування із включенням імуномодулятора та препарату піримідинових нуклеотидів.

2. При оцінці динаміки змін параметрів ЕНМГ за ступенем важкості ДПН у хворих на ЦД 2 типу, відмічено, що при ІА та ІІ стадіях має місце змішане ураження моторних стовбурів нервів з переважанням аксонопатії, яка проявлялась зниженням амплітуди М-відповіді по малогомілковому і великогомілковому нервах та із прогресуванням поліневропатії вірогідно поглиблювалась ($p < 0,05$), із вторинною демієлінізацією, яка підтверджувалась при ІА стадії підвищенням РЛ і зниженням ШПЗ по малогомілковому та великогомілковому нервах і вірогідно наростала при ІІ стадії ДПН ($p < 0,05$). ЕНМГ особливістю ІІБ стадії було те, що паралельно із поглибленням явищ аксонального ураження, спостерігали інтенсивне ушкодження мієліну, більш виражене у малогомілкових нервах, що характеризувалось вірогідним, в порівнянні з ІА та ІІ стадіями, підвищенням РЛ і зниженням ШПЗ ($p < 0,05$) та клінічно проявлялось парезом розгиначів стопи.

3. Встановлено при дослідженні системи імуногемеостазу, що особливістю симптомних стадій поліневропатії, особливо при ІІБ та ІІІ стадіях, у порівнянні з хворими без ДПН та з ІА стадією, було зниження вмісту CD8+ ($p < 0,05$), вірогідне підвищення ІРІ, як показника активності аутоімунного процесу ($p < 0,05$), підвищення вмісту CD19+ при ІІБ та ІІІ стадіях ДПН ($p < 0,05$), що, ймовірно, було як наслідком пригнічення супресивних механізмів у даної когорти хворих, так і приєднання аутоімунного ураження. При кореляційному аналізі з показниками клінічної шкали TSS виявлено прямий кореляційний зв'язок між кількісним показником вираженості оніміння та CD19+ ($r = 0,75$, $p < 0,05$), ІРІ ($r = 0,87$, $p < 0,05$); прямий зв'язок між кількісним показником вираженості болевого синдрому та CD3+ ($r = 0,65$, $p < 0,05$); вірогідний обернений зв'язок встановлено між кількісним показником вираженості болевого синдрому та ІРІ ($r = - 0,73$, $p < 0,05$), CD19+ ($r = - 0,72$, $p < 0,05$).

4. Імунозапальні зміни, що виникають у хворих на ЦД 2 типу, ускладнений симптомними стадіями ДПН, полягають у активації компонентів системи комплементу C3, C4 та підвищенні рівня прозапальних цитокінів ФНП- α та ІЛ-1 β , як у порівнянні із даними ПЗО, так і пацієнтами без ДПН ($p < 0,05$) та корелюють зі ступенем пошкодження мієлінових оболонок рухових волокон периферичних нервів нижніх кінцівок. Встановлено вірогідний прямий кореляційний зв'язок між РЛ при стимуляції малогомілкових і великогомілкових нервів та C3 ($r = 0,47$; $p < 0,05$ та $r = 0,58$; $p < 0,05$, відповідно), при стимуляції великогомілкових нервів – з ІЛ-1 β ($r = 0,53$; $p < 0,05$). Вірогідний зворотній зв'язок встановлено між показниками ШПЗ малогомілковими і великогомілковими нервами та C3 ($r = -0,38$; $p < 0,05$ та $r = -0,48$; $p < 0,05$, відповідно), а при стимуляції великогомілкових нервів – з ІЛ-1 β ($r = -0,44$; $p < 0,05$). Встановлено, що динаміка рівня ІЛ-1 β у пацієнтів з ІІБ та ІІІ стадією є

статистично недостовірною ($p > 0,05$), що свідчить про рівноцінний за своєю інтенсивністю рівень цитокінової активації, який при ДПН ІІБ стадії може бути зумовлений активним розвивитком аутоімунної реакції на структури мієлінової оболонки.

5. В процесі дослідження встановлено наявність зв'язку між рівнем антитіл до РМР22 та вираженістю ураження мієліну периферичних нервів, про що свідчить наявність кореляційних зв'язків з ЕНМГ маркерами ураження мієліну рухових нервів нижніх кінцівок: вірогідний прямий кореляційний зв'язок з РЛ при стимуляції малогомілкових і великогомілкових нервів ($r = 0,36$; $p < 0,05$ та $r = 0,61$; $p < 0,05$, відповідно) та вірогідний обернений зв'язок з показниками ШПЗ по малогомілковим і великогомілковим нервам ($r = -0,41$; $p < 0,05$ та $r = -0,51$; $p < 0,05$, відповідно), що вказує на можливість використання оцінки титру антитіл до РМР22, як маркеру ступеня ураження мієліну. Також, виявлено вірогідний прямий кореляційний зв'язок між рівнем антитіл до РМР22 та ІРІ ($r = 0,78$; $p < 0,05$), ІgM ($r = 0,28$; $p < 0,05$), ІgG ($r = 0,67$; $p < 0,05$) та обернений кореляційний зв'язок між рівнем антитіл до РМР22 і CD8+ ($r = -0,62$; $p < 0,05$), CD16+ ($r = -0,71$; $p < 0,05$). Отже, встановлено факт залежності рівня антитіл до РМР22 від стану як клітинної, так і гуморальної ланок імунітету.

6. Під впливом комплексного лікування (поєднання базової терапії з ІГЛП та ППН) у порівнянні з лише базовою терапією та ізольованим приєднанням до базового лікування досліджуваних середників, доведено вірогідне підвищення амплітуди М-відповіді та зростання ШПЗ периферичними нервами ($p < 0,05$), тенденція до вкорочення РЛ ($p > 0,05$), отримано позитивний імунокорегуючий результат: нормалізація рівня В-лімфоцитів (CD19+), продукції ІgG та ІРІ ($p < 0,05$). Запропонована тактика лікування з урахуванням таких патогенетичних факторів як імунна дисфункція та демієлінізація нервового волокна може сприяти пришвидшенню регенерації та ремієлінізації периферичних нервів.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При ДПН у пацієнтів з ЦД 2 типу, особливо при наявності клінічних симптомів ураження мієлінових волокон периферичних нервів, доцільним є проведення дослідження показників імунного гомеостазу (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+, ІgG та ІРІ) для оптимізації тактики подальшої патогенетичної терапії.

2. При обстеженні хворих на ЦД 2 типу, ускладнений симптомними стадіями ДПН з переважанням процесів демієлінізації за даними клініко-неврологічного та ЕНМГ дослідження, для більш адекватної оцінки ступеню ураження мієліну периферичних нервів, доцільне включення в діагностичний план визначення рівня антитіл до РМР 22, що сприятиме в подальшому підвищенню ефективності патогенетичної терапії.

3. З метою оптимізації лікувальної тактики хворим на ЦД 2 типу, ускладнений симптомними стадіями ДПН, при наявності переважання процесів демієлінізації, за даними клініко-неврологічного та ЕНМГ дослідження, на фоні дисфункції показників імунного гомеостазу, доцільно застосувати комплексну терапію із використанням на фоні базового лікування розчину ІГЛП внутрішньовенно крапельно в дозі 0,2 мг/кг (50 мл) 1 раз на добу 5 днів, з

додатковим включенням нейротрофічного ППН по 1 капсулі 3 рази на добу, всередину, протягом 1 місяця.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Скрипко Л. А. Особливості порушень імунного гомеостазу у хворих на цукровий діабет 2-го типу, ускладнений поліневропатією / Л. А. Скрипко, В. А. Гриб, В. І. Боцюрко // Галицький лікарський вісник. – 2013. – Том 20, №2. – С.112-114. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення статті до друку).*
2. Скрипко Л. А. Ефективність імунокорекції в комплексному лікуванні полінейропатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу / Л. А. Скрипко // Міжнародний неврологічний журнал. – 2015. – №3. – С. 173-177. *(Здобувач проводила клінічні обстеження хворих, підготувала статтю до друку).*
3. Скрипко Л. А. Електроміографічні та імунологічні паралелі при полінейропатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу / Л. А. Скрипко // Буковинський медичний вісник. – 2014. – Том 18, №1 (69) – С.106-110. *(Здобувач проводила клінічні обстеження хворих, підготувала статтю до друку).*
4. Скрипко Л. А. Порушення імунного гомеостазу як одна з патогенетичних ланок полінейропатії при цукровому діабеті 2-го типу / Л. А. Скрипко // Міжнародний неврологічний журнал. 2014. – №7 (69). – С. 101- 107. *(Здобувач проводила збір матеріалу, його аналіз, оформлення статті до друку).*
5. Скрипко Л. А. Оценка степени поражения миеліна у больных сахарным диабетом 2-го типа, осложненным полинейропатией / Л. А. Скрипко // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2015. – №1 (25). – С. 41-47. *(Здобувач проводила клінічні обстеження хворих, підготувала статтю до друку).*
6. Skrypko L. Efficiency of pyrimidine nucleotides in the complex treatment of patients with type 2 diabetes mellitus complicated by diabetic polyneuropathy / L. Skrypko, V. Gryb, V. Skrypko // The Pharma Innovation Journal. – 2016. – Vol. 5, №9. – P. 68 – 71. *(Здобувач проводила клінічні обстеження хворих, підготувала статтю до друку).*
7. Гриб В. А. Особливості реологічних властивостей крові у хворих на діабетичну поліневропатію / В. А. Гриб, Л. А. Скрипко, М. Ю. Купновицька-Сабадош // Клінічна та експериментальна патологія. – Том XI, № 3 (41), Ч. 1. – 2012. – С.207 *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення тез до друку).*
8. Скрипко Л. А. Кореляційні співвідношення клініко-електронеурографічних особливостей перебігу та ролі імунного чинника у хворих на ЦД 2 типу ускладненого поліневропатією / Л. А. Скрипко, В. А. Гриб // Матеріали науково-

практичної конференції з міжнародною участю «Бабенківські читання». – 2013. – С. 93. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення тез до друку).*

9. Скрипко Л. А. Роль імунних чинників у виникненні та прогресуванні поліневропатії у хворих на ЦД 2 типу / Л. А. Скрипко, І. І. Вихло, А. Б. Медицький // Тези: Матеріали XII З'їзду ВУЛТ 2013р. "Українські медичні вісті". – 2013. – Том 10, №1-4 (76-79). – С. 166. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення тез до друку).*

10. Скрипко Л. А. Зв'язок між показниками електроміографічного дослідження та ступенем імунної дисфункції при поліневропатії у хворих на цукровий діабет 2 типу / Л. А. Скрипко // Тези: Матеріали XV Конгресу СВУЛТ 2014р. "Українські медичні вісті". – 2014. - Том 11, №1-4 (80-83). – С. 190. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення тез до друку).*

11. Скрипко Л. А. Особливості порушень імунного гомеостазу у хворих на ЦД 2 типу, ускладнений поліневропатією, на тлі хронічної герпес-вірусної інфекції / Л. А. Скрипко, В. А. Гриб, Л. Д. Чудовська // Збірник тез науково-практичної конференції з міжнародною участю "Сучасні аспекти клінічної неврології" – Івано-Франківськ. – 2013р. – С. 56. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення тез до друку).*

12. Скрипко Л. А. Вплив імунної дисфункції на клініко-електроміографічні особливості перебігу полінейропатії у хворих на ЦД 2 типу / Л. А. Скрипко // Збірник тез науково-практичної конференції з міжнародною участю "Сучасні аспекти клінічної неврології" – Івано-Франківськ. – 2014р. – С. 62-63. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення тез до друку).*

13. Скрипко Л. А. Роль імунної дисфункції у прогресуванні діабетичної поліневропатії у хворих на цукровий діабет 2 типу / Л. А. Скрипко // Матеріали X Міжнародної науково-практичної конференції "Розвиток наукових досліджень-2014" Секція: Медицина та біологія – Полтава. – 2014. - С. 79. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення тез до друку).*

14. Скрипко Л. А. Кореляційні співвідношення клініко-електроміографічних особливостей перебігу та ролі імунного чинника у хворих на цукровий діабет 2-го типу ускладнений полінейропатією / Л. А. Скрипко // Збірник тез Всеукраїнської конференції молодих вчених та студентів "Неврологічні порушення в осіб молодого віку". – Харків. – 2015. – С.43-44. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення тез до друку).*

Свідоцтво на корисну модель: Пат. 94649 U, МПК G01N 33/48 (2006.1) «Спосіб прогнозування поліневропатії тяжкого ступеня у хворих на цукровий діабет 2 типу» / В.А. Гриб, Л.А. Скрипко (UA) – № u2014 05853. Заявл. 30.05.2014. Опубл. 25.11.2014; Бюл. №22.

Інформаційний лист № 261 – 2015 «Спосіб прогнозування поліневропатії тяжкого ступеня у хворих на цукровий діабет 2 типу».

АНОТАЦІЯ

Скрипко Л. А. Оптимізація лікування поліневропатії у хворих на цукровий діабет 2 типу на базі комплексного нейроімунного підходу. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби. Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2017.

У дисертаційній роботі за допомогою клініко-лабораторних та інструментальних досліджень 138 пацієнтів продемонстровано значення змін показників клітинного та гуморального ланок імунітету, маркерів імунного запалення, зокрема ФНП- α , ІЛ-1 β , компонентів комплементу С3, С4, а також маркеру ушкодження мієліну периферичних нервів - РМР22 у прогресуванні поліневропатії.

Доведено, що у хворих на ЦД 2 типу, ускладнений симптомними стадіями ДПН, має місце змішаний тип ураження нервових волокон з переважанням аксонопатії, а з прогресуванням ступеня важкості поліневропатії спостерігається вторинна демієлінізація, як унаслідок поглиблення процесу аксонопатії, так і, ймовірно, внаслідок імунних порушень, що відображається активацією імунокомпетентних клітин, компонентів системи комплементу С3 та С4 та прозапальних цитокінів, зокрема ФНП- α та ІЛ-1 β , рівень показників яких корелює зі ступенем пошкодження мієлінових оболонок рухових волокон периферичних нервів нижніх кінцівок.

Встановлено, що рівень антитіл до РМР22 у хворих на ЦД 2 типу, достовірно зростає з прогресуванням ДПН ($p < 0,05$) на ґрунті зниження швидкості проведення збудження нервами ($p < 0,05$), яка є маркером функціонального стану мієліну нервового волокна.

Доведено, що комплексна терапія із застосуванням ІГЛП на фоні базового лікування хворих на ЦД 2 типу, ускладненого поліневропатією, відновлює ланки імунного гомеостазу, а додаткове включення нейротрофічного препарату піримідинових нуклеотидів сприяє ремієлінізації та пришвидшенню реінервації нервових волокон периферичних нервів.

Ключові слова: діабетична поліневропатія, цукровий діабет 2 типу, клітинний та гуморальний імунітет, периферичний мієліновий білок 22, комплексне лікування.

АННОТАЦИЯ

Скрипко Л. А. Оптимизация лечения полиневропатии у больных сахарным диабетом 2 типа на базе комплексного нейроиммунного подхода. - Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.15 - нервные болезни. Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика МЗ Украины, Киев, 2017.

В диссертационной работе с помощью клинико-лабораторных и инструментальных исследований 138 пациентов продемонстрировано значение изменений показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета, маркеров иммунного воспаления, в частности ФНО- α , ИЛ-1 β , компонентов комплемента С3, С4, а также маркера повреждения миелина периферических нервов - PMP22 в прогрессировании полиневропатии.

Доказано, что у больных СД 2 типа, осложненный симптомными стадиями ДПН, имеет место смешанный тип поражения нервных волокон с преобладанием аксонопатии, а с прогрессированием степени тяжести полинейропатии наблюдается вторичная демиелинизация, как следствие углубления процессов аксонопатии, так и, вероятно, в результате иммунных нарушений, что отображается активацией иммунокомпетентных клеток, компонентов системы комплемента С3 и С4 и провоспалительных цитокинов, в частности ФНО- α и ИЛ-1 β , уровень показателей которых коррелирует со степенью повреждения миелиновых оболочек двигательных волокон периферических нервов нижних конечностей.

Установлено, что уровень антител к PMP22 у больных СД 2 типа достоверно возрастает с прогрессированием ДПН ($p < 0,05$), что сопровождается снижением скорости проведения возбуждения по нервам ($p < 0,05$), которая является маркером функционального состояния миелина нервного волокна.

Доказано, что комплексная терапия с применением иммуноглобулина внутривенного простого (ИГВП) на фоне базового лечения больных СД 2 типа, осложненного полиневропатией, восстанавливает звенья иммунного гомеостаза, а дополнительное включение нейротрофического препарата пиримидиновых нуклеотидов (ППН) способствует ремиелинизации и ускорению реиннервации нервных волокон периферических нервов.

Ключевые слова: диабетическая полиневропатия, сахарный диабет 2 типа, клеточный и гуморальный иммунитет, периферический миелиновый белок 22, комплексное лечение.

SUMMARY

Skrypko L. A. Optimization of the polyneuropathy treatment in patients with type 2 diabetes mellitus on the basis of an integrated neuroimmune approach. – Manuscript.

There is a thesis for obtaining a Scientific Degree of the Candidate of Medical Sciences – the specialty 14.01.15 – nervous diseases. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education of Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2017.

In the thesis the author has demonstrated the significance of changing such parameters as cellular and humoral components of the immune system, markers of immune inflammation TNF- α , IL-1 β in particular, complement components C3, C4 as well as a marker of damage to the myelin of peripheral nerves - PMP22 in the polyneuropathy progression during clinical, laboratory and instrumental studies of 138 patients. It has been proved that patients with type 2 diabetes complicated by DPN have a mixed type of nerve fiber involvements with predominance of axonal degeneration. The secondary demyelization is observed with progression of the polyneuropathy severity. It happens owing to the worsening of the axonopathy process and, probably, due to immune

disorders, which are reflected by activation of the immune competent cells, components of the complement C3 and C4 and anti-inflammatory cytokines, TNF- α , IL-1 β in particular, the level of which is correlating with the degree of damage to the myelin sheaths of the motor fibers of peripheral nerves in the lower limbs.

It is established that the level of antibodies to peripheral myelin protein 22 in patients with type 2 diabetes significantly increase with progression of DPN ($p < 0.05$) on the grounds of reducing the nerve excitation speed ($p < 0.05$) which is a marker of the functional state of the nerve fiber myelin. It is proved that a complex therapy by using GLP on the ground of basic treatment of patients with type 2 diabetes complicated by polyneuropathy may renew immune homeostasis, and the additional introduction of the neurotrophin preparation of pyrimidine nucleotides facilitates the remyelination and accelerates reinnervation of the nerve fibers of the peripheral nerves.

Key words: diabetic polyneuropathy, type 2 diabetes, cellular and humoral immunity, peripheral myelin protein 22, combination treatment

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ І ПОЗНАЧЕНЬ

- БТ – базова терапія
- ДПН – діабетична поліневропатія
- ЕНМГ – електронейроміографія
- ІГЛП – імуноглобулін людський простий
- ІЛ-1 β – інтерлейкін-1 β
- ІРІ – імунорегуляторний індекс
- НДР – невропатичний дисфункціональний розрахунок
- НСР – невропатичний симптоматичний розрахунок
- ПД – потенціал дії
- ПЗО – практично здорові особи
- ПНП – полі невропатія
- ППН – препарат піримідинових нуклеотидів
- РЛ – резидуальна латенція
- СДС – синдром діабетичної стопи
- ФНП- α – фактор некрозу пухлин α
- ЦД – цукровий діабет
- ШПЗ – швидкість поширення збудження
- DCCT – Diabetes Control and Complications Trial
- IDF – International Diabetes Federation
- Ig – immunoglobulin (імуноглобулін)
- HbA1c – глікозильований гемоглобін
- РМР 22 – peripheral myelin protein 22 (периферичний мієліновий білок)