

Міністерство охорони здоров'я України
Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика

ТАХА САЛАХ АХМАД

УДК:617.735-02:6160379-008.64]-085-084

**КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ
ЗАСТОСУВАННЯ СПОЛУЧЕННЯ АРГІНІНУ ТА АНТИОКСИДАНТІВ
ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З НЕПРОЛІФЕРАТИВНОЮ
ДІАБЕТИЧНОЮ РЕТИНОПАТІЄЮ**



14.01.18 – Офтальмологія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2018

Дисертація є рукопис.

Робота виконана в Національному медичному університеті імені О. О. Богомольця Міністерства охорони здоров'я України

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор
Вітовська Оксана Петрівна,
Національний медичний університет
імені О. О. Богомольця, МОЗ України,
завідувач кафедри офтальмології

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, доцент
Петренко Оксана Василівна,
Національна медична академія
післядипломної освіти
імені П. Л. Шупика, МОЗ України,
професор кафедри офтальмології

доктор медичних наук, професор
Сакович Василій Микитович,
ДЗ «Дніпровська медична академія»,
МОЗ України,
професор кафедри
неврології та офтальмології

Захист дисертації відбудеться «29» листопада 2018 р. о 10.00 на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.05 у Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, МОЗ України, за адресою: 03126, Україна, м. Київ, проспект Комарова, 3, Київська міська клінічна офтальмологічна лікарня «Центр мікрохірургії ока», кафедра офтальмології

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, МОЗ України, (04112, Україна, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9)
Автореферат розісланий «26» жовтня 2018.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,

кандидат медичних наук, доцент



Н. С. Лаврик

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність роботи.

Проблема цукрового діабету (ЦД) вельми актуальна на сьогоднішній день, оскільки це захворювання щорічно охоплює все більшу кількість людей в усьому світі, незалежно від статі і віку (J. Walker, С. А. Рыков, С. А. Сук с соавт., 2013; Н. С. Асфандиярова, 2015; World Health Organization, 2016).

Супроводжується ЦД значними порушеннями в багатьох органах і системах організму, поступово приводячи до інвалідності та смерті. Серед численних негативних проявів цього захворювання відзначається діабетична ретинопатія (ДР), яка характеризується деструктивними змінами в сітківці ока і призводить до погіршення зору аж до повної сліпоти (С. В. Зяблицев, А. В. Коробова, О. В. Петренко с соавт, 2016). Розрізняють три ступеня тяжкості ДР: непроліферативну, препроліферативну і проліферативну (П. А. Бездетко, Е. В. Горбачева, 2013; J. Kogo, Н. Takagi, 2016; D. M. Nathan, 2015).

Різними дослідниками наводяться неоднакові дані з частоти ДР: через 5–7 років з моменту початку захворювання симптоми ДР ідентифікуються у 15–20 %, через 10 років – у 50–60 %, через 15–20 років – у 80 %, а через 30 років – майже у 100 % випадків (M. L. Tracey, S. M. McHugh, A. P. Fitzgerald et al., 2016). При ЦД 2-го типу ДР виявляється у 15–40 % хворих (S. Radda, M. Bolz, S. Egger et al., 2016).

В Україні також захворюваність на ДР значно зросла на тлі ЦД. У 1975 році до офтальмолога з приводу ДР зверталось в середньому 1,2 особи на 10 тис. населення, у 1991 році – 8,4 особи на 10 тис. населення, а в 2001 році цей показник досяг 15,2 особи на 10 тис. населення (П. А. Бездетко, Е. В. Горбачева, 2013).

Лікування ДР супроводжується низкою труднощів, передусім у зв'язку з несвоєчасним виявленням порушень у судинах сітківки. Найчастіше пацієнти з ЦД не надають значення погіршення зору на початкових стадіях розвитку ДР, а звертаються до офтальмолога в основному при більш вираженому перебігу захворювання. Єдиним способом недопущення сліпоти внаслідок ДР є своєчасне виявлення патології та адекватне лікування до моменту втрати зору (A. Lindenmeyer, J. A. Sturt, A. Hipwell et al., 2014).

На ранніх стадіях розвитку ДР не відзначається змін гостроти зору, і тому пацієнти не звертаються до лікаря. У зв'язку з цим зростає значення своєчасної ранньої діагностики (О. М. Смирнова, 2010).

Оскільки непроліферативна ДР є частково зворотнім процесом, саме на цій стадії розвитку бажано виявити захворювання і почати лікування. Сучасні підходи до лікування ґрунтуються на своєчасному виявленні змін у сітківці і запобіганню подальшої прогресії патологічного процесу.

Незважаючи на різноманітність підходів до лікування ДР, жодна з можливих методик лікування цієї патології не є достатньою, тому на сьогоднішній день прийнято комбінувати кілька підходів. Одним з успішних рішень для лікування змін сітківки ока при ЦД 2-го типу є застосування антиоксидантних і протизапальних препаратів (А. А. Акрабави, В. Н. Сакович, 2012). З огляду на це, розроблення нових методів профілактики і лікування ДР у хворих на ЦД 2-го типу є досить актуальною.

Зв'язок з науковими програмами, планами і темами.

Дисертаційна робота була виконана на кафедрі офтальмології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця і є фрагментом науково-дослідних робіт «Діагностика та лікування порушень оптичної системи ока» (№ держреєстрації 0110U002363, 2010–2014 рр.), «Діагностика та лікування порушень оптичної системи, судинних та дистрофічних змін органа зору» (№ держреєстрації 0115U002167, 2015-2017 рр.), в яких дисертант був співвиконавцем.

Мета роботи – підвищення ефективності профілактики і лікування діабетичної ретинопатії у хворих на ЦД 2-го типу шляхом додаткового застосування аргініну й антиоксидантів, що обґрунтовано результатами дослідження імунологічних показників.

Завдання дослідження:

1. Вивчити особливості порушень імунної системи при непроліферативній діабетичній ретинопатії (НПДР) у хворих на ЦД 2-го типу – рівень ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8 і ТФР- β крові, спонтанну продукцію прозапальних цитокінів, мітогенстимульовану цитокінсинтезуючу функцію імунокомпетентних клітин.

2. Вивчити особливості порушень імунної системи при НПДР у хворих на ЦД 2-го типу – кількісний склад активованих субпопуляцій лімфоцитів як їх основних продуцентів.

3. Дослідити імунологічну і клінічну ефективність використання амінокислоти аргініну в комплексі профілактики і лікування НПДР у хворих на ЦД 2-го типу.

4. Дослідити імунологічну і клінічну ефективність використання етиметилгідроксипіридину сукцинату в комплексі профілактики і лікування НПДР у хворих на ЦД 2-го типу.

5. Розробити новий метод профілактики і лікування НПДР у хворих на ЦД 2-го типу з урахуванням отриманих результатів клінічних та імунологічних досліджень.

6. Дослідити ефективність застосування поєднання аргініну і антиоксидантів у комплексі профілактики і лікування НПДР у хворих на ЦД 2-го типу.

7. Провести порівняльний аналіз функціональних показників очей після запропонованої терапії і традиційної терапії хворих на НПДР при ЦД 2-го типу.

Наукова новизна отриманих результатів.

Встановлено, що вміст лімфоцитів у пацієнтів на ЦД при наявності НПДР був вище значення здорових осіб на 23,3 % ($p < 0,01$). Вміст CD3+ клітин пацієнтів на ЦД і ДР був нижче даних контрольної групи на 21,6 % і 27,2 % ($p < 0,01$), CD8+ лімфоцитів на 32,8 % ($p < 0,01$), CD19+ лімфоцитів був вище на 42,3 % і 127 % ($p < 0,01$), імунорегуляторний індекс перевищував значення на 46,4 % ($p < 0,01$), CD25+ клітин перевищував значення на 41,8 % ($p < 0,01$) і 96,7 % ($p < 0,01$), HLA-DR+ лімфоцитів перевищував на 37,9 % і 80,4 % ($p < 0,01$), CD95+ лімфоцитів був збільшений на 340 % ($p < 0,01$), CD54+ лімфоцитів вище на 61,8 % з ($p < 0,01$) при НПДР.

Розширені наукові дані про особливості порушень імунітету при непроліферативній ДР у хворих на ЦД 2-го типу. Стимульована ФГА

проліферативна активність лімфоцитів у пацієнтів із НПДР була зниженою ($p < 0,01$) на 12,2 % порівняно зі здоровими особами, спонтанна проліферативна активність лімфоцитів була вище на 60,7 % ($p < 0,01$), вміст IgA нижче на 38,8 % ($p < 0,01$), рівень ЦК великого розміру був нижче на 38,3 %, а рівень середньомолекулярних – вище на 21 %, патогенних малого розміру – вище на 175 % ($p < 0,01$).

Доповнені наукові дані про особливості порушень імунітету при непроліферативній ДР у хворих на ЦД 2-го типу. Рівень ФНП- α у хворих на ЦД був вище ($p < 0,01$) значень контрольної групи на 50,6 %, у хворих на НПДР на 130,7 %; інтерлейкіну (ІЛ) -1 β на 34,9 % і на 96 % ($p < 0,05$); ІЛ-6 у 6,33 рази і в 2,95 рази ($p < 0,05$); ІЛ-8 у 5,67 рази і в 2,34 рази ($p < 0,05$); ТФР- β в 2,54 рази ($p < 0,05$) і 1,87 рази ($p < 0,05$) відповідно. Рівень спонтанної продукції ФНП- α був вищим за аналогічній групи порівняння на 41,01 % ($p < 0,05$), ІЛ-1 β на 32,8 % ($p < 0,05$), ІЛ-6 на 25,1 % ($p < 0,05$), ІЛ-8 на 24,3 % ($p < 0,05$), ТФР- β на 75,8 % ($p < 0,05$), а ІЛ-4 нижче на 28,6 % ($p < 0,05$).

У хворих на НПДР рівень CD25 + лімфоцитів, перевищував показник групи порівняння на 30,12 % ($p < 0,05$), кількість активованих HLADR + -лімфоцитів на 21,80 % ($p < 0,05$), а CD95 + -лімфоцитів на 79,5 % ($p < 0,05$). Також виявлено підвищення відносного числа активованих лімфоцитів з фенотипом CD54 + на 26,80 % ($p < 0,05$), CD11b + лімфоцитів на 35,52 % ($p < 0,05$) і CD62L + лімфоцитів на 14,84 % ($p < 0,05$). Рівень розчинної судинної молекули адгезії sVCAM в основній групі перевищував дані в групі порівняння на 24,26% ($p < 0,05$), а sICAM-1 на 21,75 % ($p < 0,05$).

Застосування аргініну статистично значимо підвищує рівень CD3+ лімфоцитів на 35,02 % ($p < 0,05$), CD8-лімфоцитів на 36,6 % ($p < 0,05$), підвищує проліферативну активність T-лімфоцитів на 7,6 % ($p < 0,05$), знижує спонтанну РБТЛ на 26,3 % ($p < 0,05$), знижує рівень патогенних ЦК середнього розміру (11-19S) на 18,3 % ($p < 0,05$), а малого (< 11S) на 25,81 % ($p < 0,05$), при одночасному збільшенні концентрації фізіологічних ЦК великого розміру (> 19S) на 41,14 % ($p < 0,05$), знижує рівень ФНП- α на 43,8 % ($p < 0,05$), ІЛ-1 β на 39,3 % ($p < 0,05$), ІЛ-6 на 30,5 % ($p < 0,05$), ТФР- β на 47,6 % ($p < 0,05$), а також збільшення сироваткової концентрації протизапального ІЛ-4 на 24,1 % ($p < 0,05$).

Доповнені наукові дані про вплив етилметилгідроксипіридину сукцинату на показники імунітету у хворих з НПДР та ЦД 2-го типу. Його застосування статистично значимо знижує рівень спонтанної РБТЛ на 15,77 % ($p < 0,05$), рівень патогенних ЦК середнього розміру (11-19S) на 16,22 % ($p < 0,05$), а малого (< 11S) на 18,95 % ($p < 0,05$), при одночасному збільшенні концентрації фізіологічних ЦК великого розміру (> 19S) на 26,47% ($p < 0,05$), знижує рівні ФНП- α на 43,4 % ($p < 0,05$), ІЛ-1 β на 40,68 % ($p < 0,05$), ІЛ-6 на 28,78 % ($p < 0,05$), ТФР- β на 47,26 % ($p < 0,05$), а також збільшує концентрацію ІЛ-4 на 30,11 % ($p < 0,05$).

Встановлено, що поєднане застосування амінокислоти аргініну та етилметилгідроксипіридину сукцинату у пацієнтів з НПДР дозволило статистично значимо підвищити рівень CD3 + лімфоцитів на 37,59 % ($p < 0,05$), знизити рівень спонтанної РБТЛ на 36,67 % ($p < 0,05$), знизити рівень патогенних ЦК середнього

розміру (11-19S) на 36,3 % ($p < 0,05$), малого ($< 11S$) на 114,9 % ($p < 0,05$), при одночасному збільшенні концентрації фізіологічних ЦІК великого розміру ($> 19S$) на 60,02 % ($p < 0,05$), зниження рівнів ФНП- α на 54,05 % ($p < 0,05$), ІЛ-1 β на 42,84% ($p < 0,05$), ІЛ-6 на 21,52 % ($p < 0,05$), а також збільшення концентрації ІЛ-4 на 29,04 % ($p < 0,05$).

Практичне значення отриманих результатів.

Запропановано до традиційних способів лікування непроліферативної діабетичної ретинопатії додаткове застосування аргініну й антиоксидантів.

Розроблено методи оцінювання ступеня тяжкості ретинопатії (Пат. 65807 Україна, МПК (2011) «Спосіб оцінки ступеня тяжкості ретинопатії». Опубл. 12.12.2011; бюл.№ 23/2011).

Розроблено спосіб оцінювання ефективності лікування непроліферативної діабетичної ретинопатії (Пат. 123063 Україна, МПК (2018) «Спосіб оцінки ефективності лікування непроліферативної діабетичної ретинопатії у хворих на артеріальну гіпертензію». Опубл. 12.02.2018; бюл.№3/2018).

Впровадження в практику.

Розроблений спосіб профілактики та лікування НПДР при ЦД 2-го типу, що полягає у застосуванні амінокислот аргініну й антиоксидантів на тлі традиційного консервативного лікування та впроваджено в практику офтальмологічного відділення Олександрівської клінічної лікарні (м. Київ), консультативній поліклініки Київського міського клінічного ендокринологічного центру (м. Київ), відділенні мікрохірургії ока КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня ЗОР» (м. Запоріжжя).

Результати дисертаційного дослідження включені в програму лекцій та практичних занять кафедри офтальмології НМУ імені О. О. Богомольця, Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова і військової терапії Української військово-медичної академії.

Особистий внесок автора. Вибір теми дисертації, спрямованість досліджень належить науковому керівнику д-ру мед. наук, професору О. П. Вітовській. У співробітництві з науковим керівником визначено методологічну побудову роботи.

Дисертантом самостійно було проведено інформаційний і патентний пошук, аналіз наукової літератури по досліджуваній проблемі.

Клінічні спостереження й офтальмологічне дослідження хворих з НПДР і ЦД 2-го типу проводилися автором самостійно.

Імунологічні дослідження були виконані в Науково-дослідницькому інституті експериментальної та клінічної медицини (директор – д-р мед. наук, професор Л. В. Натрус) Національного медичного університету імені О. О. Богомольця МОЗ України при консультативній допомозі д-ра біол. наук, проф. Н. Г. Бичкової.

Статистичне оброблення результатів клінічних та імунологічних досліджень виконано здобувачем самостійно.

У наукових роботах, опублікованих за матеріалами дисертації, співучасник мав головну роль у формулюванні мети, завдань, методології дослідження, статистичного оброблення й аналізу результатів.

Дисертант виражає подяку за консультативну допомогу при виконанні дисертаційної роботи заслуженому лікарю України, члену-кореспонденту

Національної академії медичних наук України, д-ру мед. наук, професору З. Ф. Веселовській та д-ру мед. наук, професору Р. Л. Скрипник.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи були розглянуті та обговорені на міждисциплінарній науково-практичній конференції «Епідеміологія, імунопатогенез, діагностика, лікування хламідіозу та TORCH-інфекцій». – Київ, (23–24 листопада 2011 р.); на міжнародному науково-практичному конгресі студентів і молодих учених «Актуальні проблеми сучасної медицини». – Київ, (15–17 жовтня 2014 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Реабілітація хворих з патологією органу зору». – Харків, (листопад 2014 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Бронхіальна астма, алергія, імунологія – Сучасні досягнення та перспективи розвитку» (Київ, 26–27 березня 2015 р.); на VII Міжнародній науково-практичній конференції студентів і молодих учених, національний медичний університет ім. О. О. Богомольця. – Київ, 2015; науково-практичній конференції з міжнародною участю «Бронхіальна астма, алергія, клінічна та лабораторна імунологія – сьогоднішня та перспектива» (Київ, 29–30 березня 2018 р.).

Публікації. Основні положення дисертації викладені в 17 публікаціях. З них п'ять статей – у журналах і збірниках, відповідно до «Переліку наукових фахових видань України», (у т. ч. одна, яка входить до міжнародної наукометричної бази РИНЦ), одна стаття – у іноземному фаховому журналі, два патенти України на користну модель, дев'ять тез у збірниках наукових праць, матеріалах і тезах конференцій, з'їздів.

Обсяг і структура роботи. Дисертаційну роботу виконано українською мовою на 183 сторінках комп'ютерного тексту. Робота складається із анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалу і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення отриманих результатів, висновків і практичних рекомендацій, списку використаних джерел і додатків. Дисертація ілюстрована 34 таблицями, 16 рисунками. Список використаних літературних джерел містить 300 найменувань, з них кирилицею 119 та латиницею 181.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Для дослідження було залучено 241 пацієнта (241 пара очей) з ЦД 2-го типу та непроліферативну діабетичну ретинопатію (рівень 10 за ETDRS), у яких вивчалися функціональні показники органу зору на тлі проведення консервативної терапії, з них:

71 пацієнт (контрольна група) отримував 2 курси консервативної терапії згідно протоколу надання медичної допомоги хворим з діабетичною ретинопатією (додаток до наказу МОЗ України від 15.03.2007 № 117), що включали метформін у поєднанні з одним з препаратів сульфаніл-сечовини.

45 пацієнтів (група «Тівортін») у додатку до консервативної терапії отримували амінокислоту аргінін у складі препарату «Тівортін».

47 пацієнтів (група «Мексикор»), крім консервативної терапії, отримували етилметилгідроксипіридину сукцинат у складі препарату «Мексикор».

78 пацієнтів (група «Тівортін + Мексикор») на тлі 2-х курсів консервативної терапії одночасно приймали препарати «Тівортін» і «Мексикор».

Методи дослідження

Усі пацієнти дали письмову згоду на участь у дослідженні. Пацієнтам рекомендували не змінювати свій звичайний спосіб життя і режим харчування. Контроль над станом їх здоров'я здійснював медичний персонал клініки.

Офтальмологічні. Візометрія за методикою ETDRS, дослідження ВОТ, периметрія, офтальмоскопія, сонографія, оптична когерентна томографія, критична частота злиття миготінь.

Імунологічні. У всіх хворих до початку дослідження і в процесі спостереження і по закінченню періоду прийому препарату визначали рівень ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8 і ТФР- β у крові, спонтанну продукцію прозапальних цитокінів, мітогенстимульовану цитокінсинтезуючу функцію імунокомпетентних клітин.

Статистичні. Для збереження і подальшого оброблення матеріалів було створено електронну базу даних. Для оброблення отриманих результатів застосовувалися стандартні методи математичної статистики. Статистичне оброблення результатів проводилася з використанням ліцензійного програмного пакету Statistica 10 (StatSoft, Incorporates, США) і Excel 2010 (Microsoft Corporation, США).

Результати досліджень.

При додатковому до традиційної терапії додаванні амінокислоти аргініну було відзначено достовірне зниження рівня CD3+ лімфоцитів на 35 % ($p < 0,05$) порівняно з традиційною терапією, також відбувалася нормалізація імунорегуляторного індексу з достовірним підвищенням рівня CD8-лімфоцитів на 36,6 % ($p < 0,05$). Крім того, призначення пацієнтам традиційної терапії в поєднанні з аргініном сприяло зменшенню виражених явищ В-лімфоцитозу на тлі достовірного зниження кількості активованих субпопуляцій лімфоцитів, що експресують різні молекули адгезії, а саме підвищений рівень експресії рецептора ICAM-1 (CD54+) на лімфоцитах периферичної крові на 27,6 %, а також зниження рівня рецепторів CD11b+ (ліганд CD54+ рецептора) на 36,3 % і CD62L+ на 24 %.

Вивчення функціональної активності імунокомпетентних клітин показало, що у хворих основної групи в динаміці лікування було виявлено підвищення проліферативної активності Т-лімфоцитів на 7,6 % ($p < 0,05$), що свідчить про відновлення чутливості рецепторного апарату Т-клітин, а також нормалізацію спонтанної РБТЛ, рівень якої знизився на 26,3 % ($p < 0,05$) і досяг значень контрольної групи, що, в свою чергу, свідчить про зниження аутоімунних проявів з постійною антигенною стимуляцією аутоантигенами тканини ока і зменшення ступеня пошкодження ендотелію судин як прояву ЦД 2-го типу.

У хворих основної групи, які отримували додатково до традиційної терапії амінокислоту аргінін, спостерігалася статистично значуще зниження концентрації IgG після проведеного лікування на 16,5 % і підвищення IgA на 48 %, а вміст IgM залишався незмінним. Проведене лікування також сприяло усуненню дисбалансу ЦІК – у пацієнтів основної групи відзначалося достовірне зниження рівня патогенних ЦІК середнього розміру (11-19S) на 18,3 % ($p < 0,05$), а малого (<11S) на 25,81 % ($p < 0,05$), при одночасному збільшенні концентрації фізіологічних ЦІК великого розміру (> 19S) на 41,14 % ($p < 0,05$). У результаті проведеного лікування при застосуванні амінокислоти аргініну було встановлено статистично значуще

зниження рівня прозапальних цитокінів: ФНП- α на 43,8 % ($p < 0,05$), ІЛ-1 β на 39,3 % ($p < 0,05$), ІЛ-6 на 30,5 % ($p < 0,05$), ТФР- β на 47,6 % ($p < 0,05$), а також збільшення сироваткової концентрації протизапального ІЛ-4 на 24,1 % ($p < 0,05$) до значень, які не відрізнялися від норми.

Отримані результати свідчать про виражений протизапальний ефект такої схеми лікування, відбувається відновлення рецепторного апарату лімфоцитів, зменшується рівень імуноглобулінів і протизапальних цитокінів, що клінічно проявлялося зменшенням прогресування ДР.

Дослідження функціональних параметрів зору при НДПР показало, що додавання амінокислоти аргініну до традиційного лікування дозволило покращити гостроту зору на 26,5 % після двох курсів лікування, а показник КЧЗМ достовірно підвищити на 8 % після першого курсу лікування, і на 9 % після другого курсу лікування порівняно з показником до лікування ($p < 0,05$) (табл. 1).

Таблиця 1

Порівняння показників КЧЗМ у хворих 1-ї групи до лікування, після першого і другого курсів традиційного лікування з додатковим застосуванням амінокислоти аргініну через 1, 3 і 6 місяців спостережень

Показник	До лікування ($n = 45$)	I курс лікування, ($n = 45$)			II курс лікування, ($n = 45$)		
		1 місяць	3 місяця	6 місяців	1 місяць	3 місяця	6 місяців
КЧЗМ, (Гц)	38,1 \pm 0,05	39,6 \pm 0,05*	40,2 \pm 0,03*	41,4 \pm 0,02*	41,6 \pm 0,05*	41,7 \pm 0,03*	41,7 \pm 0,02*

Примітки: * – різниця показників до лікування і у відповідні строки спостереження статистично значуща ($p < 0,05$).

При додаванні до традиційної терапії етилметилгідроксипіридину сукцинату були відмічені наступні позитивні зміни: статистично значуще зменшення вмісту CD95+ лімфоцитів на 14,6 %, також нормалізація спонтанної РБТЛ, рівень якої знизився на 15,77 % ($p < 0,05$), що свідчить про зниження аутоімунних процесів і зменшення ступеня пошкодження ендотелію судин як прояву ЦД 2-го типу. Проведене лікування сприяло усуненню дисбалансу ЦК – у пацієнтів основної групи відзначалося достовірне зниження рівня патогенних ЦК середнього розміру (11-19S) на 16,22 % ($p < 0,05$), а малого (< 11S) на 18,95 % ($p < 0,05$), при одночасному збільшенні концентрації фізіологічних ЦК великого розміру (> 19S) на 26,47 % ($p < 0,05$).

У результаті проведеного лікування в основній групі пацієнтів було встановлено достовірне зниження рівня прозапальних цитокінів: ФНП- α на 43,4 % ($p < 0,05$), ІЛ-1 β на 40,68 % ($p < 0,05$), ІЛ-6 на 28,78 % ($p < 0,05$), ТФР- β на 47,26 % ($p < 0,05$), а також збільшення сироваткової концентрації протизапального ІЛ-4 на 30,11 % ($p < 0,05$) до значень, які не відрізнялися від норми. Отримані дані вказують на пригнічення запальних процесів у хворих на ЦД 2-го типу з НДПР при лікуванні етилметилгідроксипіридину сукцинатом.

Використовування етилметилгідроксипіридину сукцинату в якості додаткової терапії до традиційного лікування призвело до покращення гостроти зору 33,8 %,

після двох курсів лікування та показника КЧЗМ на 7 % після першого курсу лікування і на 9 % після другого курсу лікування (табл. 2).

Таблиця 2

Порівняння показників КЧЗМ у хворих 2-ї групи до лікування, після першого і другого курсів традиційного лікування з додатковим застосуванням етилметилгідроксипіридину сукцинату через 1, 3 і 6 місяців спостережень

Показник	До лікування (n = 47)	I курс лікування, (n = 47)			II курс лікування, (n = 47)		
		1 місяць	3 місяця	6 місяців	1 місяць	3 місяця	6 місяців
КЧЗМ, (Гц)	38,7 ± 0,03	39,9 ± 0,08*	40,1 ± 0,03*	41,8 ± 0,04*	41,9 ± 0,07*	42,1 ± 0,03*	42,4 ± 0,04*

Примітка. * – різниця показників до лікування і у відповідні строки спостереження статистично значуща ($p < 0,05$).

Клініко-імунологічна ефективність поєднаного застосування аргініну та етилметилгідроксипіридину сукцинату в комплексному лікуванні хворих на непроліферативну діабетичну ретинопатію дозволило статистично значимо підвищити рівень CD3 + лімфоцитів на 37,59 % ($p < 0,05$), знизити рівень спонтанної РБТЛ на 36,67 % ($p < 0,05$), знизити рівень патогенних ЦК середнього розміру (11-19S) на 36,3 % ($p < 0,05$), малого (<11S) на 114,9 % ($p < 0,05$), при одночасному збільшенні концентрації фізіологічних ЦК великого розміру (> 19S) на 60,02 % ($p < 0,05$), зниження рівнів ФНП- α на 54,05 % ($p < 0,05$), ІЛ-1 β на 42,84 % ($p < 0,05$), ІЛ-6 на 21,52 % ($p < 0,05$), а також збільшення концентрації ІЛ-4 на 29,04 % ($p < 0,05$). Отримані данні наведено в табл. 3.

Таблиця 3

Порівняння вмісту цитокінів у периферичній крові хворих на ЦД 2-го типу з НПДР до лікування, після застосування традиційної терапії і терапії з додатковим застосуванням поєднання аргініну з етилметилгідроксипіридину сукцинатом, та здоровими особами ($M \pm m$)

Показники	Хворі на ЦД 2-го типу з НПДР (до лікування) (n = 160)	Хворі на ЦД 2-го типу з НПДР (після лікування)		Контрольна група (n = 40)
		Традиційна терапія (n = 45)	Етилметил-гідроксипіридин сукцинат+аргінін (n = 60)	
ФНП- α , пг/мл	98,50 ± 4,51*	83,15 ± 4,7*	45,26 ± 3,80** х	42,47 ± 4,28
ІЛ-1 β , пг/мл	76,13 ± 3,92*	69,40 ± 3,5*	43,50 ± 3,6** х	38,83 ± 4,2
ІЛ-6, пг/мл	19,41 ± 1,12*	17,31 ± 1,3*	11,28 ± 0,96** х	10,44 ± 0,88
ІЛ-4, пг/мл	19,70 ± 1,35*	20,65 ± 1,75	25,80 ± 1,55** х	25,62 ± 1,8
ТФР- β , пг/мл	96,35 ± 7,31*	85,4 ± 6,5*	46,31 ± 2,81* х	41,37 ± 2,48

Примітки: * – достовірність відмінностей показників щодо даних контрольної групи ($p < 0,05$); ** – достовірність відмінностей показників до і після лікування ($p < 0,05$); х – достовірність відмінностей показників між основною групою і групою порівняння ($p < 0,05$); n – кількість хворих.

Також проводили визначення показника КЧЗМ органа зору у хворих на ЦД 2-го типу та непроліферативну ретинопатію при застосуванні комбінації препаратів амінокислоти аргініну й етилметилгідроксипіридину сукцинату при різних курсах лікування (3 і 6 місяців). У результаті проведених досліджень комбінація препаратів амінокислоти аргініну й етилметилгідроксипіридину сукцинату призвела до підвищення показників КЧЗМ на 10 % через 6 місяців після першого курсу лікування, і на 14 % через 6 місяців після другого курсу лікування порівняно з показником до лікування ($p < 0,05$). Отриманні дані представлені у табл. 4.

Таблиця 4

Порівняння показників КЧЗМ у хворих 3-ї групи до лікування, після першого і другого курсів традиційного лікування з додатковим застосуванням поєднання амінокислоти аргініну і етилметилгідроксипіридину сукцинату через 1, 3 і 6 місяців спостережень

Показник	До лікування ($n = 78$)	I курс лікування ($n = 78$)			II курс лікування ($n = 78$)		
		1 місяць	3 місяця	6 місяців	1 місяць	3 місяця	6 місяців
КЧЗМ, (Гц)	38,1 ± 0,02	42,3 ± 0,07*	42,8 ± 0,05*	43,1 ± 0,02*	43,5 ± 0,04*	43,9 ± 0,06*	44,1 ± 0,02*

Примітка. * – різниця показників до лікування і у відповідні строки спостереження статистично значуща ($p < 0,05$).

Крім того, проводилося дослідження ГЗ протягом двох курсів лікування додатково до традиційної протидіабетичної терапії застосування комбінації препаратів аргініну і етилметилгідроксипіридину сукцинат. У результаті було показано, що у пацієнтів I підгруп (пацієнти зі значенням гостроти зору від 69 до 74 зн.) 3-ї групи (комбіноване лікування) і КГ (традиційна протидіабетична терапія) після проведення другого курсу лікування і через 1 місяць відзначено статистично значуще підвищення показників ГЗ – 3-тя група: до 80,1 ± 1,3 зн., на 4,7 ± 1,3 зн., на 6,2 %, в КГ: до 77,3 ± 1,2, на 3,0 ± 1,1 зн., на 4,2 %. Через 3 місяці показники хворих 3-ї групи статистично значимо підвищилися до значення 78,0 ± 1,2 зн., на 2,6 ± 1,1 зн., на 3,5 % ($p < 0,05$), у пацієнтів КГ – стабілізувалися ($p > 0,05$), через 6 місяців – у пацієнтів 3-ї групи статистично значимо підвищилися до значення 76,6 ± 1,3 зн., на 1,2 ± 1,2 зн., на 3,5 % ($p < 0,05$), а в КГ – зменшилися до значення 72,3 ± 1,2, на 2,0 ± 1,1, на 2,7 % ($p < 0,05$).

У пацієнтів II підгрупи (пацієнти зі значенням ГЗ більше 78 зн.) 3-ї групи на всіх термінах спостереження відзначено статистично значуще підвищення показників ГЗ – після лікування до 88,7 ± 0,9 зн., на 4,9 ± 0,9 зн., на 5,9 %; через 1 місяць до 87,5 ± 0,9 зн., на 3,7 ± 0,9 зн., на 4,4 %, через 3 місяці до 86,8 ± 0,9 зн., на 2,8 ± 0,9 зн., на 3,6 %, через 6 місяців ($p < 0,05$). При цьому у хворих II підгрупи КГ: після лікування – 85,9 ± 0,8 зн., показник статистично значимо підвищився на 3,2 ± 1,0 зн., на 3,9 %, через 1 місяць – 85,1 ± 0,8, на 2,4 ± 1,0 зн., на 2,9 %, ($p < 0,05$). Через 3 і 6 місяців після проведення першого курсу лікування у пацієнтів II підгрупи КГ показник був стабілізований на значеннях 84,0 ± 1,0 і 81,8 ± 1,4 зн. відповідно ($p > 0,05$).

При цьому через 6 місяців після проведення другого курсу лікування встановлено статистично значущу різницю між показниками 3-ї групи і КГ: I підгрупи – $76,6 \pm 1,3$ і $72,3 \pm 1,2$, на $4,3 \pm 1,3$ зн., на $6,0 \%$, ($p < 0,05$), II підгрупи – $85,8 \pm 0,9$ і $81,8 \pm 1,4$, на $4,0 \pm 1,2$ зн., на $4,9 \%$, ($p < 0,05$) (табл. 5).

Таблиця 5

Показники гостроти зору у хворих після другого курсу лікування з додатковим застосуванням поєднання амінокислоти аргініну і етилметилгідроксипіридину сукцинату через 1, 3 і 6 місяців спостережень (n = 149) (M ± m)

Термін спостереження	Показники гостроти зору (зн.)			
	I підгрупа (≤ 78 зн.)		II підгрупа (≤ 78 зн.)	
	3 (n = 45)	КГ (n = 39)	3 (n = 33)	КГ (n = 32)
До лікування	$73,3 \pm 0,9$	$74,2 \pm 0,8$	$81,9 \pm 0,8$	$82,3 \pm 0,9$
До другого курсу лікування	$75,4 \pm 1,0^*$	$74,3 \pm 1,0$	$83,8 \pm 0,8^*$	$82,7 \pm 1,1$
Після лікування	$80,1 \pm 1,3^*$	$77,3 \pm 1,2^*$	$88,7 \pm 0,9^*$	$85,9 \pm 0,8^*$
Через 1 місяць	$79,0 \pm 1,3^*$	$76,3 \pm 1,2^*$	$87,5 \pm 0,9^*$	$85,1 \pm 0,8^*$
Через 3 місяці	$78,0 \pm 1,2^*$	$74,1 \pm 1,2$	$86,8 \pm 0,9^*$	$84,0 \pm 1,0$
Через 6 місяців	$76,6 \pm 1,3^{**}$	$72,3 \pm 1,2^*$	$85,8 \pm 0,9^{**}$	$81,8 \pm 1,4$

Примітки: * – різниця показників до другого курсу лікування і у відповідні строки спостереження статистично значуща ($p < 0,05$);

** – різниця показників підгруп I-ї групи і КГ через 6 місяців спостереження статистично значуща.

ВИСНОВКИ

1. ЦД 2-го типу залишається найважливішою медичною і соціальною проблемою у світі. За даними IDF і ВООЗ у 2016 р. у світі налічується 381 млн хворих на ЦД. Одним з найбільш важких ускладнень ЦД є ДР; її частота після 5–7 років з моменту початку захворювання становить 15–20 %, через 10 років – 50–60 %, через 15–20 років – 80 %, а через 30 років – майже 100 %. При ЦД II типу ДР виявляється у 15–40 % випадків. Важливу роль в її розвитку відіграють порушення імунітету, дані про який є суперечливими. Вивчення їх ролі у розвитку ДР при ЦД 2-го типу і розроблення на підставі цього нових методів її профілактики та лікування є актуальним завданням сучасної офтальмології.

2. Стимульована ФГА проліферативна активність лімфоцитів у пацієнтів із НПДР була зниженою ($p < 0,01$) на 12,2 % порівняно зі здоровими особами, спонтанна проліферативна активність лімфоцитів була вище на 60,7 % ($p < 0,01$), вміст IgA нижче на 38,8 % ($p < 0,01$), рівень ЦК великого розміру був нижче на 38,3 %, а рівень середньо молекулярних – вище на 21 %, патогенних малого розміру – вище на 175 % ($p < 0,01$). Рівень ФНП- α у хворих на ЦД був вище ($p < 0,01$) значень контрольної групи на 50,6 %, у хворих на НПДР – на 130,7 %; інтерлейкіну (ІЛ) -1 β на 34,9 % і на 96 % ($p < 0,05$); ІЛ-6 у 6,33 рази і в 2,95 рази ($p < 0,05$); ІЛ-8 у 5,67 рази і в 2,34 рази ($p < 0,05$); ТФР- β в 2,54 рази ($p < 0,05$) і 1,87 рази ($p < 0,05$).

відповідно. Рівень спонтанної продукції ФНП- α був вищим за аналогічний групи порівняння на 41,01 % ($p < 0,05$), ІЛ-1 β на 32,8 % ($p < 0,05$), ІЛ-6 на 25,1 % ($p < 0,05$), ІЛ-8 на 24,3 % ($p < 0,05$), ТФР- β на 75,8 % ($p < 0,05$), а ІЛ-4 нижче на 28,6 % ($p < 0,05$).

3. Відносний вміст лімфоцитів у пацієнтів хворих на ЦД 2-го типу при наявності НПДР був вище значення здорових осіб на 23,3 % ($p < 0,01$). Вміст CD3+ клітин пацієнтів на ЦД і ДР був нижче даних контрольної групи на 21,6 % і 27,2 % ($p < 0,01$), CD8+ лімфоцитів на 32,8 % ($p < 0,01$), CD19+ лімфоцитів був вище на 42,3 % і 127 % ($p < 0,01$), імунорегуляторний індекс перевищував значення на 46,4 % ($p < 0,01$), CD25+ клітин перевищував значення на 41,8 % ($p < 0,01$) і 96,7 % ($p < 0,01$), HLA-DR+ лімфоцитів перевищував на 37,9 % і 80,4 % ($p < 0,01$), CD95+ лімфоцитів був збільшений на 340 % ($p < 0,01$), CD54+ лімфоцитів вище на 61,8 % з ($p < 0,01$), рівень CD25 + лімфоцитів, перевищував показник групи порівняння на 30,12 % ($p < 0,05$), кількість активованих HLADR + -лімфоцитів на 21,80 % ($p < 0,05$), а CD95 + -лімфоцитів на 79,5 % ($p < 0,05$). Також виявлено підвищення відносного числа активованих лімфоцитів з фенотипом CD54 + на 26,80 % ($p < 0,05$), CD11b + лімфоцитів на 35,52 % ($p < 0,05$) і CD62L + лімфоцитів на 14,84 % ($p < 0,05$). Рівень розчинної судинної молекули адгезії sVCAM в основній групі перевищував дані в групі порівняння на 24,26 % ($p < 0,05$), а sICAM-1 на 21,75 % ($p < 0,05$).

4. Застосування амінокислоти аргініну у пацієнтів з НПДР статистично значимо підвищував рівень CD3+ лімфоцитів на 35,02 % ($p < 0,05$), CD8-лімфоцитів на 36,6 % ($p < 0,05$), підвищував проліферативну активність T-лімфоцитів на 7,6 % ($p < 0,05$), знижував спонтанну РБТЛ на 26,3 % ($p < 0,05$), знижував рівень патогенних ЦК середнього розміру (11-19S) на 18,3 % ($p < 0,05$), а малого (<11S) на 25,81 % ($p < 0,05$), при одночасному збільшенні концентрації фізіологічних ЦК великого розміру (> 19S) на 41,14 % ($p < 0,05$), знижував рівень ФНП- α на 43,8 % ($p < 0,05$), ІЛ-1 β на 39,3 % ($p < 0,05$), ІЛ-6 на 30,5 % ($p < 0,05$), ТФР- β на 47,6 % ($p < 0,05$), а також збільшував сироваткову концентрацію протизапального ІЛ-4 на 24,1 % ($p < 0,05$).

5. Застосування етилметилгідроксипіридину сукцинату у пацієнтів з НПДР статистично значимо знижувало рівень спонтанної РБТЛ на 15,77 % ($p < 0,05$), рівень патогенних ЦК середнього розміру (11-19S) на 16,22 % ($p < 0,05$), а малого (< 11S) на 18,95 % ($p < 0,05$), при одночасному збільшенні концентрації фізіологічних ЦК великого розміру (> 19S) на 26,47 % ($p < 0,05$), знижував рівні ФНП- α на 43,4 % ($p < 0,05$), ІЛ-1 β на 40,68 % ($p < 0,05$), ІЛ-6 на 28,78 % ($p < 0,05$), ТФР- β на 47,26 % ($p < 0,05$), а також збільшував концентрацію ІЛ-4 на 30,11 % ($p < 0,05$).

6. Розроблено новий метод профілактики і лікування НПДР у хворих на ЦД 2-го типу, який полягає у застосуванні поєднання амінокислоти аргініну, (4,2 % по 100 мл в / в крапельно, один раз на день 10 днів) і антиоксидант етилметилгідроксипіридину сукцинату (50 % по 2,0 мл в / м один раз на день 10 днів, потім у середину по 100 мг (1 капсула) 3 рази на день протягом місяця; повторний курс через 6 місяців) на тлі традиційного консервативного лікування.

7. Поєднане застосування амінокислоти аргініну й етилметилгідроксипіридину сукцинату у пацієнтів з НПДР дозволило статистично значимо підвищити рівень CD3 + лімфоцитів на 37,59 % ($p < 0,05$), знизити рівень спонтанної РБТЛ на 36,67 % ($p < 0,05$), знизити рівень патогенних ЦК середнього розміру (11-19S) на 36,3 % ($p < 0,05$), малого (< 11S) на 114,9 % ($p < 0,05$), при одночасному збільшенні концентрації фізіологічних ЦК великого розміру (> 19S) на 60,02 % ($p < 0,05$), зниження рівнів ФНП- α на 54,05 % ($p < 0,05$), ІЛ-1 β на 42,84 % ($p < 0,05$), ІЛ-6 на 21,52 % ($p < 0,05$), а також збільшення концентрації ІЛ-4 на 29,04 % ($p < 0,05$).

8. Розроблено новий метод профілактики і лікування НПДР у хворих на ЦД 2-го типу, що полягає у застосуванні амінокислоти аргініну і антиоксидантів на фоні традиційного консервативного лікування. Додавання амінокислоти аргініну до традиційного консервативного лікування підвищило ефективність ГЗ на 26,5 % після двох курсів лікування, додавання етилметилгідроксипіридину сукцинату на 33,8 % після двох курсів лікування, комбіноване застосування цих препаратів поліпшило гостроту зору на 36,2 % після двох курсів лікування ($p < 0,05$), а також додавання амінокислоти аргініну до традиційного лікування дозволило підвищити показник КЧЗМ на 8 % після першого курсу лікування, і на 9 % після другого курсу лікування порівняно з показником до лікування, додавання етилметилгідроксипіридину сукцинату на 7 % після першого курсу лікування, і 9 % після другого курсу лікування, додавання комбінації цих препаратів дозволило підвищити показник КЧЗМ на 10 % після першого курсу лікування, і на 14 % після другого курсу лікування ($p < 0,05$).

СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Вітовська О. П. Особливості імунного та цитокинового статусу у хворих на діабетичну ретинопатію / О. П. Вітовська, С. А. Таха, Н. Г. Бичкова // Питання експериментальної та клінічної медицини. – Донецьк, 2014. – № 18. – С. 78–85.
2. Вітовська О. П. Нарушения цитокиновой регуляции у пациентов с диабетической ретинопатией / О. П. Вітовська, С. А. Таха, Н. Г. Бичкова // Український медичний часопис. – 2016. – № 6. – С. 93–95.
3. Вітовська О. П. Клинико-иммунологическая эффективность использования аргинина в комплексном лечении больных с непролиферативной диабетической ретинопатией. Новые подходы к терапии непролиферативной диабетической ретинопатии / О. П. Вітовська, С. А. Таха, Н. Г. Бичкова, Н. Г. Соколова // Український медичний часопис. – 2017. – № 4 (120). – С. 81–83.
4. Vitovska O. P. The Efficacy of using Arginine in complex therapy of Patients with non proliferative diabetic retinopathy / O. P. Vitovska, S. A. Taha, N. H. Bychkova // East European Science Journal. November 2017. – № 27, part 2., p. 38–42.
5. Вітовська О. П. Эффективность применения комбинации аргинина и этилметилгидроксипиридина сукцината в коррекции нарушения иммунной системы при диабетической ретинопатии / О. П. Вітовська, С. А. Таха, Н. Г. Бичкова // Науково-практичний журнал «Імунологія та алергологія: Наука і практика». – 3-4'2017. – С. 20–24.

6. Вітовська О. П. Особенности иммунного статуса и новые возможности его коррекции у больных непролиферативной диабетической ретинопатией и сахарным диабетом 2 типа / О. П. Вітовська, С. А. Таха, Н. Г. Бичкова // Вісник проблем біології і медицини – 2018. – Вип. 1. – Т. 2 (143). – С. 103–108.

7. Скрипник Р. Л. Пат. 65807 Україна, МПК (2011) Спосіб оцінки ступеня тяжкості ретинопатії / Р. Л. Скрипник, С. А. Таха, Н. Г. Бичкова // Опубл. 12.12.2011; бюл. № 23/2011.

8. Вітовська О. П. Пат. 123063 Україна, МПК (2018). Спосіб оцінки ефективності лікування непролиферативної диабетичної ретинопатії у хворих на артеріальну гіпертензію / О. П. Вітовська, С. А. Таха, Н. Г. Бичкова // Опубл. 12.02.2018; бюл. № 3/2018.

9. Вітовская О. П. Диабетическая ретинопатия: роль иммунной системы в развитии и течении / О. П. Витовская, С. А. Таха, Н. Г. Бычкова // Сибирская академическая книга (СибАК). Новосибирск, 2015. – № 8. – С. 14–19.

10. Таха С. А. Особливості клітинного імунітету у хворих на диабетичну ретинопатію / С. А. Таха, Н. Г. Бичкова // Науково-практичний журнал «Імунологія та алергологія». – 2011. – № 1. – С. 96.

11. Скрипник Р. Л. Эффективность применения препарата мексикор в комплексной терапии больных диабетической ретинопатией / Р. Л. Скрипник, С. А. Таха // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2012. – № 1. – С. 176–177.

12. Веселовська З. Ф. Результаты использования оптической когерентной томографии в диагностике диабетической патологии макулярной области / З. Ф. Веселовська, С. А. Таха // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2014. – № 4. – С. 192.

13. Веселовська З. Ф. Оцінка тяжкості перебігу диабетичної ретинопатії / З. Ф. Веселовська, С. А. Таха // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Реабілітація хворих з патологією органу зору». – Харків, 2014. – С. 15–16.

14. Вітовська О. П. Стан клітинної ланки імунної системи у хворих на диабетичну ретинопатію / О. П. Вітовська, С. А. Таха, Н. Г. Бичкова // Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. – Київ, Україна. Березень, 2015. – С. 103.

15. Вітовська О. П. Сучасні досягнення та перспективи розвитку. Системний імунітет та хворі на диабетичну ретинопатію / О. П. Вітовська, С. А. Таха, Н. Г. Бичкова // Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. – Київ, Україна. Березень, 2015. – С. 105.

16. Вітовська О. П. Особенности макулярных изменений при сахарном диабете 2 типа у пациентов пожилого возраста / О. П. Вітовська, С. А. Таха // VII Міжнар. наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених. – Київ, Україна. Березень, 2015. – С. 74–75.

17. Витовская О. П. Роль аргинина и антиоксидантов в коррекции нарушения иммунной системы при диабетической ретинопатии / О. П. Витовская, С. А. Таха, Н. Г. Бычкова // Імунологія та алергологія «Наука і практика» – 2018. – Дод. 1, С. 7–8.

АНОТАЦІЯ

Таха С. А. Клініко-імунологічне обґрунтування застосування аргініну та антиоксидантів для профілактики і лікування діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет II типу. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.18. – офтальмологія. Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ, 2018.

Дисертація присвячена проблемі підвищення ефективності профілактики і лікування діабетичної ретинопатії у хворих на ЦД 2-го типу шляхом клініко-імунологічного обґрунтування застосування аргініну і антиоксидантів.

Поєднане застосування амінокислоти аргініну й етилметилгідроксипіридину сукцинату у пацієнтів з НПДР дозволило статистично значимо підвищити рівень CD3 + лімфоцитів на 37,59 % ($p < 0,05$), знизити рівень спонтанної РБТЛ на 36,67 % ($p < 0,05$), знизити рівень патогенних ЦК середнього розміру (11-19S) на 36,3 % ($p < 0,05$), малого (<11S) на 114,9 % ($p < 0,05$), при одночасному збільшенні концентрації фізіологічних ЦК великого розміру (> 19S) на 60,02 % ($p < 0,05$), зниження рівнів ФНП- α на 54,05 % ($p < 0,05$), ІЛ-1 β на 42,84 % ($p < 0,05$), ІЛ-6 на 21,52 % ($p < 0,05$), а також збільшення концентрації ІЛ-4 на 29,04 % ($p < 0,05$).

Розроблено новий метод профілактики і лікування НПДР у хворих на ЦД 2-го типу, що полягає у застосуванні амінокислоти аргініну і антиоксидантів на фоні традиційного консервативного лікування, який дозволив підвищити ефективність лікування та показник КЧЗМ.

Ключові слова: непроліферативна діабетична ретинопатія, цукровий діабет 2-го типу, імунітет, профілактика, лікування, аргінін, антиоксиданти.

АННОТАЦИЯ

Таха С. А. Клинико-иммунологическое обоснование применения аргинина и антиоксидантов для профилактики и лечения диабетической ретинопатией у больных сахарным диабетом II типа. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.18. – офтальмология. Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, Киев, 2018.

Диссертация посвящена проблеме повышения эффективности профилактики и лечения диабетической ретинопатии у больных СД 2-го типа путем клинико-иммунологического обоснования применения аргинина и антиоксидантов.

Сочетанное применение аминокислоты аргинина и этилметилгидроксипиридина сукцината у пациентов с НПДР позволило статистически значимо повысить уровень CD3 + лимфоцитов на 37,59 % ($p < 0,05$), снизить уровень спонтанной РБТЛ на 36,67 % ($p < 0,05$), снизить уровень

патогенных ЦИК среднего размера (11-19S) на 36,3 % ($p < 0,05$), малого ($< 11S$) на 114,9 % ($p < 0,05$), при одновременном увеличении концентрации физиологических ЦИК большого размера ($> 19S$) на 60,02 % ($p < 0,05$), снижение уровней ФНО- α на 54,05 % ($p < 0,05$), ИЛ-1 β на 42,84 % ($p < 0,05$), ИЛ-6 - на 21,52% ($p < 0,05$), а также увеличение концентрации ИЛ-4 на 29,04% ($< 0,05$). Разработан новый метод профилактики и лечения НПДР у больных СД 2-го типа, заключающийся в применении аминокислоты аргинина и антиоксидантов на фоне традиционного консервативного лечения, который позволил повысить эффективность лечения и показатель КЧЗМ.

Ключевые слова: непролиферативная диабетическая ретинопатия, сахарный диабет 2-го типа, иммунитет, профилактика, лечение, аргинин, антиоксиданты.

ANNOTATION

Taha S.A. Clinical and immunological substantiation of the use of arginine and antioxidants for the prevention and treatment of diabetic retinopathy in patients with type II diabetes mellitus. - Qualifying scientific work, manuscript.

Thesis for a candidate degree in specialty 14.01.18. «Ophthalmology». - National Medical University named after O. O. Bohomolets, Kyiv, 2018.

The dissertation is devoted to the problem of increasing the effectiveness of prevention and treatment of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes by clinical and immunological basis of the use of arginine and antioxidants.

The problem of diabetes is very relevant today, as this disease affects more and more people every year, regardless of gender, age and lifestyle. In the early stages of development of diabetic retinopathy (DR) there is no marked change in visual acuity, and therefore patients do not go to the doctor. One of the successful decisions to treat retinal changes in type 2 diabetes is the use of antioxidant and anti-inflammatory drugs.

It was found that the content of lymphocytes in patients with diabetes in the presence of DM was higher than healthy subjects by 22,5 % ($p < 0,01$). The content of CD3 + cells in patients with CD and DM was lower than the control group data by 20,0 % and 25,7 % ($p < 0,01$), CD8+lymphocytes by 17,4 % ($p < 0,01$) and 31,2 % ($p < 0,01$), CD19 + lymphocytes were higher by 29,7 % and 2,03 times ($p < 0,01$), the immunoregulatory index exceeded the values in 3 and 1,54 times ($p < 0,01$), CD25 + cells exceeded the values by 33.3 % ($p < 0,01$) and 2,1 times ($p < 0,01$), HLA-DR + lymphocytes were higher by 43.5 % and 1,85 times ($p < 0,01$), CD95 + lymphocytes were increased by 2,5 times ($p < 0,01$) and 4,1 times ($p < 0,01$), CD54 + lymphocytes were higher by 1,8 times ($p < 0,01$) with DR.

Extended scientific data on the features of immunity disorders in nonproliferative DR in patients with type 2 diabetes. The stimulated FSH proliferative activity of lymphocytes in patients with DM was lowered ($p < 0,01$) by 12.6 % compared with healthy subjects, spontaneous proliferative activity of lymphocytes was higher in 1,7 times ($p < 0,01$), IgG content in blood serum was higher by 27,8 %, and IgA was lowered 1,6 times ($p < 0,01$), the

level of a high CIC was 1,6 times lower, and the median-molecular level was higher by 1,2 times, Pathogenic small size - higher in 2,9 times ($p < 0,01$). The level of TNF- α in patients with diabetes mellitus was higher ($p < 0,01$) of control group values by 49.9 %, and in the second - by 2,3 times.

Extended scientific data on the features of immunity disorders in nonproliferative DR in patients with type 2 diabetes. In patients with diabetes mellitus type 2 with DR, the content of TNF- α is higher than in healthy subjects 2,66 times and 32,9 % higher than in the comparison group ($p < 0,05$); IL-1 β - in 2,65 times and 21,9 % ($p < 0,05$); IL-6 - in 6,33 times and in 2,95 times ($p < 0,05$); IL-8 - in 5.67 times and 2.34 times ($p < 0,05$); TGF- β in 2.54 times ($p < 0,05$) and 1,87 times ($p < 0,05$) respectively. The level of spontaneous production of TNF- α was higher than that of the comparative group of 41,01 % ($p < 0,05$), IL-1 β - by 32,8 % ($p < 0,05$), IL-6 - by 25,1 % ($p < 0,05$), IL-8 - by 24,3 % ($p < 0,05$), TGF- β by 75,8 % ($p < 0,05$), and IL-4 - lower at 28,6% ($p < 0,05$).

Extended scientific data on the features of immunity disorders in nonproliferative DR in patients with type 2 diabetes. In patients with DM, the level of CD25 + lymphocytes was higher than the comparison group for 30,12 % ($p < 0,05$), the number of activated HLADR + lymphocytes was 21,80 % ($p < 0,05$) and CD95 + lymphocytes - in 2,82 times ($p < 0,05$). Also, an increase in the relative number of activated lymphocytes with the CD54 + phenotype was detected at 26,80 % ($p < 0,05$), CD11b + lymphocytes - by 35,52 % ($p < 0,05$) and CD62L + lymphocytes - by 14,84 % ($p < 0,05$). The level of soluble vascular adhesion molecule sVCAM in the main group exceeded the data in the comparison group by 24,26 % ($p < 0,05$), and sICAM-1 - by 21,75 % ($p < 0,05$).

Supplemented scientific data on the influence of arginine on immunity indexes in patients with NRAD and type 2 diabetes. Its application statistically significantly increases the level of CD3 + lymphocytes by 35,02 % ($p < 0,05$), CD8-lymphocytes by 45,65 % ($p < 0,05$), increases the proliferative activity of T-lymphocytes by 20,21 % ($p < 0,05$), reduces spontaneous RBTL by 35,1 % ($p < 0,05$), reduces the level of pathogenic medium-size (11-19S) CICs - by 18,3 % ($p < 0,05$) and small (< 11S) was 25,81 % ($p < 0,05$), with a simultaneous increase in the concentration of physiological CICs of a large size (> 19S) by 41,14 % ($p < 0,05$), reducing the level of TNF- α - by 52,57 % ($p < 0,05$), IL-1 β - by 44,66 % ($p < 0,05$), IL-6 - by 38,02 % ($p < 0,05$), TGF- β - in 2,15 times ($p < 0,05$), and also increases IL-4 by 30,10 % ($p < 0,05$).

Supplemented scientific data on the influence of ethylmethylhydroxypyridine succinate on immunity parameters in patients with NRAD and type 2 diabetes. His application significantly reduces the level of spontaneous RBTL by 15,77 % ($p < 0,05$), the level of pathogenic mid-size (11-19S) CICs is by 16,22 % ($p < 0,05$) and small (<11S) - by 18,95 % ($p < 0,05$), while simultaneously increasing the concentration of physiological CICs of a large size (> 19S) by 26,47 % ($p < 0,05$), reduces the levels of TNF- α - by 43,4 % ($p < 0,05$), IL-1 β - by 40,68 % ($p < 0,05$), IL-6 - by 28,78 % ($p < 0,05$), TGF- β by 47,26 % ($p < 0,05$), and also increases the concentration of IL-4 by 30,11 % ($p < 0,05$).

It was found that the combined application of arginine and ethylmethylhydroxypyridine succinate in patients with NPDR allows statistically significantly to increase the level of CD3 + lymphocytes by 37,59 % ($p < 0,05$), to reduce the level of spontaneous RBTL by 36,67 % ($p < 0,05$), to reduce the level of pathogenic medium-size (11-19S) -PICs - by 36,3 % ($p < 0,05$), small (< 11S) - by 114,9 % ($p < 0,05$), while increasing the concentration of physiological The TSICs of large size (> 19S) were 60,02 % ($p < 0,05$), the levels of TNF- α decreased by 54,05 % ($p < 0,05$), IL-1 β - by 42,84 % ($p < 0,05$), IL-6 - by 21,52 % ($p < 0,05$), as well as an increase in the concentration of IL-4 by 29,04 % ($p < 0,05$).

A new method of prevention and treatment of NPDR in type 2 diabetes, which consists in the use of arginine and antioxidant amino acids against the background of traditional conservative treatment, has been developed and introduced into practice, which made it possible to improve after the first course by 26,7 % and 36,2 % after the second course ($p < 0,05$).

A new method of prevention and treatment of NPDR in type 2 diabetes was developed and introduced into practice, consisting of the use of amino acids of arginine and antioxidants on the background of traditional conservative treatment, which allowed to increase the rate of CFFF by 8 % 6 months after the first course of treatment and by 9 % 6 months after the second course of treatment compared with the treatment before treatment, the addition of ethyl methylhydroxypyridine succinate by 7 % and 9 %, adding a combination of these drugs by 10 % and 14 % respectively ($p < 0.05$).

Key words: nonproliferative diabetic retinopathy, type 2 diabetes, immunity, prevention, treatment, arginine, antioxidants.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АТ – артеріальний тиск
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
ВОТ – внутрішньоочний тиск
ГБО – гіпербарична оксигенація
ГЗ – гострота зору
ДР – діабетична ретинопатія
ЕКП – ендотеліальні клітини-попередники
ЕМГПС – етилметилгідроксипіридину сукцинат
ІКК – імунокомпетентні клітини
ІЛ – інтерлейкін
КПНГ – кінцеві продукти надмірного глікозилювання
КЧЗМ – критична частота злиття миготінь
НПДР – непроліферативна діабетична ретинопатія
ОКТ – оптична когерентна томографія
РБТЛ – реакція бласттрансформації лімфоцитів
ТФР – трансформуючий фактор росту
ЦД – цукровий діабет
ЦІК – циркулюючі імунні комплекси
ФНП – фактор некрозу пухлин
ETDRS – EarlyTreatmentDiabeticRetinopathyStudy (досліджування по ранньому лікуванню діабетичної ретинопатії)
Іg – імуноглобуліни
sVCAM – судинна молекула адгезії