

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
КИЇВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ім. П.Л. ШУПИКА

БІЛОУС ІРИНА ІВАНІВНА

УДК: 616.833: 616. 379-008. 64-06]-085.275

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ
ЗАСТОСУВАННЯ МІДРОНАТУ ТА ТІОТРИАЗОЛІНУ
В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ ПОЛІНЕЙРОПАТІЮ**

14.01.15 - нервові хвороби

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Київ - 2004

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Буковинській державній медичній академії

МОЗ України

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор **Пашковський Валерій Мелетійович**, Буковинська державна медична академія МОЗ України, завідувач кафедри нервових хвороб, психіатрії та медичної психології ім.С.М. Савенка, завідувач кафедри

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор Зозуля Іван Савович, Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика МОЗ України, кафедра медицини невідкладних станів, завідувач кафедри

доктор медичних наук, професор Пітик Микола Іванович, Івано-Франківська державна медична академія МОЗ України, кафедра нервових хвороб № 2 з курсом психіатрії,

наркології, загальної і медичної психології, завідувач кафедри

Провідна установа:

²ĩñòèòòò íááðîíëĩã³ç, ĩñèð³àòð³ç òà íáðëíëĩã³ç ÀÍÍ Óëðàçíë, ì.Õàðë³â.

Захист дисертації відбудеться “_15_” грудня 2004 р. о __9__ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д.26.613.01 у Київській медичній академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Київської медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

Автореферат розісланий “_12_” листопада 2004 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради



Усатенко О.Г.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. У структурі неврологічної захворюваності дорослого населення хвороби периферичної нервової системи складають 48-52%, займаючи при цьому перше місце за поширеністю і кількістю днів непрацездатності (Зозуля І.С., 1997; Волошин П.В., 1998; Карабань І.М., 2001). Одним з найчастіших неврологічних ускладнень цукрового діабету (ЦД) є діабетична полінейропатія (ДПН) (частота розвитку за різними літературними джерелами коливається від 20% до 93% залежно від типу діабету) (Стороков І.А., 2001). Вона займає одне з провідних місць серед усіх уражень периферичної нервової системи, які

зустрічаються в клінічній практиці (Самосюк І.З. і співавт., 1997; Головченко Ю.И., 2000; Мачерет Е.Л. і співавт., 2001).

ДПН погіршує якість життя хворих, призводить до інвалідності пацієнтів працездатного віку внаслідок формування синдрому діабетичної стопи (Hafner J., 1999). Відомо, що при наявності ДПН в 1,7 разів збільшується ризик ампутації кінцівки, в 12 разів - ризик розвитку деформації стопи та в 39 разів - ризик розвитку виразки стоп, тому актуальною є розробка ефективних методів діагностики та лікування даного захворювання для попередження прогресування цієї патології (Балаболкин М.И., 2000). Безуспішність лікування нерідко обумовлена безсистемним і погано продуманим застосуванням різних методів терапії без урахування особливостей патогенезу та клінічного перебігу хвороби (Григорова І.А., 2002; Руденко А.Е., Пітик М.І., 1999; Дубенко Є.Г., 2002).

Встановлено, що важливу роль у виникненні ДПН відіграє оксидантний стрес, однак механізми, які лежать в основі розвитку даного ускладнення, залишаються не до кінця вивченими (Строков І.А. и др., 2001). Тому комплексне дослідження стану антиоксидантної системи, ПОЛ (пероксидного окиснення ліпідів) та білків має важливе значення при вивченні механізмів розвитку ДПН. Доцільним є вивчення впливу препаратів з антиоксидантними властивостями, а саме мілдронату (МД) та тіотриазоліну (ТТЗ) на перебіг ДПН.

Незважаючи на велику кількість праць, присвячених розвитку ДПН, не знайшли повного вирішення деякі питання, пов'язані з вивченням окремих ланок патогенезу та ранньої діагностики ДПН. Їх вивчення є важливим не тільки для поглиблення уявлень про механізми розвитку ДПН, але й для розробки адекватної терапії та пошуку нових ефективних препаратів, які б володіли багатогранним спектром дії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом планової НДР кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології Буковинської державної медичної академії (номер державної реєстрації 0198005598).

Мета роботи: патогенетично обґрунтувати використання мілдронату та тіотриазоліну у хворих на діабетичну полінейропатію на основі вивчення клінічного перебігу захворювання, процесів пероксидного окиснення ліпідів, окиснювальної модифікації білків, антиоксидантної системи крові та нервової провідності.

Завдання:

1. Вивчити клініко-неврологічні особливості перебігу діабетичних полінейропатій.
2. Вивчити вплив мілдронату та тіотриазоліну на клінічний перебіг захворювання у комплексному лікуванні хворих на діабетичну полінейропатію.

3. Вивчити вплив мілдронату та тіотриазоліну на процеси пероксидного окиснення ліпідів, окиснювальної модифікації білків та стан антиоксидантної системи крові у комплексному лікуванні хворих на діабетичну полінейропатію.

4. Вивчити вплив мілдронату та тіотриазоліну на функцію периферичних нервів за допомогою стимуляційної електронейроміографії у комплексному лікуванні хворих на діабетичну полінейропатію.

5. Розробити показання та принципи диференційованої терапії комплексного лікування хворих на діабетичну полінейропатію з додатковим призначенням мілдронату та тіотриазоліну.

Об'єкт дослідження - хворі на діабетичну полінейропатію та практично здорові люди.

Предмет дослідження – стан ліпопероксидації та антиоксидантної системи крові; процеси окиснювальної модифікації білків, показники стимуляційної електронейроміографії з урахуванням використання мілдронату та тіотриазоліну в комплексному лікуванні хворих з діабетичною полінейропатією.

Методи дослідження – клінічне обстеження хворих, біохімічне дослідження показників пероксидного окиснення ліпідів, антиоксидантної системи крові, окиснювальної модифікації білків, стимуляційна електронейроміографія, методи статистичної обробки даних.

Наукова новизна одержаних результатів

Отримані дані розширюють наукові уявлення про особливості перебігу діабетичної полінейропатії та свідчать про безпосередній зв'язок клінічної картини, процесів пероксидного окиснення ліпідів, антиоксидантної системи крові, окиснювальної модифікації білків та стану нервової провідності хворих з діабетичною полінейропатією з тривалістю цукрового діабету.

Уперше патогенетично обґрунтовано використання мілдронату та тіотриазоліну в комплексному лікуванні діабетичної полінейропатії на основі вивчення стану ліпопероксидації та антиоксидантної системи крові, процесів окиснювальної модифікації білків, показників стимуляційної електронейроміографії. Виявлено чіткий нормалізуючий ефект стосовно рівня малонового альдегіду, відновленого глутатіону, вмісту HS-груп крові, активності церулоплазміну, окиснювальної модифікації білків крові. Дістало подальший розвиток вивчення електрофізіологічних показників в діагностичному комплексі обстежень хворих на діабетичну полінейропатію.

Уперше розроблені рекомендації по комплексному лікуванню хворих на діабетичну полінейропатію з додатковим призначенням мілдронату та тіотриазоліну залежно від тривалості основного захворювання.

Практичне значення одержаних результатів

Клініко-патогенетично обґрунтовано застосування мілдронату та тіотриазоліну в комплексному лікуванні хворих на діабетичну полінейропатію. Після проведеного курсу лікування покращується клінічний стан хворих, знижується інтенсивність процесів пероксидного окиснення ліпідів та білків в крові, спостерігається підвищення активності антиоксидантної системи організму, відмічається позитивна динаміка показників електрофізіологічних досліджень.

Результати дослідження впроваджені в Чернівецькому обласному клінічному ендокринологічному диспансері, що підтверджується відповідними актами впровадження та в педагогічний процес на кафедрі неврових хвороб, психіатрії та медичної психології ім. С.М. Савенка. Складено 2 інформаційних листи та 3 раціоналізаторських пропозиції. За матеріалами роботи отримано 3 деклараційні патенти на винахід.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є особистою роботою автора. Особистий внесок автора є основним і полягає у проведенні літературного і патентно-ліцензійного пошуку, виборі напрямку і методів дослідження, визначенні контингенту обстежуваних груп, формулюванні мети і завдань дослідження, а також у підготовці наукових даних до публікації. Автор власноручно детально обстежила хворих та зафіксувала отримані результати і на підставі отриманих даних обґрунтувала доцільність впровадження методу базисного лікування з використанням мілдронату та тіотриазоліну у хворих на діабетичну полінейропатію.

Біохімічні дослідження проведені на кафедрі медичної хімії Буковинської державної медичної академії.

Автор провела аналіз, статистичну обробку і узагальнення отриманих даних, сформулювала висновки, запропонувала практичні рекомендації. Власноручно оформила всі статті до друку та написала всі розділи дисертації. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертантом виконано обстеження хворих, проведено статистичну обробку даних, підготовку матеріалу до друку.

Апробація результатів роботи.

Основні положення дисертації доповідались та обговорювались на:

III з'їзді нейрохірургів України, 2003 р., м. Алушта, Україна; Науково-практичній конференції невропатологів і нейрохірургів Західного регіону України з міжнародною участю, 2003 р., м. Львів; III Українсько-Шведському симпозіумі "Актуальні питання сучасної медичної допомоги населенню", 2003 р., м. Чернівці; Піроговській студентській науковій

конференції, 2003 р., м. Москва, Росія; Науково-практичній конференції студентів і молодих вчених “Актуальні питання сучасної неврології”, 2003 р., м. Луганськ; Науково-практичній конференції неврологів, психіатрів і наркологів України, присвяченої 100-річчю з дня заснування Чернівецької обласної психіатричної лікарні, 2003 р., м. Чернівці; 83 підсумковій науковій конференції співробітників Буковинської державної медичної академії, присвяченої 10-й річниці незалежності України, 2002 р., м. Чернівці; 84 підсумковій науковій конференції співробітників Буковинської державної медичної академії, присвяченої 60-річчю Буковинської державної медичної академії, 2003 р., м. Чернівці; 85 підсумковій науковій конференції співробітників Буковинської державної медичної академії. м. Чернівці, 2004.

Публікації. За матеріалами дисертації надруковано 14 наукових робіт, серед них 7 (4 одноосібні) у фахових наукових медичних виданнях, рекомендованих ВАК України, де можна друкувати матеріали докторських та кандидатських дисертацій. Отримано 3 деклараційні патенти на винахід.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається з вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів, висновків, науково-практичних рекомендацій, списку використаної літератури, що містить 332 джерела. Загальний об’єм дисертації складає 179 сторінок, основний її зміст викладений на 143 сторінках і проілюстрований 31 таблицею і 2 рисунками.

ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал і методи дослідження. В основу дослідження покладено матеріал комплексного клініко-інструментального та біохімічного дослідження 126 хворих на ДПН, обумовлену ЦД II типу, які знаходились на стаціонарному лікуванні в Чернівецькому обласному ендокринологічному диспансері.

Обстежено 66 жінок та 60 чоловіків віком від 35 до 65 років. ЦД середнього ступеню тяжкості спостерігався у 102 хворих, у 24 хворих – важкий. 8 хворих знаходились в стані компенсації захворювання, 118 – в стані субкомпенсації. Діагноз ЦД II типу встановлювали згідно з критеріями ВООЗ (1999) – при рівні глюкози натще вище 7,0 ммоль/л і (або) 11,1 ммоль/л – при випадковому визначенні, або при нормальних чи підвищених показниках рівня глікемії на тлі прийому таблетованих цукрознижуючих препаратів, за Сент-Вінсентською декларацією. Ступінь компенсації ЦД оцінювався по рівню глюкози крові натще та рівню глікозильованого гемоглобіну. ДПН у хворих діабетом діагностувалася за допомогою клініко-неврологічного обстеження та проведення стимуляційної електронеуроміографії. Діагноз

ДПН встановлювали відповідно Міжнародної класифікації хвороб десятого перегляду (G 63.2).

Пацієнти були розподілені на 3 групи:

I - хворі на ЦД терміном до 1 року (32 особи); II - хворі на ЦД терміном до 10 років (50 осіб); III - хворі на ЦД терміном понад 10 років (44 особи).

Додатково хворі були розподілені на чотири підгрупи:

I підгрупа - 30 пацієнтів, які отримували базисну терапію (дієта № 9, манініл - по 5мг двічі на добу або інсулінотерапія - 2/3 добової дози вранці та 1/3 добової дози ввечері з розрахунку 0,7 – 1,0 Од на кілограм ваги); пентоксифілін – по 5мл внутрішньовенно крапельно на 200 мл ізотонічного розчину хлориду натрію, вітаміни B₆, B₁₂);

II підгрупа - 28 хворих, які на фоні базисного лікування отримували МД (5 мл - 10% розчину внутрішньовенно 1 раз на добу впродовж двох тижнів);

III підгрупа - 32 хворих, які на фоні базисного лікування отримували ТТЗ (2 мл 2,5 % розчину внутрішньом'язово 1 раз на добу впродовж двох тижнів);

IV підгрупа - 36 пацієнтів, які на фоні базисного лікування отримували МД (5 мл 10% розчину внутрішньовенно 1 раз на добу) та ТТЗ (2 мл 2,5 % розчину внутрішньом'язово 1 раз на добу впродовж двох тижнів).

Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб.

Використовували наступні методи дослідження: клінічні – для вивчення особливостей перебігу ДПН та ефективності їх лікування; біохімічні - для визначення змін пероксидного окиснення ліпідів, білків, стану антиоксидантної системи крові та окиснювальної модифікації білків досліджували вміст малонового альдегіду, відновленого глутатіону, NS-груп, активність каталази, церулоплазміну, глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, вміст альдегідо- і кетонічних нейтрального та основного характеру; інструментальні - для визначення функції периферичних нервів проводили стимуляційну електронейроміографію з вимірюванням амплітуди М-відповіді та швидкості проведення збудження руховими волокнами нервів верхніх та нижніх кінцівок.

Одержані дані опрацьовані методами математичної статистики з визначенням середньої арифметичної величини (M), середньої похибки середньої арифметичної величини (m), а також критерію Ст'юдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При аналізі клінічної картини у хворих на ДПН виявлено наступні порушення. У 96 хворих (76,2%) відмічались скарги на біль, що носив тупий, дифузний характер в симетричних ділянках нижніх кінцівок, у 40 хворих (31,7%) настільки інтенсивний, що порушував нічний сон; парестезії, які проявлялись відчуттям повзання мурашок у 88 (69,8%)

хворих, поколюванням у 82 (65,1%) хворих, онімінням - у 92 (73,1%) хворих. Відчувались болючі тонічні судоми в литкових м'язах стопи у 20 (6,3%) хворих. На важкість в нижніх кінцівках скаржилось 22 (17,5%) хворих. У 24 (19,0%) хворих скарг з боку нервової системи не було. Об'єктивно відмічались розлади больової у 104 (82,5%) пацієнтів та температурної чутливості у 106 (84%) хворих за поліневритичним типом. Рухові зміни, представлені слабкістю в дистальних відділах ніг, особливо в розгиначах стопи, відмічались у 28 (22,2%) хворих. Зниження ахілових рефлексів на ногах спостерігалось у 72 (57,0%) хворих, відсутність у 16 (12,7%) хворих. Вегетативно-трофічні порушення у вигляді витончення та лущення шкіри спостерігались у 76 (60,3%) пацієнтів, погіршення росту волосся на ногах у 46 (36,5%) хворих, порушення трофіки нігтів у 50 (39,7%) хворих.

Виявлено вірогідне зниження часу відчуття вібрації на стопах на 45,8% вже у хворих з тривалістю ЦД до 1 року. У пацієнтів з тривалістю ЦД до 10 років відмічалось вірогідне зниження вібраційної чутливості на 55%, при тривалості захворювання більше 10 років – на 61%. Тобто, зниження вібраційної чутливості залежало від тривалості захворювання. Крім того, виявлено, що при ДПН показники вібраційної чутливості нижчі на стопах порівняно з дистальними відділами рук. Так, індекс співвідношення показників вібраційної чутливості дистальних відділів рук до показників вібраційної чутливості на стопах серед пацієнтів I групи становив 1,60; в II групі – 1,80; в III групі – 1,94. Тоді як в контрольній групі цей показник дорівнював 1,08.

При дослідженні лабораторних показників нами виявлені суттєві зміни основних параметрів, що вивчалися. Так, під час дослідження глутатіон-глутатіонредуктазної системи у хворих з ДПН відмічалось вірогідне зниження рівня відновленого глутатіону, як основного компоненту захисної глутатіонової системи, в I групі на 46,5%, в II – на 56,4%, в III – на 64,8% порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$), тобто рівень відновленого глутатіону залежав від тривалості ЦД з ДПН. Це пояснюється здатністю пероксидів ліпідів окислювати тіолову групу даного кофермента. Аналогічні показники отримані і при дослідженні HS-груп еритроцитів крові, так як основним компонентом, який містить HS-групи є відновлений глутатіон.

У хворих з ДПН відмічалось збільшення активності церулоплазміну на 45,1% в I групі, на 86,3% - в II та більше ніж в 2 рази в III групі порівняно з контролем ($p < 0,001$), як прояв захисної реакції організму. У 9 хворих з тривалістю ЦД більше 10 років відмічалось зниження активності ЦП порівняно з контрольною групою.

Виявлено вірогідне збільшення вмісту малонового альдегіду, одного з кінцевих продуктів пероксидного окиснення ліпідів, на 39,2% - в I групі, на 62,3% - в II та на 94,1% - в III групі порівняно з контролем, що підтверджує активацію процесів ПОЛ при ДПН.

При ДПН відмічалось підвищення окиснювальної модифікації білків за рахунок збільшення вмісту альдегідо- і кетоніохідних нейтрального та основного характеру.

У хворих з ДПН відмічалось зниження активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФДГ) та каталази, яке залежало від тривалості основного захворювання, що свідчило про пригнічення захисних антиоксидантних систем у хворих на ДПН, найбільше виражене при тривалості ЦД понад 10 років.

Аналізуючи показники стимуляційної електронейроміографії (ЕНМГ), виявлено вірогідне зниження швидкості проведення збудження (ШПЗ) по рухових волокнах *n. medianus* (*m. abductor pollicis brevis*) у хворих з тривалістю ЦД до 1 року на 13,8% порівняно з контролем. По мірі збільшення тривалості захворювання ШПЗ прогресивно знижувалась. Так, у хворих II групи ШПЗ знизилась на 20%, а у пацієнтів з тривалістю ЦД більше 10 років відмічалось зниження ШПЗ по рухових волокнах *n. medianus* на 33,2% порівняно з контролем ($p < 0,05$). Аналогічні показники отримані і при дослідженні *n. ulnaris*. При дослідженні *n. tibialis*, зниження ШПЗ на 19,9% відмічалось у хворих I групи, на 25,8% та на 31,1% у II та III групі відповідно ($p < 0,05$). Зміни залежали від тривалості основного захворювання та об'єктивно характеризували ступінь пошкодження периферичних нервів.

При визначенні амплітуди М-відповіді на стимуляцію *n. medianus*, виявлено, що вона в I групі хворих була знижена на 24,3% порівняно з контролем. У II та III групі відмічалось вірогідне зниження амплітуди М-відповіді на 28,1% та 32,0% відповідно порівняно з контролем. Схожі показники отримані і при дослідженні *n. ulnaris*. У хворих I групи з тривалістю ЦД до 1 року відмічалось зниження амплітуди М-відповіді на стимуляцію *n. tibialis* на 21,5% порівняно з контролем. По мірі збільшення тривалості захворювання амплітуда знижувалась. Так, у хворих II групи амплітуда М-відповіді знизилась на 38,6%, а у пацієнтів з тривалістю ЦД більше 10 років відмічалось зниження амплітуди М-відповіді на стимуляцію *n. tibialis* на 54,0% порівняно з контролем.

З метою об'єктивної оцінки скарг та клінічного стану хворих після проведеного лікування ми застосовували шкалу ДПН (І.А. Строков, М.В. Новосадова, 2000), в якій вираженість неврологічних проявів оцінювалась в балах (рис. 1).

Значне зменшення таких нейропатичних симптомів, як біль, оніміння, пекучість, парестезії відмічалось у хворих з ДПН, які одночасно приймали на фоні базисного лікування МД та ТТЗ. При чому найбільший регрес скарг хворих спостерігався при тривалості ЦД до 1 та до 10 років.

При дослідженні больової, температурної, тактильної чутливості після лікування також відмічена вірогідна позитивна динаміка у хворих I та II групи, які на фоні базисного лікування приймали МД або ТТЗ. Однак, найкращий ефект спостерігався у хворих I, II та III груп, які одночасно приймали на фоні базисного лікування МД та ТТЗ.

Обстежено 30 хворих на ЦД з ДПН через 3 та 6 місяців після проведеного курсу лікування. Після базисного лікування через 3 місяці відмічається наростання скарг та порушень в неврологічному статусі. Тобто, кількість балів за шкалою ДПН лише на 9,1% відрізнялась від кількості балів до проведеного лікування. Через 6 місяців після лікування кількість балів стала майже такою, як у хворих до лікування. Після додаткового призначення МД або ТТЗ та при одночасному призначенні зазначених препаратів через 3 місяці стан хворих залишався задовільним, а через 6 місяців відмічалось наростання скарг та порушень в неврологічному статусі, що вказувало на необхідність проходження повторного курсу лікування.

Відмічено позитивний вплив на вібраційну чутливість лікування з додатковим призначенням вищезгаданих препаратів, порівняно з базисним лікуванням.

Аналіз даних біохімічного дослідження крові показав, що активність ферментів антиоксидантного захисту, рівень HS-груп, відновленого глутатіону під впливом базисного лікування залишались вірогідно нижчими за показники у групі здорових осіб, що свідчить про хронічний перебіг оксидантного стресу у хворих на ДПН без корекції антиоксидантами. У пацієнтів, яким на фоні базисного лікування призначався МД, вміст відновленого глутатіону вірогідно збільшився на 71,9% в I групі, на 64,4% - в II групі, та на 43,8% - в III групі. У хворих, які крім базисного лікування приймали ТТЗ, рівень відновленого глутатіону в еритроцитах збільшився на 69,9% в I групі, в 2 рази - в II групі та на 58,3% - в III групі ($p < 0,01$). Найкращі показники в усіх трьох групах отримані при одночасному призначенні МД та ТТЗ в усіх трьох групах. Аналогічні показники отримані і при дослідженні вмісту HS-груп. При визначенні впливу проведеного лікування на активність церулоплазміну, який приймає участь у неспецифічному захисті організму при багатьох патологічних станах, виявлено вірогідне зниження активності церулоплазміну в усіх трьох групах у пацієнтів, яким призначався МД або ТТЗ та при одночасному використанні зазначених препаратів. Зміну активності церулоплазміну під впливом МД та ТТЗ в даному випадку можна розглядати як результат пригнічення оксидантного стресу та ліквідації основного стимула для зростання активності даного антиоксиданта.

У пацієнтів з ДПН відмічалось вірогідне пригнічення ПОЛ, про що свідчило зниження вмісту МА. При цьому вплив ТТЗ виявився вищим за МД. Але найкращий результат відмічено при одночасному застосуванні МД та ТТЗ (табл.1).

**Вміст малонового альдегіду в еритроцитах крові хворих з діабетичною полінейропатією
(мкмоль/л) (M±m)**

Групи хворих	До лікування	Базисне лікування (n=30)	Базисне лікування + МД (n=28)	Базисне лікування + ТТЗ (n=32)	Базисне лікування + МД та ТТЗ (n=36)
Контрольна Група	20,4 ± 0,43 (n=20)				
I	28,4 ± 0,87 (p<0,01) (n=32)	26,4 ± 0,56 (p ₁ <0,05) (n=8)	23,6 ± 0,52 (p ₁ <0,01) (p ₂ <0,01) (n=8)	22,8 ± 0,78 (p ₁ <0,01) (p ₂ <0,01) (n=9)	21,9 ± 1,1 (p ₁ <0,01) (p ₂ <0,01) (n=7)
II	33,1 ± 0,51 (p<0,01) (n=50)	32,7 ± 1,2 (p ₁ >0,05) (n=10)	26,7 ± 0,89 (p ₁ <0,01) (p ₂ <0,01) (n=10)	25,8 ± 0,74 (p ₁ <0,01) (p ₂ <0,01) (n=14)	23,2 ± 1,5 (p ₁ <0,01) (p ₂ <0,01) (n=16)
III	39,6 ± 0,59 (p<0,01) (n=44)	37,7 ± 0,78 (p ₁ >0,05) (n=12)	36,3 ± 0,74 (p ₁ <0,05) (p ₂ >0,05) (n=10)	34,4 ± 0,86 (p ₁ <0,01) (p ₂ <0,05) (n=9)	32,3 ± 0,98 (p ₁ <0,01) (p ₂ <0,01) (n=13)

Примітка: p – вірогідність порівняно з контрольною групою
 p₁ – вірогідність порівняно з хворими до лікування
 p₂ – вірогідність порівняно з хворими після базисного лікування

Після базисного лікування відмічалась тенденція до зменшення вмісту альдегідо- і кетоніохідних нейтрального характеру в II та III групах (p>0,05). У пацієнтів, яким додатково призначався МД або ТТЗ, вміст альдегідо- і кетоніохідних нейтрального характеру вірогідно зменшився в I та II групах. У пацієнтів, які на фоні базисного лікування приймали ТТЗ та МД, вміст альдегідо- і кетоніохідних нейтрального характеру зменшився на 45,0% в I групі та практично досяг нормального рівня, на 42,6% в II групі та на 47,9% - в III групі (p<0,01). Аналогічні показники отримані і при дослідженні вмісту альдегідо- і кетоніохідних основного характеру.

Вірогідних змін активності Г-6-ФДГ після базисного лікування не виявлено в усіх трьох групах (p>0,05). У пацієнтів, яким призначався МД, відмічалось вірогідне підвищення активності Г-6-ФДГ на 27,9% в I групі, на 46,4% - в II групі та на 67,7% - в III групі. У хворих, які на фоні базисного лікування приймали ТТЗ, активність Г-6-ФДГ зросла на 29,8% в I групі, на 47,8% - в II групі та на 69,4% - в III групі (p<0,01). У пацієнтів, які на фоні базисного лікування приймали МД та ТТЗ, активність Г-6-ФДГ вірогідно зросла на 30,5% в I групі, на 48,2% - в II груп та на 69,8% - в III групі.

Після базисного лікування відмічалась тенденція до збільшення активності каталази в усіх трьох групах (p>0,05). У пацієнтів, яким призначався МД, відмічалось вірогідне

підвищення активності каталази на 14,2% - в II групі та на 73,1% - в III групі. У хворих, які на фоні базисного лікування приймали ТТЗ, активність каталази зросла на 17,3% - в II групі та на 90,1% - в III групі ($p < 0,01$). У пацієнтів, які на фоні базисного лікування приймали МД та ТТЗ, активність каталази вірогідно зросла на 10,3% в I групі та практично досягла нормального значення, на 31,2% - в II групі та на 96,2% - в III групі. Найбільше зростання потужності каталази після проведеного лікування спостерігалось в III групі, в якій були найнижчі вихідні значення. Ці дані свідчать, що призначення ТТЗ виявилось більш ефективним ніж використання МД, тобто антиоксидантна активність ТТЗ виявилась вищою. Але найкращий результат спостерігався при одночасному призначенні ТТЗ та МД. Таке явище можна пояснити вираженою антиоксидантною активністю ТТЗ, що призводить до стимуляції синтезу клітинами організму антиоксидантних ферментів з їх наступним звільненням в кров. Таким же чином проходить і активація каталази. Антиоксидантний ефект МД реалізується шляхом переходу окиснення жирних кислот на шлях, який веде до зниження вмісту продуктів пероксидного окислення і зменшення пошкодження клітинних мембран. Ці процеси призводять до значного зменшення концентрації МА, що свідчить про зниження інтенсивності вільнорадикального окиснення ліпідів у хворих на ДПН, чим, очевидно зумовлюється лікувальний ефект ТТЗ та МД.

Оцінюючи динаміку показників ПОЛ та білків, та стан АОС крові через 3 та 6 місяців після проведеного лікування, встановлено, що при базисному лікуванні вже через 3 місяці після проведеної терапії відбувається активація процесів ПОЛ та білків та пригнічення стану захисної АОС організму. Через 6 місяців ці показники майже не відрізнялись від відповідних показників у хворих до проведеного лікування. При призначенні на фоні базисного лікування МД або ТТЗ та при одночасному прийомі МД та ТТЗ лише через 6 місяців відбувається активація процесів ПОЛ та білків та пригнічення стану захисної АОС організму, що вказує на необхідність проходження повторного курсу лікування.

Результати ЕНМГ після проведеного лікування також свідчать про позитивну динаміку з боку нервово-м'язового апарату залежно від терапії.

Аналізуючи показники ЕНМГ з урахуванням тривалості захворювання, ми встановили, що додаткове призначення МД та ТТЗ виявилось ефективнішим, ніж базисна терапія. Так, при додатковому призначенні МД та ТТЗ відмічалось вірогідне збільшення ШПЗ тільки у хворих I та II групи, що свідчить про покращення нервової провідності. У хворих з тривалістю ЦД понад 10 років найкращий результат виявився при одночасному призначенні на фоні традиційної терапії МД та ТТЗ одночасно.

При порівняльному аналізі ЕНМГ в групах до та після проведеного лікування найбільш суттєва позитивна динаміка спостерігалась у хворих IV підгрупи. Це свідчить про

більш виражене покращення провідності рухових волокон периферичних нервів під впливом одночасного призначення ТТЗ та МД.

Після базисного лікування відмічалось незначне збільшення амплітуди М-відповіді при стимуляції *n. medianus* ($p > 0,05$) в усіх III групах. У хворих, які додатково на фоні базисного лікування отримували МД або ТТЗ, амплітуда М-відповіді вірогідно зросла в I, II та III групах порівняно з хворими до лікування, однак ці зміни були невірогідними порівняно з хворими, які отримували базисну терапію. Найкращий результат спостерігався при одночасному призначенні на фоні базисного лікування МД та ТТЗ в усіх трьох групах. Так, амплітуда М-відповіді на стимуляцію серединного нерва вірогідно зросла на 23,4%, 22,3% та на 25,4% відповідно.

Аналогічні показники отримані і при дослідженні амплітуди М-відповіді на стимуляцію *n. ulnaris* після проведеного лікування (табл. 2).

Таблиця 2

**Динаміка швидкості проведення збудження по рухових волокнах
n. ulnaris (*m. abductor digiti minimi*) до та після лікування в (м/с) ($M \pm m$)**

Групи Хворих	До лікування	Базисне лікування (n=30)	Базисне лікування + МД (n=28)	Базисне лікування + ТТЗ (n=32)	Базисне лікування + МД та ТТЗ (n=36)
Контрольна Група	59,8 ± 4,1 (n=20)				
I	51,2 ± 0,8 (p>0,05) (n=32)	52,2 ± 1,3 (p ₁ >0,05) (n=8)	57,4 ± 0,8 (p ₁ <0,05) (p ₂ <0,05) (n=8)	58,3 ± 1,8 (p ₁ <0,05) (p ₂ <0,05) (n=9)	59,2 ± 1,9 (p ₁ <0,05) (p ₂ <0,05) (n=7)
II	49,5 ± 0,6 (p<0,05) (n=50)	50,1 ± 0,9 (p ₁ >0,05) (n=10)	52,8 ± 0,6 (p ₁ <0,05) (p ₂ >0,05) (n=10)	51,8 ± 0,8 (p ₁ <0,05) (p ₂ >0,05) (n=14)	53,7 ± 1,2 (p ₁ <0,05) (p ₂ <0,05) (n=16)
III	43,2 ± 1,1 (p<0,05) (n=44)	43,3 ± 1,3 (p ₁ >0,05) (n=12)	46,9 ± 1,2 (p ₁ <0,05) (p ₂ >0,05) (n=10)	45,7 ± 1,2 (p ₁ >0,05) (p ₂ >0,05) (n=9)	47,8 ± 1,4 (p ₁ <0,05) (p ₂ <0,05) (n=13)

Примітка: p – вірогідність порівняно з контрольною групою
 p₁ – вірогідність порівняно з хворими до лікування
 p₂ – вірогідність порівняно з хворими після базисного лікування

При дослідженні великогомілкового нерва у хворих з ДПН виявлено, що після базисного лікування в усіх трьох групах не спостерігалось вірогідного зростання амплітуди М-відповіді. У хворих I та II групи, які додатково на фоні базисного лікування отримували МД або ТТЗ відмічалось збільшення амплітуди М-відповіді. У хворих III групи, які отримували МД або ТТЗ, відмічалась тенденція до збільшення амплітуди М-відповіді ($p_1 > 0,05$). Найкращий результат спостерігався при одночасному призначенні МД та ТТЗ. Так, у хворих I, II та III групи відмічалось вірогідне збільшення амплітуди М-відповіді на стимуляцію n. tibialis.

Оцінюючи динаміку показників стимуляційної ЕНМГ через 3 та 6 місяців після проведеного лікування, встановлено, що при базисному лікуванні вже через 3 місяці після проведеної терапії відбувається зниження ШПЗ по рухових волокнах нервів верхніх та нижніх кінцівок та амплітуди М-відповіді. Через 6 місяців ці показники майже не відрізнялись від відповідних показників у хворих до проведеного лікування. При призначенні на фоні базисного лікування МД або ТТЗ та при одночасному прийомі МД та ТТЗ лише через 6 місяців відбувається зниження ШПЗ та амплітуди М-відповіді, що вказує на необхідність повторного курсу лікування.

Отже, терапія з додатковим призначенням ТТЗ та МД за своєю ефективністю не поступається, а навіть має деякі переваги над доволі насиченою комплексною терапією, яка застосовується при лікуванні ДПН. Проведене дослідження дозволило нам обґрунтувати і запропонувати використання ТТЗ та МД в комплексному лікуванні хворих на ДПН.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведене теоретичне узагальнення результатів вивчення змін клінічної симптоматики, показників пероксидного окиснення ліпідів, стану антиоксидантної системи, показників окиснювальної модифікації білків крові та даних стимуляційної електронейроміографії у хворих на діабетичну полінейропатію залежно від тривалості цукрового діабету та нове вирішення наукової задачі, що полягає в клініко-патогенетичному обґрунтуванні застосування мілдронату та тіотриазоліну в комплексному лікуванні діабетичної полінейропатії.

1. При застосуванні мілдронату та тіотриазоліну в комплексному лікуванні діабетичної полінейропатії виявлено їх позитивний вплив на клінічний перебіг захворювання.

2. У хворих на діабетичну полінейропатію відмічається активація процесів пероксидного окиснення ліпідів (збільшення рівня малонового альдегіду), пригнічення активності захисних антиоксидантних систем (зниження вмісту відновленого глутатіону, HS-груп еритроцитів крові, активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, каталази і зростання

активності церулоплазміну), підвищення окиснювальної модифікації білків крові (збільшення рівня альдегідо- і кетоніпохідних нейтрального та основного характеру).

3. При застосуванні тіотриазоліну або мілдронату в комплексному лікуванні діабетичної полінейропатії виявлено пригнічення процесів пероксидного окиснення ліпідів (зниження рівня малонового альдегіду), підвищення активності захисних антиоксидантних систем (збільшення вмісту відновленого глутатіону, HS-груп еритроцитів крові, активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, каталази та зниження активності церулоплазміну), зменшення окиснювальної модифікації білків крові (зниження рівня альдегідо- і кетоніпохідних нейтрального та основного характеру). Найкращий ефект спостерігався при одночасному призначенні мілдронату та тіотриазоліну в усіх трьох групах.

4. У хворих на діабетичну полінейропатію через 6 місяців після проведеного лікування відбувається активація процесів пероксидного окиснення ліпідів, окиснювальної модифікації білків та пригнічення стану захисної антиоксидантної системи крові, що вказує на необхідність повторного курсу лікування з додатковим призначенням вищевказаних препаратів.

5. У хворих на діабетичну полінейропатію спостерігається зниження амплітуди М-відповіді та швидкості проведення збудження руховими волокнами периферичних нервів вже на першому році захворювання на цукровий діабет та подальше зниження цих показників по мірі збільшення тривалості захворювання. Відмічено покращення нервової провідності під впливом тіотриазоліну та мілдронату у хворих з тривалістю цукрового діабету до 10 років, про що свідчить вірогідне збільшення швидкості проведення збудження та амплітуди М-відповіді, особливо при одночасному призначенні мілдронату та тіотриазоліну.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ПРАКТИЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ РОБОТИ

1. Лікування та профілактику діабетичних полінейропатій рекомендовано починати з першого року захворювання на цукровий діабет з додатковим призначенням на фоні базисного лікування тіотриазоліну 2,5 % - 2 мл внутрішньом'язево 2 рази на добу впродовж 2 тижнів або мілдронату 5 мл - 10% розчину внутрішньовенно 1 раз на добу впродовж двох тижнів, один раз на рік.

2. Хворим на діабетичну полінейропатію з тривалістю цукрового діабету до 10 років рекомендовано на фоні базисного лікування призначати тіотриазолін або мілдронат впродовж двох тижнів. Повторний курс лікування проводити двічі на рік.

3. При тривалості цукрового діабету понад 10 років у хворих на діабетичну полінейропатію рекомендовано одночасно на фоні базисного лікування призначати мілдронат 5 мл 10% розчину внутрішньовенно 1 раз на добу та тіотриазолін 2 мл 2,5 % розчину

внутрішньом'язово 1 раз на добу впродовж двох тижнів. Рекомендовано повторний курс лікування проводити 1 раз в 6 місяців.

4. Хворим на діабетичну полінейропатію доцільно проводити визначення показників пероксидного окиснення ліпідів, окиснювальної модифікації білків крові, стану антиоксидантної системи крові та досліджувати функцію периферичних нервів за допомогою стимуляційної електронеуроміографії з метою диференційованого вибору обґрунтованого лікування та профілактики діабетичної полінейропатії.

Список наукових праць за темою дисертації:

1. Білоус І.І. Клінічна ефективність застосування мілдронату та тіотриазоліну в комплексному лікуванні хворих на діабетичну полінейропатію // Український медичний альманах. – 2002. – Т.5, №6. – С. 10-12.

2. Білоус І.І. Вплив мілдронату та тіотриазоліну на показники глутатионової системи еритроцитів в комплексному лікуванні діабетичної полінейропатії // Український вісник психоневрології. – 2003. – Т.11, № 3(36). – С. 89-91.

3. Білоус І.І. Вплив мілдронату та тіотриазоліну на активність у плазмі крові каталази та церулоплазміну в комплексному лікуванні діабетичної полінейропатії // Буковинський медичний вісник. – 2003. - Т.7, №4. – С. 39-42.

4. Білоус І.І. Застосування мілдронату та тіотриазоліну в комплексному лікуванні хворих на діабетичну полінейропатію // Буковинський медичний вісник. – 2003. – Т.7, №2. – С. 14-18.

5. Білоус І.І., Мецишен І.Ф. Вплив мілдронату та тіотриазоліну на вміст окиснювально-модифікованих білків та малонового альдегіду в комплексному лікуванні діабетичної полінейропатії” // Медична хімія. – 2003. – Т.5, №4. – С. 26-30. (Основний матеріал дослідження, а також підготовка статті – авторські).

6. Білоус І.І., Пашковський В.М., Павлович Л.Б. Антиоксиданти в комплексній терапії діабетичної полінейропатії // Клінічна та експериментальна патологія. – 2003. – Т.2, №1. – С. 11-13. (Автор провела обстеження хворих на діабетичну полінейропатію, аналіз та узагальнення отриманих результатів).

7. Пашковський В.М., Пашковська Н.В., Білоус І.І. Сучасні уявлення про патогенез діабетичних нейропатій // Буковинський медичний вісник.-2001.-Т.5, №2.- С.216-220. (Дисертантом проведено аналіз літературних джерел, збір та аналіз матеріалу, узагальнення результатів, підготовка статті).

8. Білоус І.І., Пашковський В.М. Клінічна ефективність застосування тіотриазоліну у комплексному лікуванні хворих з діабетичними полінейропатіями // Актуальні питання клінічної та експериментальної медицини. Матеріали 83-ї підсумкової наукової конференції співробітників Буковинської державної медичної академії, присвяченої 10-й річниці

незалежності України. Чернівці, 2002. – С. 26-29. (Автор провела обстеження хворих на діабетичну полінейропатію, аналіз та узагальнення отриманих результатів, написання висновків).

9. Пашковський В.М., Білоус І.І., Мельничук Л.Б. Стан про- та антиоксидантної системи хворих на діабетичну полінейропатію. Актуальні питання неврології, психіатрії та наркології. (Матеріали науково-практичної конференції неврологів, психіатрів і наркологів України, присвяченої 100-річчю з дня заснування Чернівецької обласної психіатричної лікарні, м. Чернівці, 3-5 жовтня 2002 року). – С.67-70 (Основний матеріал дослідження, а також підготовка статті – авторські).

10. Білоус І.І. Вплив тіотриазоліну на вібраційну чутливість хворих з діабетичною полінейропатією. Актуальні питання неврології і нейрохірургії. Тези доповідей науково-практичної конференції невропатологів і нейрохірургів Західного регіону України з міжнародною участю, Львів, 2003. – С. 7-8.

11. Пашковський В.М., Білоус І.І., Павлович Л.Б. Показники стимуляційної електронейроміографії у хворих на діабетичну полінейропатію. Актуальні питання неврології і нейрохірургії. Тези доповідей науково-практичної конференції невропатологів і нейрохірургів Західного регіону України з міжнародною участю, Львів, 2003. – С. 7-8 (Основний матеріал дослідження, а також підготовка статті – авторські).

12. Білоус І.І. Комплексне лікування діабетичної полінейропатії з додатковим призначенням тіотриазоліну. Актуальні питання клінічної та експериментальної медицини. Матеріали 84-ї підсумкової наукової конференції співробітників Буковинської державної медичної академії, присвяченої 60-річчю Буковинської державної медичної академії. Чернівці, 2003. – С. 31-34.

13. Білоус И.И. Эффективность применения тиотриазолина в комплексном лечении больных диабетической полинейропатией // Вестник РГМУ. Материалы Пироговской студенческой научной конференции, Москва, 2002-2003. – Т.28, №2. - С. 148.

14. Пашковський В.М., Білоус І.І. Тіотриазолін в лікуванні діабетичної полінейропатії. Матеріали III з'їзду нейрохірургів України, Алушта, Крим, 23-25 вересня, 2003. – С. 296-297. (Автор провела обстеження хворих на діабетичну полінейропатію, аналіз та узагальнення отриманих результатів, написання висновків).

15. Деклараційний патент України на винахід №56542А “Спосіб лікування діабетичної полінейропатії”; Пашковський В.М., Білоус І.І.; заявник Пашковський В.М., Білоус І.І.; опубл. 15.05.2003. Бюл. №5; заявл. 17.07.2002; 2002075929. (Розробка ідеї, створення моделі – авторські).

16. Деклараційний патент України на винахід №59102А “Спосіб лікування діабетичної полінейропатії мілдронатом”; Білоус І.І.; заявник Буковинська державна медична академія; опубл. 15.08.2003. Бюл. №8; заявл. 21.01.2003; 2003010518.

17. Деклараційний патент України на винахід №63340 “Спосіб комплексного лікування діабетичної полінейропатії з додатковим призначенням мілдронату та тіотриазоліну”; Білоус І.І., Пашковський В.М., Павлович Л.Б.; заявник Буковинська державна медична академія; опубл. 15.01.2004. Бюл. №1; заявл. 07.04.2003; 2003043011. (Дисертантом проведено аналіз літературних джерел, збір та аналіз матеріалу, узагальнення результатів, створення моделі).

18. Інформаційний лист № 170 І.І. Білоус, В.М. Пашковський, Л.Б. Павлович Спосіб комплексного лікування діабетичної полінейропатії з додатковим призначенням мілдронату: Київ. - 2003. (Автор провела обстеження хворих на діабетичну полінейропатію, аналіз та узагальнення отриманих результатів).

АНОТАЦІЯ

Білоус І.І. Клініко-патогенетичне обґрунтування застосування мілдронату та тіотриазоліну в комплексному лікуванні хворих на діабетичну полінейропатію. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби. Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України. – Київ, 2004.

Вивчено клініко-неврологічні особливості перебігу діабетичної полінейропатії, досліджено вміст продуктів пероксидного окиснення ліпідів, окиснювальної модифікації білків, стан антиоксидантної системи крові, функцію периферичних нервів за допомогою стимуляційної електронейроміографії у 126 хворих на діабетичну полінейропатію. З’ясовано, що у хворих на діабетичну полінейропатію спостерігається активація процесів ліпопероксидації, пригнічення активності захисних антиоксидантних систем та підвищення окиснювальної модифікації білків крові, зниження амплітуди М-відповіді та швидкості проведення збудження руховими волокнами периферичних нервів. Доведено, що при використанні в комплексному лікуванні хворих на діабетичну полінейропатію мілдронату або тіотриазоліну на відміну від звичайної базисної терапії, виявлено пригнічення процесів пероксидного окиснення ліпідів, підвищення активності захисних антиоксидантних систем, зменшення окиснювальної модифікації білків крові. Найкращий ефект спостерігався при одночасному призначенні мілдронату та тіотриазоліну в усіх трьох групах. Клінічна ефективність комплексного лікування з використанням мілдронату та тіотриазоліну перевищує таку при використанні базисного лікування, про що свідчить вірогідний регрес скарг та неврологічної симптоматики. Відмічено покращення нервової провідності периферичних нервів під впливом тіотриазоліну та мілдронату у хворих з тривалістю

цукрового діабету до 10 років, про що свідчить вірогідне збільшення швидкості проведення збудження та амплітуди М-відповіді. Найкращий результат спостерігається при одночасному призначенні мілдронату та тіотриазоліну.

Розроблено та впроваджено в клінічну практику схему застосування цих препаратів в комплексному лікуванні хворих на діабетичну полінейропатію.

Ключові слова: діабетична полінейропатія, цукровий діабет, мілдронат, тіотриазолін, пероксидне окиснення ліпідів, окиснювальна модифікація білків.

Аннотація

Билоус И.И. Клинико-патогенетическое обоснование применения милдроната и тиотриазолина в комплексном лечении больных с диабетической полинейропатией. – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.15 – нервные болезни. Киевская медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика МЗ Украины. – Киев, 2004.

Изучены клинико-неврологические особенности диабетической полинейропатии, исследовано содержание продуктов перекисного окисления липидов, окислительной модификации белков, состояние антиоксидантной системы крови, функцию периферических нервов с помощью стимуляционной электроннойромиографии у 126 больных с диабетической полинейропатией. В результате исследований установлено, что у больных с диабетической полинейропатией происходит активация процессов перекисного окисления липидов (увеличение уровня малонового альдегида), угнетение активности защитных антиоксидантных систем (снижение содержания восстановленного глутатиона, HS-групп эритроцитов крови, активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, каталазы, повышение активности церулоплазмينا) и увеличение окислительной модификации белков крови (повышение уровня альдегидо- и кетонпроизводных нейтрального и основного характера), снижение амплитуды М-ответа и скорости проведения возбуждения двигательными волокнами периферических нервов уже на первом году заболевания сахарным диабетом с последующим снижением этих показателей при увеличении длительности заболевания. Доказано, что использование в комплексном лечении больных с диабетической полинейропатией милдроната и тиотриазолина в отличие от обычной базисной терапии, приводит к угнетению процессов перекисного окисления липидов (снижение уровня малонового альдегида), повышению активности защитных антиоксидантных систем (повышение уровня восстановленного глутатиона, HS-групп эритроцитов крови, активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, каталазы, снижение активности церулоплазмينا), уменьшение окислительной модификации белков крови (снижение уровня альдегидо- и

кетонпроизводных нейтрального и основного характера). Более выраженный эффект наблюдался при одновременном использовании тиотриазолина и милдроната во всех трех группах. Клиническая эффективность комплексного лечения с применением милдроната и тиотриазолина имеет преимущество перед базисным лечением, на что указывает достоверный регресс жалоб и неврологической симптоматики. У больных с диабетической полинейропатией через 6 месяцев после базисного лечения происходит активация процессов перекисного окисления липидов, окислительной модификации белков на фоне угнетения защитной антиоксидантной системы крови, что указывает на необходимость прохождения повторного курса лечения.

Оптимальный результат лечения наблюдается на начальных стадиях диабетической полинейропатии, что свидетельствует о необходимости проведения лечения до развития выраженных структурных изменений в периферических нервах. Отмечается улучшение проводимости периферических нервов под влиянием тиотриазолина и милдроната у больных с длительностью сахарного диабета до 10 лет, о чем свидетельствует достоверное увеличение скорости проведения возбуждения и амплитуды М-ответа. Более выраженный эффект наблюдался при одновременном использовании тиотриазолина и милдроната во всех трех группах.

Основываясь на изучении влияния милдроната и тиотриазолина на клиническое течение заболевания, процессы перекисного окисления липидов, окислительную модификацию белков, состояние антиоксидантной системы крови и нервную проводимость разработана и внедрена в клиническую практику схема применения этих препаратов в комплексном лечении больных диабетической полинейропатией.

Ключевые слова: диабетическая полинейропатия, сахарный диабет, милдронат, тиотриазолин, перекисное окисление липидов, окислительная модификация белков.

Summary

Bilous I.I. Clinico-pathogenetic substantiation of using mildronat and tiotriazolin in multimodality treatment of patients with diabetic polyneuropathy. – manuscript.

Thesis for obtaining of the academic degree of a Candidate of Medical Sciences in speciality 14.01.15 – nervous diseases. P.M. Shupyk Kyiv Medical Academy of Post - Graduate Education of Ukraine's MHP - Kyiv, 2004.

The research has analyzed the specific characteristics of the course of diabetic polyneuropathy and investigated the content of the products of lipid peroxidation, oxidative modification of proteins, the state of the blood antioxidant system, the function of the peripheral nerves by means of stimulation electroneuromyography in 126 patients suffering from diabetes mellitus with diabetic polyneuropathy. It has been ascertained that an activation of the processes of

lipid peroxidation, a suppression of the activity of the protective antioxidant systems and enhancement of the blood oxidative modification of proteins, a decrease of the amplitude of m-response and the velocity of carrying out the stimulation by the motor fibers of the peripheral nerves are already observed during the first year of diabetes mellitus disease and a further reduction of these parameters as the duration of the disease increased. It has been proved that the application of mildronats and tiotriazolin in the multimodality therapy of patients with diabetic polyneuropathy in contrast to ordinary basic therapy has detected a suppression of lipid peroxidation processes, an augmentation of the activity of the protective antioxidant system, a decrease of the blood oxidative modification of proteins. The best effect was observed in case of a simultaneous administration of mildronat and tiotriazolin in all three groups. The clinical efficacy of multimodality therapy with the use of mildronat and tiotriazolin exceeds that which is achieved with basic therapy, the latter being demonstrated by a significant regression of complaints and neurologic symptomatology.

Improved nerve conduction under the influence of triazolol and mildronat has been noted in patients with the duration of diabetes mellitus up to 10 years. It is evidenced by a reliable increase of the speed of performing stimulation and the amplitude of m-response. The best result is observed with a simultaneous administration of mildronat and tiotriazolol.

The dosage schedule of these medications in multimodality treatment of patients with diabetic polyneuropathy has been developed and introduced into clinical practice.

Key words: diabetic polyneuropathy, diabetes mellitus, mildronat, tiotriazolol, lipid peroxidation, oxidative modification of proteins.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АОС – антиоксидантна система

Г-6-ФДГ – глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа

ДПН - діабетична полінейропатія

ЕНМГ – електронейроміографія

МА – малоновий альдегід

МД - мілдронат

ПОЛ – пероксидне окиснення ліпідів

ТТЗ - тіотриазолін

ЦД – цукровий діабет

ШПЗ – швидкість проведення збудження