

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

СУШЕЦЬКА ДАРИНА АНДРІЇВНА

УДК: 616.833-009.6-031.37/.38-02:616.379-008.64]-07-036/-037(043.3)

ДИСЕРТАЦІЯ

**ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ПРОГНОЗУ ПОЛІНЕЙРОПАТІЙ
ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ 2-ГО ТИПУ З УРАХУВАННЯМ
ВМІСТУ ПРОЗАПАЛЬНИХ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ**

за спеціальністю 222 «Медицина», галузь знань 22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне

джерело _____ Сушецька Д.А.

Науковий керівник - **Товажнянська Олена Леонідівна**, доктор медичних
наук, професор

Харків - 2025

АНОТАЦІЯ

Сушецька Д.А. Оптимізація діагностики та прогнозу полінейропатій при цукровому діабеті 2-го типу з урахуванням вмісту прозапальних та протизапальних цитокінів – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина». – Харківський національний медичний університет – Харків, 2025. Дисертація захищається в Харківському національному медичному університеті – Харків, 2025.

Епідеміологічні дослідження показали, що майже у 60% пацієнтів, хворих на цукровий діабет (ЦД), зустрічаються клінічні прояви полінейропатії (ПНП). Однак, особливості розвитку периферичної ПНП на тлі порушення вуглеводного обміну, її рання діагностика потребують подальшого вивчення, а клініко-нейрофізіологічні особливості різних типів ПНП в залежності від домінуючого патогенетичного механізму ураження накладають додаткові складнощі у ході менеджменту таких хворих. Наразі особлива увага дослідників зосереджена на ролі про- та протизапальних факторів, таких як IL-6 та IL-10 у ході запальних процесів, що лежать в основі патогенезу цих порушень.

У дисертаційній роботі, базуючись на комплексному клініко-неврологічному, електрофізіологічному та біохімічному дослідженні наведено теоретичне узагальнення, проведено аналіз особливостей розвитку досліджуваної патології та запропоновано науково-практичне вирішення проблеми формування діабетичної дистальної поліневропатії (ДДПН) у хворих на ЦД 2 типу з урахуванням патогенетичного механізму.

Мета дослідження – удосконалення діагностики, диференційної діагностики та прогнозу діабетичної дистальної полінейропатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу з урахуванням ролі запальних цитокінів.

Завдання дослідження:

1. Дослідити клінічну варіабельність, структуру та вираженість діабетичної ПНП у хворих на ЦД 2 типу.

2. Визначити особливості нервової провідності периферичних нервів у хворих на ЦД 2 типу за допомогою ЕНМГ дослідження. Провести співставлення клінічної варіабельності та структурних порушень периферичних нервів у хворих на ЦД 2 типу за даними ЕНМГ дослідження в залежності від патофізіологічного патерну.

3. Визначити роль про- та протизапальних факторів у формуванні ДДПН у хворих на ЦД 2-го типу.

4. Провести кореляційний аналіз між клінічними проявами, показниками нейроміографічного дослідження та вмісту про- та протизапальних факторів у хворих на ЦД 2 типу з ДДПН в залежності патофізіологічного патерну.

5. Виділити діагностично-прогностичні маркери розвитку ДДПН у хворих на ЦД 2 типу в залежності від патофізіологічного патерну.

Об'єкт дослідження: діабетична дистальна полінейропатія при ЦД 2 типу.

Предмет дослідження: клінічні особливості, нейрофізіологічні показники структурних порушень периферичних нервів, показники протизапальних та прозапальних цитокінів у сироватці крові пацієнтів (ІЛ-6 та ІЛ-10).

Наукова новизна одержаних результатів. У ході даного дослідження вперше систематизовано відмінності формування та клініко-неврологічні особливості перебігу аксонального, демієлінізуючого та аксонально-демієлінізуючого типів ДДПН на тлі ЦД 2 типу. Аксональний тип ДДПН характеризувався вищим балом за шкалою TSS ($8,32 \pm 1,27$); середньою інтенсивністю больового синдрому у нижніх кінцівках $5,4 \pm 0,6$ балів за ВАШ; домінуванням серед об'єктивних ознак порушень поверхневих видів чутливості; асиметричністю клінічних та неврологічних проявів. При демієлінізуючому типі ДДПН у хворих спостерігалися найнижчий бал за шкалою TSS ($5,14 \pm 0,95$ балів); легка інтенсивність больового синдрому $3,2 \pm 0,8$ балів за ВАШ; домінування об'єктивних порушень рухових функцій та глибокої (вібраційної) чутливості в нижніх кінцівках; симетричність суб'єктивної та об'єктивної симптоматики. Формування змішаного варіанту ДДПН супроводжувалося збільшенням частоти та вираженості всіх суб'єктивних скарг та об'єктивних синдромів;

найбільшою інтенсивністю больового синдрому $8,1 \pm 1,2$ балів за ВАШ; домінуванням порушень моторних функцій, больової та вібраційної чутливості.

Уперше проведено оцінку ролі про- та протизапальних факторів у процесі формування ДДПН у хворих на ЦД 2-го типу. Виявлено, що найвищі рівні як IL-6, так і IL-10 є характерними для пацієнтів зі змішаним типом ДДПН ($16,4 \pm 2,89$ пг/мл та $77,1 \pm 19,12$ пг/мг відповідно), а найнижчі для хворих з переважанням аксональної дегенерації у патогенезі полінейропатії – $7,44 \pm 0,52$ пг/мл та $18,56 \pm 8,38$ пг/мг відповідно. При демієлінізуючому типі ДДПН рівні IL-10, на відміну від значень IL-6, були не проміжними, а співставними з аналогічними значеннями у представників 3 групи, $p > 0,05$.

Верше було визначено різну силу кореляційного зв'язку між рівнями про- та протизапальних цитокінів у пацієнтів з ДДПН. Розвиток аксонального типу діабетичної ПНП відбувався у поєднанні із підвищенням вмісту обох цитокінів у крові із сильним кореляційним зв'язком між ними ($r = 0,77$, $p < 0,005$). Такі ж дані були отримані й у групі пацієнтів зі змішаним варіантом діабетичної ПНП ($r = 0,83$, $p < 0,005$). У хворих з демієлінізуючим варіантом діабетичної дистальної ПНП збільшенням вмісту обох цитокінів супроводжувалося наявністю між ними прямого зв'язку, проте меншої сили ($r = 0,42$, $p < 0,05$).

Встановлений кореляційний зв'язок між формуванням певних патофізіологічних патернів ДДПН та стадією діабетичної дистальної ПНП ($\chi^2 = 7,03$, $p < 0,05$), стажем ЦД 2 типу ($\chi^2 = 16,939$, $p < 0,01$), ступенем декомпенсації вуглеводного обміну ($\chi^2 = 9,488$, $p < 0,05$).

На підставі кореляційного аналізу клінічних, електронейроміографічних та біохімічних показників встановлені діагностично-прогностичні маркери формування ДДПН у хворих на ЦД 2 типу в залежності від співвідношення активності процесів аксональної дегенерації та демієлінізації.

Практичне значення одержаних результатів. В роботі обґрунтовано новий підхід до діагностики та диференційної діагностики ДДПН на тлі ЦД 2 типу з урахуванням патофізіологічного паттерну та встановлена доцільність комплексної оцінки клініко-анамнестичних, нейрофізіологічних даних, стану

метаболических та запальних процесів для прогнозу перебігу ДДПН при ЦД 2 типу. Вперше встановлено наявність та особливості взаємозв'язків між даними клініко-неврологічного статусу, даними електрофізіологічного дослідження, рівнями про- та протизапальних факторів, а також ступенем декомпенсації метаболічного статусу у хворих з ДДПН на тлі ЦД 2 типу в залежності від патофізіологічного характеру ураження периферичних нервів, що удосконалює процеси діагностики, прогнозу та менеджменту даної патології в клінічній практиці.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджено у лікувально-діагностичний процес Філії «Університетська лікарня» Харківського національного медичного університету, госпіталю Державної установи «Територіальне медичне об'єднання Міністерства внутрішніх справ України по Харківській області», Комунального некомерційного підприємства Мереф'янської міської ради «Мереф'янська центральна районна лікарня», Державну установу "Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова національної академії медичних наук України", Комунального некомерційного підприємства Харківської обласної ради «Обласний госпіталь ветеранів війни»; в науково-педагогічний процес кафедри неврології Харківського національного медичного університету.

У дослідження було включено 96 пацієнти з ДДПН на тлі ЦД 2 типу та 30 практично здорових осіб. Пацієнтів було розподілено на 3 групи залежно від домінуючого патофізіологічного патерну: у 1 групу увійшло 37 пацієнтів з аксональним типом ДДПН (16 чоловіків та 21 жінка), у 2 групу – 29 пацієнтів з демієлінізуючою ДДПН (17 чоловіків та 12 жінок), у 3 групу – 30 пацієнтів з аксонально-демієлінізуючим типом ДДПН (14 чоловіків та 16 жінок). Всім пацієнтам з ДДПН на тлі ЦД 2 типу та особам контрольної групи (КГ) було проведено комплексне дослідження, яке включало клініко-неврологічне обстеження з використанням Мічиганського опитувальника для скринінгу нейропатії (Michigan Neuropathy Screening Instrument – MNSI), шкали «Загальний підрахунок симптомів нейропатій» (Total Symptom Score - TSS), шкали «Підрахунок нейропатичної симптоматики в ногах» (Neuropathy Impairment

Score Lower Limbs - NIS LL), опитувальника «rainDETECT», аналогової шкали болю ВАШ, нейрофізіологічне, біохімічне дослідження. Отримані результати були статистично опрацьовані.

У ході дослідження у хворих на ЦД 2 типу були виявлені клініко-неврологічні порушення, притаманні поліневропатії, але з певними особливостями залежно від типу ураження периферичних нервів. Так, серед суб'єктивних скарг у пацієнтів з аксональним типом ДДПН домінували скарги на відчуття оніміння (89,2 %) та пекучості (86,5 %), при демієлінізуючому варіанті ДДПН – скарги на відчуття оніміння та парестезії (41,4% та 37,9% відповідно); при змішаному аксонально-демієлінізуючому типі ДДПН – скарги на відчуття оніміння (93,3 %) та пекучості (93,3 %) в нижніх кінцівках. В цілому суб'єктивні скарги найчастіше були притаманні аксональному та змішаному варіанту ДДПН та за частотою достовірно залежали від варіанту ураження периферичних нервів ($\chi^2 = 27.559$, $p < 0,001$; $\chi^2 = 20.252$, $p < 0,001$; $\chi^2 = 19.217$, $p < 0,001$, $\chi^2 = 48.752$, $p < 0,001$ для оніміння, парестезій, прострелів та печіння відповідно). При оцінці характеру больового синдрому за шкалою ВАШ у обстежених пацієнтів з ДДПН на тлі ЦД 2 типу було визначено, що найвища інтенсивність больового синдрому у нижніх кінцівках була характерна для пацієнтів зі змішаним типом ДДПН ($8,1 \pm 1,2$ балів), а найнижча – для хворих з демієлінізуючим варіантом ($3,2 \pm 0,8$ балів) ($p < 0,05$). В той же час, у всіх обстежених пацієнтів із ДДПН на тлі ЦД 2 типу у незалежності від патофізіологічного патерну ураження домінували ознаки больового синдрому нейропатичного характеру за даними опитувальника PainDetect ($p < 0,05$). Серед об'єктивних ознак ДДПН при аксональному типі домінували зниження сухожилкових рефлексів та поверхневої больової чутливості, при демієлінізуючому типі - зниження м'язової сили в стопах та відсутність ахілових рефлексів та порушення глибокої (вібраційної) чутливості в нижніх кінцівках, при змішаному - порушення моторних функцій, больової та вібраційної чутливості. Узагальнення даних вираженості неврологічної симптоматики визначило, що найнижчий бал за шкалою TSS та опитувальником MNSI

спостерігався у пацієнтів із демієлінізуючою ДДПН ($5,14 \pm 0,95$ балів та $10,04 \pm 1,53$ балів відповідно), найвищий бал – при змішаному типі ДДПН ($12,51 \pm 1,66$ балів та $18,76 \pm 1,98$ балів відповідно). В той же час, вираженість об'єктивної симптоматики за бальною оцінкою за шкалою NIS-LL найвищою була у хворих зі змішаною формою ДДПН ($32,72 \pm 3,47$ балів), найнижчою – при аксональному типі ($18,38 \pm 1,48$ балів). При цьому, для ДДПН демієлінізуючого та змішаного типів була притаманна симетричність неврологічної симптоматики, для аксонального варіанту – асиметричність.

Електрофізіологічна характеристика стану периферичних нервів у пацієнтів з різним домінуючим патогенетичним механізмом у розвитку ДДПН на тлі ЦД 2 типу виявила характерні особливості для представників кожної з груп. При аксональному варіанті ДДПН визначаються найнижчі показники зниження амплітуди м'язових відповідей по малогомілковому ($1,72 \pm 0,15$ мВ) і литковому нервах ($1,77 \pm 0,3$ мкВ). Формування демієлінізуючого варіанту ДДПН супроводжується збільшенням дистальної латентності по малогомілковому нерву ($5,5 \pm 0,31$ мс) та зменшенням швидкості проведення імпульсу по малогомілковому ($35,3 \pm 2,9$ м/с) й литковому ($34,4 \pm 1,13$ м/с) нервах. Найгірші ЕНМГ-показники при дослідженні периферичних нервів були виявлені серед пацієнтів з аксонально-демієлінізуючим типом ДДПН.

Аналіз особливостей порушення метаболічного статусу пацієнтів з ДДПН на тлі ЦД 2 типу довів, що значення глікемії натще та HbA1c у пацієнтів з демієлінізуючим типом ураження ($8,77 \pm 1,08$ ммоль/л та $9,6 \pm 0,79$ % відповідно) були вищими за аналогічні показники у хворих з аксональним типом ураження периферичних нервів ($6,22 \pm 0,67$ ммоль/л та $7,39 \pm 0,76$ % відповідно), обидва $p < 0,05$. Для пацієнтів зі змішаним типом ПНП було виявлено найвищий рівень HbA1c – $11,91 \pm 1,03$ %, $p < 0,05$, а рівень глікемії натще ($9,47 \pm 1,42$ ммоль/л) був вищим за аналогічний параметр у 1 групі ($p < 0,05$) та співставним з показником глюкози крові у 2 групі.

Найвищі рівні цитокінів IL-6 і IL-10 у крові були визначені у пацієнтів зі змішаним типом ДДПН ($16,4 \pm 2,89$ пг/мл та $77,1 \pm 19,12$ пг/мг), а найнижчі у

хворих з переважанням аксональної дегенерації у патогенезі нейропатії ($7,44 \pm 0,52$ пг/мл та $18,56 \pm 8,38$ пг/мг). Кореляційний аналіз довів наявність прямих вірогідних кореляційних зв'язків між рівнем ІЛ-6 та показниками порушення вуглеводного обміну ($p < 0,05$) незалежно від типу ДДПН. Негативний вплив активації запальних процесів на клініко-неврологічну картину ДДПН було доведено регресивним кореляційним аналізом та наявністю вірогідних кореляційних зв'язків між рівнями ІЛ-6 та ІЛ-10 у крові та вираженістю неврологічної симптоматики за шкалами MNSI, TSS, NIS-LL ($p < 0,05$). Негативний вплив збільшення вмісту цитокінів у крові та маркерів порушення вуглеводного обміну на структурно-функціональний стан периферичних нервів при ЦД 2 типу підтверджений наявністю достовірних кореляційних зв'язків, серед яких найвищу силу мали негативний зв'язок між амплітудою м'язових відповідей по малогомілкового нерву у проксимальній точці у 1 та 2 групах з рівнями ІЛ-6 ($r = -0,62, p < 0,01$; $r = -0,67, p < 0,01$) та HbA1c ($r = -0,67, p < 0,01$; $r = -0,59, p < 0,01$); дистальною латентністю малогомілкового нерву у 3 групі з рівнями ІЛ-6 ($r = 0,65, p < 0,01$) та HbA1c ($r = 0,62, p < 0,01$), а також у 1 групі з рівнем ІЛ-6 ($r = 0,64, p < 0,01$); дистальною латентністю стегнового нерву у 2 групі зі значеннями HbA1c ($r = 0,6, p < 0,01$).

Узагальнення отриманих даних дозволило визначити діагностично-прогностичні фактори, які впливають на розвиток різних типів ДДПН, а саме стадія діабетичної дистальної ПНП ($\chi^2 = 7,03, p < 0,05$), тривалість ЦД 2 типу ($\chi^2 = 16,939, p < 0,01$), ступень декомпенсації вуглеводного обміну ($\chi^2 = 9,488, p < 0,05$), підвищення рівню цитокінів ІЛ-6 ($\chi^2 = 10,845, p < 0,01$) та ІЛ-10 ($\chi^2 = 6,995, p < 0,05$) у крові.

Ключові слова: цукровий діабет, хронічна діабетична дистальна полінейропатія, ураження периферичних нервів, аксональне ураження, демієлінізація, цитокіни, електронейроміографія, прогнозування.

ABSTRACT

Sushetska D.A. Optimization of diagnosis and prognosis of polyneuropathies in type 2 diabetes mellitus considering the levels of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines – Qualifying scientific work in the form of a manuscript.

Dissertation for obtaining the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 "Health Care" in the specialty 222 "Medicine". - Kharkiv National Medical University - Kharkiv, 2025. The dissertation is defended at Kharkiv National Medical University - Kharkiv, 2025.

Epidemiological studies indicate that nearly 60% of diabetes mellitus (DM) patients exhibit clinical manifestations of polyneuropathy (PN). However, the mechanisms underlying the development of peripheral polyneuropathy (PNP) in the context of carbohydrate metabolism disorders and its early diagnosis require further investigation. Moreover, the clinical and neurophysiological characteristics of different PNP types, depending on the predominant pathogenetic mechanism, pose additional challenges in patient management. Recent research has increasingly focused on the roles of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines, such as IL-6 and IL-10, in the inflammatory processes that drive these conditions.

In the dissertation, based on a comprehensive clinical-neurological, electrophysiological, and biochemical study, a theoretical generalization is presented, an analysis of the peculiarities of the development of the studied pathology is conducted, and a scientific and practical solution is proposed for addressing the formation of diabetic distal polyneuropathy (DDPN) in patients with type 2 diabetes, taking into account the pathogenetic mechanism.

Research aims - improving diagnostics, differential diagnosis and prognosis Diabetic distal polyneuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus taking into account the role of inflammatory cytokines.

Research objectives:

1. To characterize the clinical variability, structural changes, and severity of diabetic polyneuropathy in type 2 diabetes patients.

2. To identify distinctive nerve conduction patterns using ENMG and compare clinical and structural abnormalities across pathophysiological categories.
3. To evaluate the contributions of pro- and anti-inflammatory cytokines to DDPN development.
4. To correlate clinical signs, ENMG findings, and cytokine levels in DDPN patients across different pathophysiological subtypes.
5. To identify diagnostic and prognostic biomarkers for DDPN, tailored to pathogenetic mechanism.

Study object: Diabetic distal polyneuropathy in patient with diabetes mellitus type 2.

Study subject: Clinical characteristics, electrophysiological parameters reflecting structural impairments of peripheral nerves, and serum concentrations of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines (IL-6 and IL-10) in patients with type 2 diabetes mellitus.

The scientific novelty of the obtained results: This investigation is the first to systematically analyze the clinical-neurological characteristics of axonal, demyelinating, and mixed (axonal-demyelinating) types of diabetic distal polyneuropathy (DDPN) in the context of type 2 diabetes mellitus (T2DM). The axonal type of DDPN was characterized by a higher Total Symptom Score (TSS) (8.32 ± 1.27), a moderate intensity of pain in the lower extremities (5.4 ± 0.6 on the Visual Analog Scale – VAS), predominance of superficial sensory impairment among objective findings, and asymmetry of clinical and neurological manifestations. In contrast, the demyelinating type showed the lowest TSS values (5.14 ± 0.95), mild pain intensity (3.2 ± 0.8 on the VAS), predominance of motor dysfunction and deep (vibrational) sensory deficits in the lower limbs, and symmetry of subjective and objective symptoms. The mixed variant was associated with a higher frequency and severity of all subjective complaints and objective syndromes, the most intense pain syndrome (8.1 ± 1.2 on the VAS), and a combined pattern of motor, pain, and vibrational sensitivity impairments.

For the first time, the role of pro- and anti-inflammatory factors in the formation of DDPN in T2DM was evaluated. It was found that the highest levels of IL-6 and IL-10 were characteristic of patients with the mixed type of DDPN (16.4 ± 2.89 pg/ml and 77.1 ± 19.12 pg/mg, respectively), while the lowest levels were observed in those with predominant axonal degeneration (7.44 ± 0.52 pg/ml and 18.56 ± 8.38 pg/mg, respectively). In patients with the demyelinating type of DDPN, IL-10 levels, unlike IL-6, were not intermediate but comparable to those in patients with the mixed type ($p > 0.05$).

The study also revealed, for the first time, differences in the strength of correlation between serum levels of IL-6 and IL-10 across DDPN subtypes. In the axonal type, elevated levels of both cytokines showed a strong positive correlation ($r = 0.77$, $p < 0.005$). A similarly strong correlation was observed in the mixed type ($r = 0.83$, $p < 0.005$). In contrast, in the demyelinating type, the correlation was present but weaker ($r = 0.42$, $p < 0.05$).

A statistically significant relationship was established between the development of specific pathophysiological DDPN patterns and the stage of diabetic distal PNP ($\chi^2 = 7.03$, $p < 0.05$), the duration of type 2 diabetes ($\chi^2 = 16.939$, $p < 0.01$), the degree of carbohydrate metabolism decompensation ($\chi^2 = 9.488$, $p < 0.05$).

Based on correlation analysis of clinical, electroneuromyographic, and biochemical data, diagnostic and prognostic markers for the development of DDPN in type 2 diabetes patients were identified. These markers vary according to the relative predominance of axonal degeneration and demyelination processes.

Practical significance of the obtained results. The study substantiates an innovative diagnostic and differential-diagnostic strategy for diabetic distal polyneuropathy (DDPN) in patients with type 2 diabetes mellitus, predicated on its underlying pathophysiological pattern. A multidimensional evaluation encompassing clinical history, neurophysiological data, metabolic status, and inflammatory activity—is shown to be pivotal for accurate prognostication of DDPN progression in this population. For the first time, this research delineates the presence and specific nature of associations among clinical-neurological status, electrophysiological findings,

serum levels of pro- and anti-inflammatory cytokines, and the degree of metabolic decompensation in DDPN patients, stratified by pathophysiological subtype of peripheral nerve involvement. These insights represent a substantial enhancement of clinical practice in terms of diagnosis, prognosis, and therapeutic management of DDPN.

The materials of the dissertation work were incorporated into the treatment and diagnostic process of the branch of the Kharkiv National Medical University "University Hospital", Hospital of the State Institution "Territorial Medical Association of the Ministry of Internal Affairs of Ukraine in the Kharkiv Region", the Municipal Non-profit Enterprise "Meref' yansk Central District Hospital" of the Merefa City Council, D.F.Chebotarev State Institute of Gerontology NAMS of Ukraine; into the academic training program Department of Neurology, KhNMU.

The study included 96 patients with DDPN and type 2 diabetes mellitus, and 30 practically healthy individuals. The patients were divided into three groups based on the dominant pathophysiological pattern: Group 1 – 37 patients with axonal type DDPN (16 men, 21 women); Group 2 – 29 patients with demyelinating type DDPN (17 men, 12 women); Group 3– 30 patients with mixed axonal-demyelinating DDPN (14 men, 16 women). All patients with DDPN and individuals in the control group (CG) underwent a comprehensive diagnostic protocol, including clinical-neurological examination using the Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI), Total Symptom Score (TSS), and Neuropathy Impairment Score for Lower Limbs (NIS-LL), painDETECT questionnaire, Visual Analog Scale (VAS) for pain, electroneuromyography (ENMG), biochemical testing. All data were subjected to statistical processing.

In patients with type 2 diabetes mellitus, clinical and neurological manifestations typical of polyneuropathy were observed, with certain variations depending on the type of peripheral nerve involvement: axonal type – numbness (89.2%) and burning (86.5%) sensations predominated; demyelinating type – numbness (41.4%) and paresthesias (37.9%); mixed type – both numbness and burning in 93.3% of cases. Subjective complaints were most prevalent in the axonal and mixed types and showed significant

dependence on the neuropathy subtype ($\chi^2 = 27.559$, $p < 0.001$; $\chi^2 = 20.252$, $p < 0.001$; $\chi^2 = 19.217$, $p < 0.001$; $\chi^2 = 48.752$, $p < 0.001$). Pain intensity in the lower limbs (VAS): highest in mixed type – 8.1 ± 1.2 , lowest in demyelinating type – 3.2 ± 0.8 ($p < 0.05$). All patients exhibited signs of neuropathic pain according to painDETECT ($p < 0.05$). Among the objective signs of DDPN, the axonal type was predominantly characterized by reduced tendon reflexes and diminished superficial pain sensitivity. In the demyelinating type, the main features included decreased muscle strength in the feet, absence of Achilles reflexes, and impaired deep (vibratory) sensitivity in the lower limbs. The mixed type was marked by a combination of motor dysfunction, pain, and vibratory sensory deficits. Generalization of neurological severity data revealed that the lowest scores on the Total Symptom Score (TSS) and Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI) were observed in patients with the demyelinating type of DDPN (5.14 ± 0.95 and 10.04 ± 1.53 , respectively), while the highest scores were recorded in those with the mixed type (12.51 ± 1.66 and 18.76 ± 1.98 , respectively). Regarding the severity of objective symptoms as measured by the Neuropathy Impairment Score for Lower Limbs (NIS-LL), the highest values were found in patients with the mixed type of DDPN (32.72 ± 3.47), and the lowest—in those with the axonal type (18.38 ± 1.48). Furthermore, symmetry of neurological symptoms was typical for the demyelinating and mixed forms, while asymmetry was characteristic of the axonal variant.

The electrophysiological assessment of peripheral nerve function in patients with different dominant pathogenetic mechanisms of DDPN development in the context of type 2 diabetes mellitus revealed characteristic features for each group. In the axonal variant of DDPN, the lowest amplitudes of muscle responses were recorded in the peroneal nerve (1.72 ± 0.15 mV) and tibial nerve (1.77 ± 0.3 μ V). The formation of the demyelinating variant was accompanied by an increase in distal latency in the peroneal nerve (5.5 ± 0.31 ms) and a reduction in conduction velocity in both the peroneal (35.3 ± 2.9 m/s) and tibial (34.4 ± 1.13 m/s) nerves. The worst ENMG indicators in the assessment of peripheral nerves were observed among patients with the axonal-demyelinating type of DDPN.

The analysis of metabolic status disorders in patients with DDPN in the context of type 2 diabetes mellitus demonstrated that fasting blood glucose and HbA1c levels in patients with the demyelinating type of peripheral nerve damage (8.77 ± 1.08 mmol/L and $9.6 \pm 0.79\%$, respectively) were significantly higher than those observed in patients with the axonal type (6.22 ± 0.67 mmol/L and $7.39 \pm 0.76\%$, respectively), both $p < 0.05$. Among patients with the mixed type of polyneuropathy, the highest HbA1c level was detected ($11.91 \pm 1.03\%$, $p < 0.05$), and the fasting glucose level (9.47 ± 1.42 mmol/L) was significantly higher than that in Group 1 ($p < 0.05$) and comparable to the value in Group 2.

The highest levels of IL-6 and IL-10 cytokines in the blood were identified in patients with the mixed type of DDPN (16.4 ± 2.89 pg/mL and 77.1 ± 19.12 pg/mg, respectively), whereas the lowest levels were found in patients with predominant axonal degeneration in the pathogenesis of neuropathy (7.44 ± 0.52 pg/mL and 18.56 ± 8.38 pg/mg, respectively). Correlation analysis demonstrated statistically significant direct relationships between IL-6 levels and indicators of carbohydrate metabolism disorders ($p < 0.05$), regardless of the DDPN subtype. The negative impact of inflammatory activation on the clinical and neurological presentation of DDPN was supported by regression correlation analysis, revealing significant correlations between the blood levels of IL-6 and IL-10 and the severity of neurological symptoms as assessed by the MNSI, TSS, and NIS-LL scales ($p < 0.05$). Furthermore, the adverse effects of elevated cytokine concentrations and metabolic disturbances on the structural and functional state of peripheral nerves in type 2 diabetes mellitus were confirmed by statistically significant correlations. Among the most pronounced findings were strong negative correlations between the amplitude of muscle responses in the peroneal nerve at the proximal point and both IL-6 and HbA1c levels in patients of the first and second groups ($r = -0.62$, $p < 0.01$; $r = -0.67$, $p < 0.01$ and $r = -0.67$, $p < 0.01$; $r = -0.59$, $p < 0.01$, respectively). In the third group, distal latency of the peroneal nerve positively correlated with IL-6 and HbA1c levels ($r = 0.65$ and $r = 0.62$, $p < 0.01$), while in the first group, distal peroneal latency also showed a positive correlation with IL-6 levels

($r = 0.64$, $p < 0.01$). Additionally, in the second group, a positive correlation was found between distal latency of the femoral nerve and HbA1c levels ($r = 0.6$, $p < 0.01$).

The synthesis of the obtained data made it possible to identify diagnostic and prognostic factors influencing the development of various types of DDPN. These include the stage of diabetic distal polyneuropathy ($\chi^2 = 7.03$, $p < 0.05$), the duration of type 2 diabetes mellitus ($\chi^2 = 16.939$, $p < 0.01$), the degree of carbohydrate metabolism decompensation ($\chi^2 = 9.488$, $p < 0.05$), as well as elevated serum levels of the cytokines IL-6 ($\chi^2 = 10.845$, $p < 0.01$) and IL-10 ($\chi^2 = 6.995$, $p < 0.05$).

Keywords: diabetes mellitus, chronic diabetic distal polyneuropathy, peripheral nerve damage, axonal damage, demyelination, cytokines, electroneuromyography, prognosis.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, у яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Сушецька Д.А., Товажнянська О.Л. Клініко-неврологічні особливості пацієнтів з різним варіантом периферичної полінейропатії на тлі цукрового діабету 2 типу. ScienceRise: Medical Science. – 2024; 4(61):11-19; doi: 10.15587/2519-4798.2024.324683.
2. Сушецька Д.А., Товажнянська О.Л. Нейрофізіологічні особливості полінейропатій при цукровому діабеті 2-типу. Перспективи та інновації науки. 2025; 3(49):1829-1844., doi: 10.52058/2786-4952-2025-3(49)-1829-1844.
3. Сушецька, Д., і О. Товажнянська. «Роль прозапальних та протизапальних факторів у формуванні полінейропатій у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу». Int Neurol J. 2025; 21(3):192-199., doi: 10.22141/2224-0713.21.3.2025.1174.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

4. Sushetska D. Features of the pathomorphological diagnosis of polyneuropathies in patients with type 2 diabetes mellitus, Intrnational scientific interdisciplinary conference, Харків. Харків: ХНМУ, 2022. с.138-139.
5. Сушецька Д.А. Патоморфологічні патерни полінейропатій при цукровому діабеті 2-типу. Медицина третього тисячоліття: фестиваль молодіжної науки, Харків. Харків: ХНМУ, 2023. с.268-269.
6. Sushetska D. Diagnostic features of polyneuropathy in patient with 2 type diabetes mellitus. 20th International Medical Doctoral Conference 2023. Hradec Kralove, Czech Republic. с. 93-94.
7. Сушецька Д.А. Морфологічні особливості полінейропатій при цукровому діабеті 2-типу. Медицина третього тисячоліття: фестиваль молодіжної науки, Харків. Харків: ХНМУ, 2024. с.120.
8. Сушецька Д.А. Особливості клінічного перебігу різних типів периферичної полінейропатії при цукровому діабеті 2 типу//Медицина третього тисячоліття: фестиваль молодіжної науки, Харків. Харків: ХНМУ, 2025. с.242-244.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ	19
ВСТУП.....	20
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПАТОГЕНЕЗ, ДИФЕРЕНЦІАЛЬНУ ДІАГНОСТИКУ ТА ПРОГНОЗ РОЗВИТКУ ДІАБЕТИЧНОЇ ПЕРИФЕРИЧНОЇ ПОЛІНЕЙРОПАТІЇ	28
1.1 Визначення, етіологія та епідеміологія діабетичної ПНП.....	28
1.2 Можливості діагностики периферичної ПНП з використанням анкетування, ЕНМГ та інших перспективних інструментальних методів оцінки стану периферичних нервових волокон.....	35
1.3. Сучасні погляди на роль маркерів запалення у пошкодженні периферичних нервів та їх діагностичне та прогностичне значення при діабетичній ПНП на тлі ЦД 2 типу.	40
РОЗДІЛ 2. МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ, ЩО УСКЛАДНЕНИЙ ДІАБЕТИЧНОЮ ДИСТАЛЬНОЮ ПОЛІНЕЙРОПАТІЄЮ.....	45
2.1. Дизайн дослідження та загальна характеристика пацієнтів.....	45
2.2. Методи та методики дослідження	48
2.2.1 Клініко-неврологічні методи дослідження.	49
2.2.2 Інструментальні методи дослідження	53
2.2.3 Біохімічні методи дослідження.....	57
2.2.4 Методи статистичної обробки результатів дослідження.	58
РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-НЕВРОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТІВ З РІЗНИМ ТИПОМ ДІАБЕТИЧНОЇ ДИСТАЛЬНОЇ ПОЛІНЕЙРОПАТІЇ НА ТЛІ ЦУКОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ	60
3.1. Особливості суб'єктивної клінічної симптоматики у хворих з дистальною діабетичною полінейропатією на тлі ЦД 2 типу залежно від провідного патофізіологічного патерну ураження периферичних нервів.....	60
3.2. Особливості об'єктивних проявів дистальної діабетичної полінейропатії на тлі ЦД 2 типу залежно від провідного патофізіологічного патерну ураження периферичних нервів.	69
РОЗДІЛ 4. НЕЙРОФІЗІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ ДІАБЕТИЧНОЇ ДИСТАЛЬНОЇ ПОЛІНЕЙРОПАТІЇ НА ТЛІ ЦУКОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ	80

РОЗДІЛ 5. СТАН ПРОЦЕСІВ ЗАПАЛЕННЯ ТА МЕТАБОЛІЧНОГО СТАТУСУ У ПАЦІЄНТІВ З ЦД 2 ТИПУ, УСКЛАДНЕНИМ ДДПН ЗА РІЗНИМ ПАТОФІЗІОЛОГІЧНИМ ТИПОМ.....	92
5.1. Аналіз метаболічного статусу пацієнтів з ЦД 2 типу, ускладненого ДДПН за різним патогенетичним типом.	92
5.2. Стан запального процесу у пацієнтів з ЦД 2 типу, ускладненого ДДПН за різним патофізіологічним типом згідно рівнів про- та протизапальних цитокінів.....	95
5.3. Кореляційні зв'язки між показниками вуглеводного обміну та маркерами запального процесу у пацієнтів з різним типом ДДПН та тлі ЦД 2 типу.	100
5.4. Зв'язок ступеня компенсації та особливостей перебігу ЦД 2 типу на розвиток ДДПН за певним патофізіологічним типом.	104
РОЗДІЛ 6. КОРЕЛЯЦІЙНІ ЗВ'ЯЗКИ МІЖ РІВНЯМИ ІЛ-6, ІЛ-10, ПОКАЗНИКАМИ ПАТОЛОГІЇ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ ТА ВИРАЖЕНІСТЮ НЕВРОЛОГІЧНОЇ СИМПТОМАТИКИ	109
6.1. Особливості зв'язків між клінічними, анамнестичними та біохімічними показниками у хворих з ДДПН різних типів на тлі ЦД 2 типу.....	109
6.2. Особливості зв'язків між показниками патології вуглеводного обміну та електрофізіологічними параметрами.....	119
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	126
ВИСНОВКИ	141
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	144
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	145

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ

СМАР – сумарний потенціал дії м'язового волокна

ІЛ-6 – інтерлейкін - 6

ІЛ-10 – інтерлейкін – 10

ІР – інсулінорезистентність

NIS-LL – шкала «Підрахунок невропатичної симптоматики в ногах»

SNAP – потенціал дії сенсорного нерву

TSS – шкала «Загальний підрахунок симптомів невропатій»

ВАШ – візуальна аналогова шкала

ДДПН – діабетична дистальна полінейропатія

ДСП – дистальна симетрична полінейропатія

ПНП – полінейропатія

ЦД – цукровий діабет

ЕНМГ – електронейроміографія

НbA1 - глікозильований гемоглобін

МРТ – магнітно-резонансна томографія

ВСТУП

Актуальність теми. Цукровий діабет (ЦД) – це група гетерогенних захворювань, спільним для яких є підвищення концентрації глюкози в крові, частота виявлення яких останніми десятиріччями стрімко зростає [1,2,3]. Вже наразі вважається, що приблизно 9% дорослих мають ознаки даної патології, а 9 з 10 таких випадків припадають саме на ЦД 2 типу [4]. Підґрунтям розвитку даного захворювання є формування стану периферичної інсулінорезистентності (ІР), що у свою чергу призводить до розладу усіх ланок метаболізму та в першу чергу розвитку хронічної гіперглікемії [5,6,7].

Поступові зміни на тлі декомпенсації вуглеводного обміну призводять до формування різних ускладнень ЦД 2 типу: діабетичні полінейропатія, нефропатія, ретинопатія та мікроангіопатія судин нижніх кінцівок. Найбільш частим ускладненням ЦД є ураження периферичної нервової системи, що спостерігається у хворих на ЦД, за різними даними, у 50-90% випадків і проявляється у вигляді діабетичної нейропатії або полінейропатії. За визначенням ВООЗ, діабетична полінейропатія (ПНП) – це захворювання, що характеризується прогресуючою втратою нервових волокон, яка призводить до втрати чутливості й розвитку виразок стопи. Розвиток діабетичної ПНП при ЦД значно знижує якість життя хворого, сприяє розвитку нейропатичної форми синдрому діабетичної стопи, нейроостеоартропатії (суглоб Шарко), а також стає причиною 55-75% всіх ампутацій при ЦД.

Поширеність діабетичної ПНП, за даними різних авторів, коливається від 15,5 до 77,6% при відсутності інших причин її виникнення. При традиційному неврологічному обстеженні діабетична ПНП виявляється приблизно у 30% випадків, але при дослідженні вібраційної чутливості та при проведенні електронейроміографії (ЕНМГ) – у більше 80%. Електрофізіологічна діагностика невропатій дозволяє об'єктивно оцінити швидкість розповсюдження збудження нервовими волокнами, визначити структуру пошкодження периферичних нервів і порушення аксонального транспорту, а також проаналізувати потенціали

рухових одиниць. Виділяють два провідні патофізіологічними механізмами ураження периферичних нервів: аксональна дегенерація та демієлінізація. Таким чином, діабетична ПНП на тлі ЦД 2 типу класифікують в залежності від домінації того чи іншого характеру ураження, або їх рівнозначної комбінації [8,9,10,11,12].

Усі вказані типи діабетичної ПНП мають характерні клініко-неврологічні прояви, однак наразі активно вивчаються електрофізіологічні та молекулярні особливості розвитку даних ускладнень ЦД 2 типу. Основними патогенетичними ланками ураження периферичних нервів при ЦД 2 типу вважається внутрішньоклітинне підвищення рівня глюкози з активацією поліолового шляху утилізації глюкози під дією альдоредуктази, накопичення токсичних продуктів (сорбітол, фруктоза), підвищення внутрішньоклітинного осмотичного тиску з набряком нейронів, порушення тону ендоневральних судин із зменшенням кровотоку в нервових волокнах і розвитку гіпоксії ендоневрію. В останній час, увагу дослідників та клініцистів привертає роль провідних маркерів запального процесу у формуванні зазначеної патології: TLR 4, TNF α , TGF β , CXCL-10, MCP-1, IFN-G, IP-10 Е-селектин та інтерлейкіни (IL-6, IL-9, IL-10, IL-1, IL12p70, IL-13 та IL-17A) [13,14,15]. Особливої уваги заслуговують прозапальний цитокін IL-6 та протизапальний IL-10. Є дані, що їх баланс корелює зі ступенем порушення клініко-неврологічного статусу пацієнтів з периферичної ПНП на тлі ЦД 2 типу [16, 17].

Незважаючи на велику кількість досліджень стосовно клініко-неврологічних, електрофізіологічних, біохімічних та молекулярних особливостей перебігу різних типів діабетична ПНП на тлі ЦД 2 типу в залежності від домінації певного патофізіологічного механізму ураження периферичних нервів, наразі дане питання є недостатньо вивченим, а отриманні знання не структурованими. Подальшого дослідження потребує аналіз взаємозв'язків між клінічними, електрофізіологічними та лабораторними параметрами даної нозології з метою вдосконалення підходів до діагностики,

прогнозу, лікування та динамічного спостереження пацієнтів з діабетичною ПНП на тлі ЦД 2 типу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри неврології Харківського національного медичного університету «Динаміка когнітивних та психоемоційних розладів у пацієнтів з демієлінізуючими захворюваннями в умовах дії хронічного стресу», № держреєстрації 0123U104329, термін виконання 2023 - 2027 рр.

Мета дослідження – удосконалення діагностики, диференційної діагностики та прогнозу діабетичної дистальної полінейропатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу з урахуванням ролі запальних цитокінів.

Для реалізації поставленої мети вирішували такі завдання:

1. Дослідити клінічну варіабельність, структуру та вираженість діабетичної ПНП у хворих на ЦД 2 типу.

2. Визначити особливості нервової провідності периферичних нервів у хворих на ЦД 2 типу за допомогою ЕНМГ дослідження. Провести співставлення клінічної варіабельності та структурних порушень периферичних нервів у хворих на ЦД 2 типу за даними ЕНМГ дослідження в залежності від патофізіологічного патерну.

3. Визначити роль про- та протизапальних факторів у формуванні ДДПН у хворих на ЦД 2-го типу.

4. Провести кореляційний аналіз між клінічними проявами, показниками нейроміографічного дослідження та вмісту про- та протизапальних факторів у хворих на ЦД 2 типу з ДДПН в залежності патофізіологічного патерну.

5. Виділити діагностично-прогностичні маркери розвитку ДДПН у хворих на ЦД 2 типу в залежності від патофізіологічного патерну.

Об'єкт дослідження: діабетична дистальна полінейропатія при ЦД 2 типу.

Предмет дослідження: клінічні особливості, нейрофізіологічні показники структурних порушень периферичних нервів, показники протизапальних та прозапальних цитокінів у сироватці крові пацієнтів (IL-6 та IL-10).

Методи дослідження. Для оцінки вираженості клінічних проявів діабетичної дистальної ПНП було використано клінічне інтерв'ю, оцінку неврологічного статусу; для кількісної оцінки вираженості симптомів – аналогову шкалу болю ВАШ, шкалу «Загальний підрахунок симптомів невропатій» (Total Symptom Score, TSS) та Мічиганський опитувальник для скринінгу невропатій (Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI), для оцінки неврологічного дефіциту в ногах – шкалу «Підрахунок невропатичної симптоматики в ногах» (Neuropathy Impairment Score of the Lower Limb, NIS-LL), для визначення наявності невропатичного компонента больового синдрому – валідований опитувальник «PainDETECT»; для оцінки стану нервової провідності – електронейроміографічне дослідження; для оцінки стану біохімічних процесів – визначення рівня глюкози за допомогою глюкозооксидазного методу, рівня глікованого гемоглобіну фотометричним методом, рівнів інтерлейкіну-6 та інтерлейкіну-10 за допомогою імунохемілюмінесцентного методу; для представлення даних – методи описової статистики; для порівняння груп та оцінки даних в динаміці – параметричні та непараметричні методи порівняння груп; для виявлення взаємозв'язків – кореляційний аналіз; для оцінки впливу факторів – дисперсійний аналіз; для оцінки прогностичної ролі факторів – регресійний аналіз.

Наукова новизна одержаних результатів. У ході даного дослідження вперше систематизовано відмінності формування та клініко-неврологічні особливості перебігу аксонального, демієлінізуючого та аксонально-демієлінізуючого типів ДДПН на тлі ЦД 2 типу. Аксональний тип ДДПН характеризувався вищим балом за шкалою TSS ($8,32 \pm 1,27$); середньою інтенсивністю больового синдрому у нижніх кінцівках $5,4 \pm 0,6$ балів за ВАШ; домінуванням серед об'єктивних ознак порушень поверхневих видів чутливості; асиметричністю клінічних та неврологічних проявів. При демієлінізуючому типі

ДДПН у хворих спостерігалися найнижчий бал за шкалою TSS ($5,14 \pm 0,95$ балів); легка інтенсивність больового синдрому $3,2 \pm 0,8$ балів за ВАШ; домінування об'єктивних порушень рухових функцій та глибокої (вібраційної) чутливості в нижніх кінцівках; симетричність суб'єктивної та об'єктивної симптоматики. Формування змішаного варіанту ДДПН супроводжувалося збільшенням частоти та вираженості всіх суб'єктивних скарг та об'єктивних синдромів; найбільшою інтенсивністю больового синдрому $8,1 \pm 1,2$ балів за ВАШ; домінуванням порушень моторних функцій, больової та вібраційної чутливості.

Уперше проведено оцінку ролі про- та протизапальних факторів у процесі формування ДДПН у хворих на ЦД 2-го типу. Виявлено, що найвищі рівні як IL-6, так і IL-10 є характерними для пацієнтів зі змішаним типом ДДПН ($16,4 \pm 2,89$ пг/мл та $77,1 \pm 19,12$ пг/мг відповідно), а найнижчі для хворих з переважанням аксональної дегенерації у патогенезі полінейропатії – $7,44 \pm 0,52$ пг/мл та $18,56 \pm 8,38$ пг/мг відповідно. При демієлінізуючому типі ДДПН рівні IL-10, на відміну від значень IL-6, були не проміжними, а співставними з аналогічними значеннями у представників 3 групи, $p > 0,05$.

Верше було визначено різну силу кореляційного зв'язку між рівнями про- та протизапальних цитокінів у пацієнтів з ДДПН. Розвиток аксонального типу діабетичної ПНП відбувався у поєднанні із підвищенням вмісту обох цитокінів у крові із сильним кореляційним зв'язком між ними ($r = 0,77$, $p < 0,005$). Такі ж дані були отримані й у групі пацієнтів зі змішаним варіантом діабетичної ПНП ($r = 0,83$, $p < 0,005$). У хворих з демієлінізуючим варіантом діабетичної дистальної ПНП збільшенням вмісту обох цитокінів супроводжувалося наявністю між ними прямого зв'язку, проте меншої сили ($r = 0,42$, $p < 0,05$).

Встановлений кореляційний зв'язок між формуванням певних патофізіологічних патернів ДДПН та стадією діабетичної дистальної ПНП ($\chi^2 = 7,03$, $p < 0,05$), стадією ЦД 2 типу ($\chi^2 = 16,939$, $p < 0,01$), ступенем декомпенсації вуглеводного обміну ($\chi^2 = 9,488$, $p < 0,05$).

На підставі кореляційного аналізу клінічних, електронейроміографічних та біохімічних показників встановлені діагностично-прогностичні маркери

фомування ДДПН у хворих на ЦД 2 типу в залежно від співвідношення активності процесів аксональної дегенерації та демієлінізації.

Практичне значення одержаних результатів. В роботі обґрунтовано новий підхід до діагностики та диференційної діагностики ДДПН на тлі ЦД 2 типу з урахуванням патофізіологічного паттерну та встановлена доцільність комплексної оцінки клініко-анамнестичних, нейрофізіологічних даних, стану метаболічних та запальних процесів для прогнозу перебігу ДДПН при ЦД 2 типу. Вперше встановлено наявність та особливості взаємозв'язків між даними клініко-неврологічного статусу, даними електрофізіологічного дослідження, рівнями про- та протизапальних факторів, а також ступенем декомпенсації метаболічного статусу у хворих з ДДПН на тлі ЦД 2 типу в залежності від патофізіологічного характеру ураження периферичних нервів, що удосконалює процеси діагностики, прогнозу та менеджменту даної патології в клінічній практиці.

Особистий внесок у розробку наукових результатів. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора. Дисертанткою особисто проведено аналіз наявних літературних даних за досліджуваною проблематикою, самостійно виконано патентний пошук, розроблено дизайн дослідження, сформульовано його мету та завдання, визначено об'єкт та предмет дослідження, а також сплановано комплекс клінічних, електрофізіологічних та біохімічних досліджень. Авторкою самостійно проведено підбір тематичних хворих відповідно до критеріїв включення і виключення, проводилися роз'яснювальні бесіди з пацієнтами стосовно їх участі у дослідженні, після чого підписувалась інформована згода. Самостійно проведено всі етапи дослідження, систематизовано отримані дані, які перенесені до електронної бази даних у формі таблиці, проведено статистичний аналіз отриманих результатів. Авторкою самостійно написано усі розділи дисертаційної роботи, сформульовано висновки та практичні рекомендації для лікарів, підготовлено до друку наукові праці та виступи, забезпечено впровадження основних результатів дослідження у роботу

лікувально-профілактичних закладів. У наукових публікаціях разом із керівником, участь дисертанткою є визначальною.

Апробація роботи. Основні положення дисертаційної роботи були представлені на Міжнародній науковій міждисциплінарній конференції (Харків, 2022); Міжвузівській конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (Харків, 2023); 20й міжнародній медичній конференції лікарів (Градець-Кралове, 2023); Міжвузівській конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (Харків, 2025).

Результати дослідження впроваджено у лікувально діагностичний процес Філії «Університетська лікарня» Харківського національного медичного університету, госпіталю Державної установи «Територіальне медичне об'єднання Міністерства внутрішніх справ України по Харківській області», Державної установи "Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова національної академії медичних наук України", Комунального некомерційного підприємства Мереф'янської міської ради «Мереф'янська центральна районна лікарня»; у навчальний процес та науково-дослідну роботу кафедри неврології Харківського національного медичного університету.

Публікації за темою дисертації. За темою дисертації опубліковано 8 наукових праць, з них 1 стаття у періодичних наукових виданнях SCOPUS (Source Normalized Impact per Paper), 2 у наукових фахових виданнях України та 5 публікацій в матеріалах всеукраїнських та міжнародних науково-практичних конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота представлена у вигляді рукопису державною мовою та викладена на 167 сторінках друкованого тексту. Дисертаційна робота включає вступ, огляд літератури, загальну характеристику матеріалів та використаних методів дослідження, 6 розділів власних досліджень, обговорення та узагальнення отриманих результатів, висновки, практичні рекомендації для лікарів. Список використаних літературних джерел налічує 136 наукових праць (136 англійською мовою) і

становить за обсягом 14 сторінок. Робота проілюстрована 27 таблицями, 31 рисунком та додатками.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПАТОГЕНЕЗ, ДИФЕРЕНЦІАЛЬНУ ДІАГНОСТИКУ ТА ПРОГНОЗ РОЗВИТКУ ДІАБЕТИЧНОЇ ПЕРИФЕРИЧНОЇ ПОЛІНЕЙРОПАТІЇ

Дослідження особливостей розвитку та перебігу діабетичної ПНП, а також розробка та стандартизація сучасних методів дослідження та лікування даної патології наразі є дуже актуальним напрямком у медичній науці, що підтверджує величезна кількість статей та досліджень на цю тему. За останні роки було виявлено тонкощі молекулярних механізмів ураження нервів на тлі ЦД 2 типу [58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 70, 71, 72] та стандартизовано особливості інструментально-лабораторної діагностики таких станів [103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116].

1.1 Визначення, етіологія та епідеміологія діабетичної ПНП.

ЦД – це група гетерогенних захворювань, спільним для яких є підвищення концентрації глюкози в крові [1]. За останні три десятиліття в усьому світі кількість хворих на ЦД зросла в чотири рази, а також, дана патологія є дев'ятою основною причиною смертності [2,3]. За останніми розрахунками, приблизно 1 з 11 дорослих у всьому світі наразі хворіє на ЦД. Також потрібно зазначити, що 90% з них мають саме ЦД 2 типу [4].

ЦД 2 типу – це комплексне гетерогенне хронічне захворювання, що характеризується зниженням периферичного впливу інсуліну [5]. Основною причиною такого стану є розвиток ІР периферичних тканин [6, 7, 8].

Тривале порушення регуляції різних ланок обміну речовин при ЦД 2 типу призводить до ряду дисметаболических змін. Основною з них є хронічна гіперглікемія, яка призводить не лише до зміни осмолярності крові, порушення енергетичного обміну, а й провокує продукцію протеїнкінази С, речовини, яка відіграє важливу роль у підтриманні гомеостазу судинної стінки: регулює ступінь її проникності, синтез тканинних факторів росту, активність катаболічних та проліферативних процесів [45, 127, 128].

Таким чином, тривале підвищення рівня глюкози крові призводить до порушення функціонування судинної стінки, що може призводити до розвитку хронічних ускладнень ЦД 2 типу [46]. Серед них виділяють дві основні групи: ангіопатії та нейропатії.

Діабетичні ангіопатії в свою чергу поділяють на дві групи: мікро- та макроангіопатії. Найчастішим проявом діабетичної макроангіопатії є синдром діабетичної стопи. Серед найбільш розповсюджених діабетичних мікроангіопатій, в залежності від локалізації патологічного процесу, виділяють: діабетичну нефропатію, ретинопатію та мікроангіопатію судин нижніх кінцівок [47, 48]. Патогенез розвитку даного виду ускладнень полягає у прогресуванні розвитку атеросклеротичного ураження стінки судин на тлі хронічної гіперглікемії, що у свою чергу призводить до порушення кровопостачання та трансмембранного транспорту поживних речовин в осередку ураження. Хронічна ішемія, у свою чергу, запускає каскад дисметаболических змін, які є в основі розвитку локального ацидозу, оксидативного стресу з подальшим порушенням структури та функції ураженого органу. Аналогічні зміни на тлі тривалої гіперглікемії відбуваються у ендоневральних судинах, що є однією з причин розвитку периферичної ПНП. Такий взаємозв'язок було підтверджено наявністю кореляційного зв'язку між товщиною вищевказаних капілярів та показником щільності нервових волокон у структурі периферичного нерву [49, 50].

Згідно з останніми епідеміологічних даних поширеність ПНП становить від 6 до 51% серед дорослих із діабетом та залежить від віку, тривалості захворювання, якості контролю рівня глюкози та типу ЦД [51]. Однак, потрібно зазначити, що недіабетичні ПНП також можуть бути присутніми у пацієнтів, хворих на ЦД. Враховуючи особливості патогенезу, етіології та діагностики, діабетична ПНП є діагнозом виключення.

Найчастіше даний діагноз встановлюється через декілька років після ініціації процесу та появи перших симптомів. Це частково пояснюється тим, що у 50% випадків діабетична ПНП може протікати безсимптомно [138].

Скринінг на ускладнення ЦД є однією з найважливіших складових менеджменту хворих з хронічним порушенням вуглеводного обміну. По-перше, з метою виключення інших причин розвитку виявленої симптоматики у хворих ЦД перед встановленням діагнозу діабетичної ПНП необхідне виключення наступних причин неврологічних розладів: токсини (наприклад, алкоголь), нейротоксичні препарати (наприклад, хіміотерапія), дефіцит вітаміну В12, гіпотиреоз, захворювання нирок, злоякісні новоутворення (наприклад, множинна мієлома, бронхогенна карцинома), інфекції (наприклад, ВІЛ), хронічну запальну демієлінізуючу нейропатію, спадкові нейропатії і васкуліт [140, 143].

По-друге, згідно з рекомендаціями Американської діабетичної асоціації всі пацієнти ЦД 2 типу повинні щорічно проходити обстеження на діабетичну ПНП з використанням анамнезу і простих клінічних тестів, направлених на виявлення субстрату ураження [137].

Залежно від класу залучених сенсорних волокон клінічна симптоматика може різнитись. Найбільш поширені симптоми у дебюті розвитку патології спричинені включенням у патологічний процес дрібних волокон, серед них виділяють біль і дизестезію. У ході подальшого розвитку діабетичної периферичної ПНП спостерігається залучення великих волокон. Це може викликати оніміння і зниження поверхневої чутливості, що вже вказує на розвиток дистальної сенсомоторної ПНП і є фактором ризику розвитку діабетичних виразок стопи [139, 142].

З метою швидкої оцінки функції дрібних і великих волокон, а також збереження захисної чутливості у хворих на ЦД 2 типу рекомендовано проводити наступні клінічні тести: укол голкою у ділянці ураженої кінцівки та перевірка на відчуття температури (виявлення ураження дрібних волокон) та тести на сприйняття вібрації та мононитки вагою 10 г. Дані клінічні тести не тільки перевіряють наявність дисфункції, але й можуть бути використані у якості прогностичного фактора розвитку та прогресування ускладнень. Виявлення

вищевказаних ознак є прямим показом для направлення хворого на ЕНМГ дослідження з метою верифікації діагнозу [136, 143].

Окремої уваги у структурі діабетичної ПНП звертають на себе вегетативна ПНП, ДСП та ХЗДП. Вегетативна діабетична ПНП характеризується ураженням симпатичних та парасимпатичних нервових волокон. Основні її клінічні прояви включають гіпоглікемію, тахікардію в спокої, ортостатичну гіпотензію, гастропарез, запор, діарею, нетримання калу, еректильну дисфункцію, нейрогенний сечовий міхур та судомоторну дисфункцію зі збільшенням або зменшенням потовиділення [141].

ДСП є найбільш частим видом ПНП у пацієнтів з ЦД 2 типу. Глобальна поширеність клінічно діагностованої ДСП оцінюється приблизно в 30% [52]. Її визначають як симетричну, залежну від довжини сенсомоторну ПНП, яка є результатом метаболічних і мікросудинних змін, вторинних до хронічної гіперглікемії та інших серцево-судинних факторів ризику. Вона класично починається з двобічного ураження пальців стоп, прогресуючи до залучення стоп та нижніх кінцівок повністю. Після того, як закінчився розвиток ПНП в нижніх кінцівках, розпочинається ураження верхніх кінцівок. Слідом за втратою чутливості спостерігається розвиток моторних порушень, що спочатку охоплюють м'язи стоп та нижніх кінцівок, та надалі можуть вражати й верхні кінцівки [53, 54].

Дебют ДСП часто складно розпізнати, так як її початок може бути безсимптомним. Проте деякі пацієнти відчують різні комбінації симптомів, включаючи оніміння, парестезії та нейропатичний біль. Цікавою особливістю клінічної картини ДСП є те, що паралельно на одній кінцівці можуть спостерігатися як наявність вираженого нейропатичного больового синдрому, так і значна втрата чутливості. Больова симптоматика при ДСП включає печіння, «ураження електричним струмом», гострий, холодний і ниючий біль, гіпералгезію і аллодинію. Для даної патології є характерним посилення нейропатичного болю вночі, що часто у таких пацієнтів може спричинити безсоння. Також, іноді пацієнти відмічають біль під час навантаження на

кінцівку, яку порівнюють з ходьбою по камінцях або гарячому піску [55, 129,130].

Наразі фактори ризику ДСП добре відомі та базуються на кількох великих, добре проведених перехресних та проспективних дослідженнях. Найпомітнішим фактором ризику даного виду ПНП є поганий глікемічний контроль. Було виявлено, що підвищення рівня HbA1c на 1% призводить до збільшення поширеності ДСП на 10%. Більша тривалість захворювання на ЦД та збільшення віку пацієнтів також пов'язані з вищим ризиком розвитку ДСП. Також, ряд досліджень показали, що ожиріння, гіпертонія, дисліпідемія та куріння є незалежними факторами ризику виникнення ДСП [56, 57].

Окрему групу факторів ризику становлять генетичні фактори. Попередні дані вказують на те, що певні генетичні поліморфізми, включаючи варіанти генів ACE і MTHFR, можуть статистично достовірно підвищувати ризик розвитку ДСП у популяції. Також було виявлено, що підвищена експресія в великогомілковому нерві гена SCN2A (кодує α -субодиницю потенціалзалежного натрієвого каналу людини), навпаки, зменшує вірогідність розвитку ДСП у хворих на ЦД 2 типу [58, 59].

Патогенез ДСП при ЦД 2 типу є складним та різнобічним процесом. Наразі вважається, що у процесі розвитку даного виду ПНП важливу роль відіграє сумарний вплив одразу декількох факторів. Найбільш вивченим серед них є поліоловий шлях, у якому надлишкова глюкоза перетворюється на сорбіт, а сорбіт – на фруктозу. Надмірна активність даного метаболічного шляху призводить до розвитку окислювального стресу та дисфункції Na^+/K^+ АТФази та, як результат, порушення нервової провідності. Крім того, проміжний метаболіт глюкози, фруктозо-6-фосфат, при його надлишку, частково переходить в шлях гексозаміну, збільшуючи виробництво N-ацетилглюкозамін уридиндифосфату, що призводить до зміни експресії генів і функції білків, що зрештою викликає судинну дисфункцію, запалення та окислювальний стрес. На тлі хронічної гіперглікемії білки, ліпіди та нуклеїнові кислоти можуть включатись у ряд специфічних неферментативних реакцій, утворюючи кінцеві

продукти глікації. При ДСП вони утворюються по всій периферичній нервовій системі, викликаючи постійні структурні та функціональні зміни. Взаємодія кінцевих продуктів глікації з їх рецепторами у свою чергу також запускає активацію внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, що призводить до запалення, окисного стресу та ядерної деградації ДНК, що в кінцевому підсумку призводить до судинної дисфункції та дефіциту нервової провідності [60, 61, 62].

Також важливу роль у процесі розвитку ДСП відіграє мітохондріальна дисфункція. Згідно отриманих експериментальних даних при ДСП, вірогідно, існує дисбаланс між мітохондріальною проліферацією та поділом, що призводить до розвитку малих дисфункціонуючих мітохондрій. Хоча ряд досліджень повідомляє, що хронічна гіперглікемія призводить до стимуляції мітохондріального дихання ендотеліальних клітин, дослідження останніх кількох років ілюструють, що на тлі тривалого підвищення концентрації глюкози призводить до порушення дихальної функції нейронів. Це пояснюється дестабілізацією регуляції активності мітохондріального дихання на тлі ЦД та у разі нестабільності рівня глікемії. Таким чином, при хронічній гіперглікемії периферичні нерви можуть бути чутливими до енергетичної недостатності, особливо це стосується дистальних відділів [63, 64].

Іншим фактором, що впливає на розвиток ДСП є дисліпідемія. У дослідженнях на гризунах, у яких моделювались ожиріння та цукровий діабет шляхом дієти з високим вмістом жиру, спостерігався розвиток ПНП. Також було отримано дані про підвищення рівня тригліцеридів у сироватці крові пацієнтів із прогресуючою ДСП, що також корелювало зі зниженням щільності мієлінових волокон. Також, було виявлено, що на тлі тривалої гіперглікемії окислені ліпопротеїни можуть пошкоджувати ганглії спинного корінця та ендотеліальні клітини судин. Генетичне дослідження зразків литкових нервів у пацієнтів із підтвердженою ДСП продемонструвало зміну активності експресії генів, що асоціюються з регуляцією ліпідного обміну. Окрім цього, є дані щодо порушення експресії генів, залучених у передачу сигналів ліпопротеїнів й адипоцитокінів у хворих з ДСП [65, 66].

Потрібно зазначити, що в експериментальних дослідженнях на тваринах з модульованою ДСП, фактори росту (наприклад, фактор росту нервів) мають змінену активність експресії та порушення на рецепторному рівні. Також спостерігався дисфункціональний ретроградний транспорт нейротрофінів від дистальних аксонів до тіл і ядер нейронних клітин. Згідно з результатами ряду інших досліджень, при ДСП має місце порушення сигналізації й інших факторів росту (наприклад, С-пептиду, інсуліну та інсуліноподібних факторів росту) [67, 131, 132].

ДСП потрібно диференціювати з іншими ПНП, які розвиваються на тлі порушення вуглеводного обміну. Одним з них є ХЗДП. ХЗДП є найпоширенішою хронічною імуноопосередкованою демієлінізуючою нейропатією, хоча її поширеність у популяції коливається від 0,8 до 8,9 на 100000 людей, що є значно нижчим показником у порівнянні з іншими ПНП. В залежності від країни, частка ХЗДП, асоційованої з ЦД складає близько 20%, що робить порушення вуглеводного обміну одним з основних факторів ризику розвитку даної ПНП. Враховуючи розповсюдженість та клініко-неврологічні особливості, ХЗДП встановлюється при невідповідності особливостей перебігу патології іншим периферичним ПНП та є діагнозом виключення [68, 133].

У порівнянні з ДСП, ХЗДП є більш моторною ПНП. Для неї є характерним повільно прогресуючий або рецидивуючий перебіг. При ХЗДП часто спостерігаються в'ялі тетрапарези, при цьому, на відміну від ДСП, відмічається рівномірне залучення як проксимальних, так і дистальних відділів. Також, для ХЗДП більш характерно порушення саме глибокої чутливості, часто у клінічній картині даного виду ПНП відмічається наявність сенситивної атаксії, зниження або випадіння сухожилкових рефлексів [69, 134].

Наразі існує декілька вірогідних гіпотез щодо механізмів розвитку ХЗДП у хворих на ЦД. По-перше, пошкодження нервового волокна на тлі ДСП може призводити до активації процесу антигенпрезентації мієлінових білків. По-друге, при ЦД 2 типу спостерігається підвищена активація прозапальних цитокінів і матриксної металопротеїнази-9 у периферичних нервах, що також сприяє

процесу демієлінізації. По-третє, розвиток діабетичної мікроангіопатії призводить до порушення бар'єрної функції судинної стінки, що ініціює розвиток ХЗДП [70, 71, 72].

Окремої уваги заслуговує генетичний фактор у процесі розвитку периферичних ПНП на тлі ЦД. У ході дослідження 2024 року було проведено аналіз 501 диференційного соматичного гену, які асоційовані з порушенням вуглеводного обміну та нервової провідності. Таким чином, було виділено 7 генів-концентраторів, активність експресії яких була чітко пов'язана з розвитком діабетичної ПНП: PLAUR, S100A8, IL7R, CXCL13, SRPX2, CD300LB і CFI. Також було підтверджено важливість коректної епігенетичної регуляції експресії даних генів, розлади якої можуть призводити до формування ПНП. Подальше вивчення генетичного фактору у патогенезі діабетичних нейропатій може забезпечити удосконалення діагностики та лікування даної патології [135].

Однак, наразі вважається, що для з'ясування точних механізмів асоціації ХЗДП та ЦД 2 типу, механізмів розвитку даного виду ПНП на тлі порушення вуглеводного обміну та визначення оптимальних методів лікування знадобляться майбутні перспективні великі дослідження.

1.2 Можливості діагностики периферичної ПНП з використанням анкетування, ЕНМГ та інших перспективних інструментальних методів оцінки стану периферичних нервових волокон.

Останні популяційні дослідження вказують, що значний відсоток хворих на ЦД 2 типу клінічно мають ознаки периферичної ПНП. Для швидкої діагностики даної підчас первинного огляду пацієнтів наразі розроблено ряд валідованих шкал та анкет, що широко використовуються як невропатологами, так і суміжними спеціалістами.

Одним із частих суб'єктивних симптомів пацієнтів з ЦД 2 типу є больовий синдром у кінцівках, однак його можуть викликати різноманітні причини. З метою діагностики наявності невропатичного компонента больового синдрому використовувався валідований опитувальник «painDETECT». Кількісна оцінка

суб'єктивних симптомів, характерних для периферичної ПНП, як біль, печіння, парестезії та оніміння може проводитись з використанням шкали TSS («Загальний підрахунок симптомів невропатій»). Для оцінки об'єктивної симптоматики з урахуванням моторної функції, чутливості та сухожилкових рефлексів доцільно проводити анкетування за шкалою NIS-LL («Підрахунок невропатичної симптоматики в ногах»). Іншим комплексним методом оцінки стану хворих з периферичною ПНП є Мічиганський опитувальник для скринінгу нейропатій (MSNI), що включає в себе дослідження анамнезу хвороби та фізикальне обстеження хворих [114, 115, 116, 117].

Згідно з сучасними рекомендаціями діагностика того, чи іншого виду периферичної ПНП має базуватись на комплексному дослідженні, що включає в себе аналіз клінічної картини, об'єктивного статусу, індивідуальних особливостей пацієнта, використання специфічних лабораторних та інструментальних методів дослідження. Однак, наразі, ключовим обстеженням для верифікації того чи іншого виду периферичної ПНП є дослідження нервової провідності за допомогою ЕНМГ. ЕНМГ – це сучасний метод дослідження та оцінки електричної активності периферичної нервової системи і спинного мозку, що базується на визначенні швидкості та об'єму проведення нервового імпульсу мієлінізованим нервовим волокном та передачі цього імпульсу на м'язову тканину [73, 74, 75].

Потрібно зазначити, що метод ЕНМГ не підходить для оцінки функціональної активності немієлінізованих нервових волокон. Таким чином, даний метод не є доцільним для вивчення етіологічної больового синдрому або вегетативної дисфункції, які опосередковуються через тонкомієлінізовані А-дельта та немієлінізовані С-волокна [76]. У таких випадках більш раціональним є використання ряду інших методів дослідження, наприклад біопсії шкіри з визначенням щільності нервових волокон, вивчення електрохімічної провідності шкіри, чи кількісного сенсорного тестування [77, 78].

Аналіз результатів ЕНМГ є один з ключових аспектів для диференціальної діагностики різних видів периферичної ПНП ключовим шляхом визначення

патофізіологічного типу ушкодження нервів. Таким чином, виділяють: аксональний, демієлінізуючий та змішаний (аксонально-демієлінізуючий) типи.

Аксональний тип є найпоширенішим патофізіологічним типом ушкодження нервів. Він характеризується зниженням або відсутністю амплітуд СМАР і/або SNAP. Уповільнення дистальної затримки або швидкості провідності відбувається лише тоді, коли ушкодження є достатньо серйозним, щоб залучити найшвидші нервові волокна. У випадку травматичного або раптового ураження аксона (переріз, інфаркт нерва), має місце валлерова дегенерація, при якій сегмент нерва, що розташований дистальніше від місця ураження, зазнає швидкої антероградної дегенерації. При цьому амплітуди СМАР та SNAP починають знижуватись на 3й та 5й дні після ураження відповідно. У випадку поступового розвитку периферичної ПНП за аксональним типом, як, наприклад, при формуванні ДСП на тлі ЦД 2 типу, зміна параметрів ЕНМГ проходить більш поступово [91, 92].

При демієлінізуючому типі ушкодження нервів зміни параметрів ЕНМГ можуть бути більш різноманітними. У разі невогнищевої рівномірної демієлінізації нервового волокна, швидкість проведення нервового імпульсу поступово знижується без зміни амплітуди. При нерівномірній демієлінізації деякі потенціали дії нервових волокон надходять до місця запису раніше інших, що викликає зміну також амплітуди СМАР та SNAP. Для верифікації демієлінізуючого ушкодження нервів запропоновано специфічні критерії, включають подовження затримки до $>125\%$ і уповільнення швидкості проведення до $<80\%$ від нормальних значень. У випадку, коли амплітуда СМАР становить менше 80% від норми, критерії зміни затримки та швидкості проведення становлять $>150\%$ і $<70\%$ відповідно [74, 93].

Комбінація змін параметрів ЕНМГ, характерних для аксонального та демієлінізуючого типів характерна для розвитку змішаного патофізіологічного типу ушкодження нервів [94, 95].

Окрім ЕНМГ, з метою диференціальної діагностики та уточнення діагнозу периферичних ПНП, наразі широко використовуються й інші інструментальні

методи, зокрема візуалізаційні: МРТ та УЗД. Особливо вони можуть бути корисні у хворих з підозрою на ХЗДП, що не відповідає основним електродіагностичним критеріям [96].

МРТ може виявити гіпертрофію або контрастне посилення корінців шийних нервів, плечового або попереково-крижового сплетень та кінського хвоста. Було проведено ряд досліджень, у яких метод МРТ був використаний в першу чергу з метою візуалізації плечових сплетень та було отримано ряд ознак аномалій нервової структури (наприклад, розширення нерва або гіперінтенсивність сигналу) у 44–82% пацієнтів із ХЗДП. Отримані варіації даних можна пояснити відмінностями у підборі пацієнтів, методах візуалізації та використанні різних граничних значень для трактування результатів. Однак, наразі, у більшості проведених досліджень не було виявлено стійкого зв'язку між МР-ознаками аномалії нервової структури та клінічною картиною при ПНП [97].

Ряд японських вчених провели дослідження, у якому 13 пацієнтів із ХЗДП та 12 здорових осіб контрольної групи підлягали проведенню МРТ-нейрографії всього тіла. Згідно отриманих результатів була констатована позитивна кореляція між тривалістю захворювання та об'єм нерва, однак, враховуючи невеликий розмір та гетерогенність досліджуваних груп, отримані результати потребують подальшого підтвердження [98]. Наразі вважається, що у перспективі МРТ нервів може бути корисним візуалізаційним методом для підтвердження діагнозу ХЗДП, однак це достатньо дорогий метод, що займає багато часу та вимагає рентгенологічної експертизи та стандартизованих протоколів для диференціації референтних та аномальних значень.

УЗД нервів є менш вартісним і трудомістким, ніж МРТ методом візуалізації. Голландське дослідження за участю 23 пацієнтів з ХЗДП, які раніше не отримували лікування, та 28 пацієнтів із мультифокальною моторною нейропатією, показало діагностичну ефективність МРТ та УЗД нервів у виявленні аномалій плечового сплетення. Це може свідчити про перспективність УЗД нервів, як ланки комплексної діагностики ХЗДП [99].

Інше проспективне голландське дослідження діагностичної доцільності проведення УЗД нервів при хронічних запальних ПНП (53 пацієнти з ХЗДП, 22 з моторними нейропатіями, 50 з нейропатіями аксонів і 20 пацієнтів з бічним аміотрофічним склерозом) показало, що за ознаками розширення нерву, особливо серединного нерву в його проксимальному відділі та плечовому сплетінні можна достовірно відрізнити запальні нейропатії від нейропатій аксонів і захворювань рухових нейронів. Згідно результатів даного дослідження, розширення нерву згідно даних УЗД спостерігалось у 90% пацієнтів із ХЗДП. Однак не було отримано статистично достовірних кореляційних взаємозв'язків між розміром нервів та клінічними характеристиками (тривалість, тяжкість захворювання або відповідь на лікування) [100, 101]. Як у випадку з МРТ діагностикою, метод УЗД є перспективним для діагностики та визначення тяжкості захворювання або відповіді на лікування при ХЗДП, однак для повноцінного включення даних методів у рутинну практику потрібно подальше проведення досліджень їх ефективності та доцільності, а також розробка універсальних протоколів діагностики ПНП за допомогою вищезгаданих візуалізаційних методів [102].

Іншим перспективним методом діагностики ПНП є біопсія шкіри з подальшим імуногістохімічним дослідженням отриманого матеріалу. Швейцарське дослідження типу «випадок-контроль», у якому взяли участь 20 пацієнтів із ХЗДП та 17 здорових осіб контрольної групи виявило значні зміни в експресії генів, залучених до регуляції імунітету та хемокінів у хворих на ХЗДП. Цей факт додатково підтверджує, що ряд периферичних ПНП, у тому числі ХЗДП патологічно є імуноопосередкованими розладами, хоча тонкощі їх патогенезу ще потрібно з'ясувати у подальших дослідженнях. Наразі вже було отримано докази участі аутореактивних Т-клітин, В-клітин, запальних хемокінів та цитокінів, антитіл проти різних нервових гліколіпідних і глікопротеїнових структур, а також факторів комплементу (наприклад, С5а, розчинний термінальний комплекс комплементу) у процесі розвитку ХЗДП [103, 104].

Однак, імуногістохімічне дослідження біоптату шкіри це не єдиний метод виявлення підвищеної концентрації про- та протизапальних факторів на тлі розвитку периферичної ПНП. Наразі активно досліджується взаємозв'язок між розвитком різних видів ПНП та рівнем цитокінів у периферичній крові, що є більш швидким, економічно вигідним та менш інвазивним методом [105].

Іншим, важливим методом ранньої діагностики та верифікації діагнозу діабетичної ПНП є конфокальна мікроскопія рогівки. Дане візуалізаційне обстеження базується на дослідженні С-волокон рогівки, що утворюють нервові сплетення під базальною мембраною. Дані структури дуже чутливі до дисметаболических порушень. Ряд досліджень показав зв'язки між розвитком периферичної ПНП на тлі ЦД та показниками щільності та довжини нервових волокон рогівки [121, 122, 123].

Було проведено безліч великих досліджень типу «випадок-контроль», у який приймали участь пацієнти з ЦД 2 типу, як ускладнений периферичною ПНП так і без ускладнень. Такі дослідження регулярно демонструють підвищення концентрації про- та протизапальних цитокінів у пацієнтів з ЦД 2 типу з ПНП у порівнянні з хворими на ЦД 2 типу без ПНП. До вищезгаданих маркерів запалення них належать TLR 4, TNF α , TGF β , CXCL-10, MCP-1, E-селектин та інтерлейкіни (IL-6, IL-1, IL12p70, IL-13 та IL-17A). Хоча і було неодноразово проілюстровано, що вищевказані біомаркери достовірно підвищуються у пацієнтів з ЦД 2 типу, що ускладнений периферичною ПНП, порівняно з хворими на неускладнений ЦД 2 типу, однак досі немає жодних даних чи доказів того, що дані маркери динамічно змінюються на тлі розвитку ПНП, а також корелюють з тяжкістю ускладнення [106, 107].

1.3. Сучасні погляди на роль маркерів запалення у пошкодженні периферичних нервів та їх діагностичне та прогностичне значення при діабетичній ПНП на тлі ЦД 2 типу.

Також наразі активно вивчається прогностична цінність вищевказаних маркерів у розвитку діабетичної периферичної ПНП. У дослідженні 2024 року

методом менделівської рандомізації було проаналізовано причинно-наслідковий зв'язок між 41 видом циркулюючих цитокінів та ПНП на тлі ЦД 2 типу. Було виявлено зв'язок між підвищеними рівнями IFN- γ та IP-10 з підвищеним ризиком розвитку діабетичної ПНП. Однак, вищі рівні IL-9 та SCF виявились генетично обумовлено зв'язані зі зниженим ризиком розвитку ПНП, як ускладнення ЦД 2 типу [108].

В останні роки окрема увага приділяється такому прозапальному цитокіну, як IL-6. Наприклад, у ході перехресного обсерваційного дослідження 2022 року було виявлено, що рівні IL-6 були співставні у групі здорових дорослих осіб та серед пацієнтів з ЦД 2 типу без ПНП. Однак було доведено стійке підвищення концентрації даного цитокіну у хворих з больовою діабетичною ПНП у порівнянні з представниками вищезгаданих двох груп та пацієнтами з безбольовою формою діабетичної ПНП. Таким чином, було зроблено висновок, що рівень сироваткового IL-6 може бути потенційним неінвазивним маркером больової діабетичної периферичної ПНП та може бути використаний як один із критеріїв при диференціальній діагностиці даної патології та інших причин болю у пацієнтів з ЦД 2 типу [109].

Підвищення рівня IL-6 у хворих з діабетичною ПНП було підтверджено й рядом інших досліджень. Така закономірність пояснюється тим, що на тлі хронічної гіперглікемії спостерігається підвищення рівнів антипокінів, адипонектину та лептину, що у свою чергу посилюють секрецію NF- κ B, який стимулює синтез прозапальних цитокінів, у тому числі й IL-6. Окрім цього, хронічна гіперглікемія призводить до ендотеліальної дисфункції, що також є одним з факторів підвищення рівню IL-6 у сироватці крові. Однак, вона також призводить до підвищення концентрації прозапальних сироваткових маркерів: IL-1 RA, IL-4, IL-10, TGF- β . У ході одного перехресного дослідження було проілюстровано стійке підвищення рівнів IL-6 та IL-10 у хворих з діабетичною ПНП, а також виявлена достовірна кореляція рівнів даних цитокінів з аномаліями великих нервових волокон [110, 111].

Окрім про- та протизапальних цитокінів, окремої уваги у хворих на ЦД 2 типу, ускладнений периферичною ПНП заслуговують нейротрофічні фактори. Згідно з рядом досліджень, у хворих діабетичною периферичною ПНП спостерігається стійке зниження рівнів сироваткових NGF і BDNF. Також було виявлено, що рівні сироваткових NGF і BDNF корелюють з: тривалістю захворювання, рівнем С-пептиду натще, 2-годинним постпрандіальним рівнем С-пептиду, рівнем HbA_{1c} та екскрецією мікроальбуміну з сечею. Подальший аналіз виявив високу чутливість, специфічність і точність рівнів NGF і BDNF у хворих на ЦД 2 типу, ускладнений ПНП. Таким чином, сироваткові рівні NGF і BDNF були визначені як фактори ризику ДПН [112].

NGF є нейротрофічним фактором, який регулює ріст і розвиток периферичних і центральних нейронів, підтримує нейрональну діяльність і бере участь у сприйнятті та обробці болю [113]. Він головним чином експресується в центральній нервовій системі, периферійній нервовій системі, імунних клітинах, а також у сенсорних аферентах та іннервованих симпатичною нервовою системою еферентних периферичних тканинах або органах. *In vivo* мішенями NGF є нейрони ЦНС, нейрони, що походять з нервового гребеня та ряд інших клітин, включаючи тучні клітини. Для ініціації своєї функціональної активності NGF може зв'язуватись з двома специфічними рецепторами на мембрані клітин-мішеней. Одним із них є TrkA – рецептор високої спорідненості з внутрішньоклітинним доменом, який має тирозинкіназну активність, та позаклітинним доменом, з яким зв'язуються нейротрофіни. Інший нейротрофіновий рецептор, p75 є трансмембранним глікопротеїном з низькою спорідненістю, який більшою мірою регулює передачу сигналів через TrkA. Абляція або мутація в генах NGF, TrkA та/або p75 призводить до нейронних і сенсорних аномалій [114].

Також, експериментально було підтверджено, що блокування TrkA за допомогою специфічних моноклональних антитіл призводило до зниження інтенсивності больового синдрому при остеоартриті, онкологічних захворюваннях та діабетичній периферичній ПНП. Таким чином, це додатково

підтверджує участь NGF у прогресуванні периферичної ПНП на тлі ЦД 2 типу [115, 116].

Таким чином, у результаті аналізу літератури виявлено, що діагностика та прогностична оцінка діабетичної периферичної ПНП є сучасною проблемою медичної науки. Наразі активно вивчається роль про- та протизапальних цитокінів (IL-6, IL-10), а також нейротрофічних факторів (у тому числі NGF) у процесі розвитку даного ускладнення ЦД 2 типу. Вже є ряд досліджень, що говорять про наявність кореляційного зв'язку між рівнями вищезгаданих факторів та прогресуванням діабетичної ПНП, однак потрібні подальші дослідження для з'ясування ролі даних маркерів у процесі розвитку даної патології та больового синдрому з метою подальшого використання їх для діагностики та диференційної діагностики уражень периферичних нервів у хворих на ЦД 2 типу. Враховуючи вищевказане, даний напрям досліджень є перспективним та актуальним, а розробка нових факторів диференціальної діагностики та прогностичних моделей розвитку периферичних ПНП на тлі ЦД 2 типу має велике практичне значення [124, 125, 126].

Резюме. Периферична ПНП, як ускладнення ЦД є актуальною та складною проблемою сучасної медицини. Її патогенез базується на стані хронічної гіперглікемії, що призводить до тривалої ішемізації нервового волокна, порушень мембранної проникності. В залежності від особливостей розвитку ПНП виділяють два основні механізми: аксональна дегенерація та демієлінізація, у зв'язку з чим основної уваги потребують ДСП та ХЗДП. Їх діагностика заснована на комбінації лабораторних, електронейроміографічних та візуалізаційних методів. Однак, враховуючи різноманітність етіологічних факторів периферичної ПНП, процес діагностики даної патології є складним процесом, а встановлення даного діагнозу як ускладнення ЦД можливе після виключення іншої більшості причин ураження периферичних нервів, що робить діабетичну ПНП діагнозом виключення. Враховуючи вищевказане, діагностика та ініціація лікування даної патології регулярно не є своєчасним, тому подальше

вивчення методів виявлення та комплексної оцінки цього стану є наразі актуальним та важливим напрямом дослідження.

РОЗДІЛ 2

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ, ЩО УСКЛАДНЕНИЙ ДІАБЕТИЧНОЮ ДИСТАЛЬНОЮ ПОЛІНЕЙРОПАТІЄЮ

2.1. Дизайн дослідження та загальна характеристика пацієнтів

Для досягнення визначеної мети та реалізації поставлених завдань дослідження було відібрано 96 пацієнтів з ДДПН, що розвинулась на тлі ЦД 2 типу. Дослідження проведене на базі кафедри неврології Харківського національного медичного університету. Всі пацієнти знаходилися на стаціонарному лікуванні в неврологічному та ендокринологічному відділеннях Філії “Університетська лікарня” Харківського національного медичного університету.

Проведення дослідження схвалено комітетом біоетики Харківського національного медичного університету (протокол №7 від 14 вересня 2021 р.) та проведено з дотриманням принципів Good Clinical Practice (ICH E2(R6) GCP), Етичного Кодексу ученого України, Етичного Кодексу лікаря України, Гельсінської Декларації Всесвітньої медичної організації. Усі хворі надали письмову інформовану добровільну згоду для участі у дослідженні.

Критеріями включення у дослідження були клінічно підтверджена наявність ЦД 2 типу та діабетичної дистальної полінейропатії. Діагноз ЦД 2 типу підтверджувався ендокринологами Філії “Університетська лікарня” Харківського національного медичного університету на підставі клініко-лабораторного обстеження.

Наявність ДДПН у обстежених пацієнтів підтверджувалася даними клініко-інструментального обстеження відповідно до діагностичних критеріїв діабетичної дистальної полінейропатії (Dyck P.B., Dyck P.J., 1999) згідно Рекомендацій EFNS/PNS 2010, EASD 2019, ADA 2020 [136]:

1. наявність ЦД;

2. тривала хронічна гіперглікемія;
3. наявність дистальної симетричної сенсомоторної полінейропатії;
4. виключення інших причин сенсомоторної полінейропатії;
5. діабетична ретино- або нефропатія, близькі за тяжкістю до полінейропатії.

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були:

- чоловіки та жінки із підтвердженою ЦД 2 типу;
- підтверджена ДДПН згідно рекомендацій EFNS/PNS 2010, EASD 2019, ADA 2020;
- вік 18-65 років;
- наявність самостійно підписаної інформованої згоди на участь у науковому клінічному дослідженні.

Задля нівелювання додаткового впливу неврахованих факторів та подальшої достовірної оцінки результатів було розроблено ряд критеріїв виключення:

- ЦД 1 типу;
- наявність фокальних (мультифокальних) нейропатій (мононейропатії, множинні мононейропатії, плексопатії, радикулопатії та краніальні нейропатії);
- наявність іншої неврологічної патології, психічних захворювань, важкої соматичної патології;
- пацієнти віком до 18 років та старше 65 років;
- вагітні жінки та представники незахищених груп населення;
- відмова пацієнта приймати участь у дослідженні на будь-якому етапі та небажання підписати інформовану згоду на участь у ньому.

Усі пацієнти на момент включення відповідали критеріям включення та не мали жодного з критеріїв виключення. Діагноз ДДПН підтверджувався на етапі клінічного обстеження та даними електронейроміографічного обстеження.

Проведене електронейроміографічне обстеження виявило неоднорідність функціонально-морфологічних порушень периферичних нервів у досліджених хворих. Це дало підставу розподілити хворих на 3 групи. Першу групу склали 37 пацієнтів (38,5 %) із переважно аксональним типом ураження периферичних

нервів, в другу групу увійшли 29 хворих (30,2 %) із переважно демієлінізуючим варіантом ураження периферичних нервів, третю групу склали 30 (31,3 %) пацієнтів із змішаним аксонально-демієлінізуючим типом ураження (рис. 2.1).

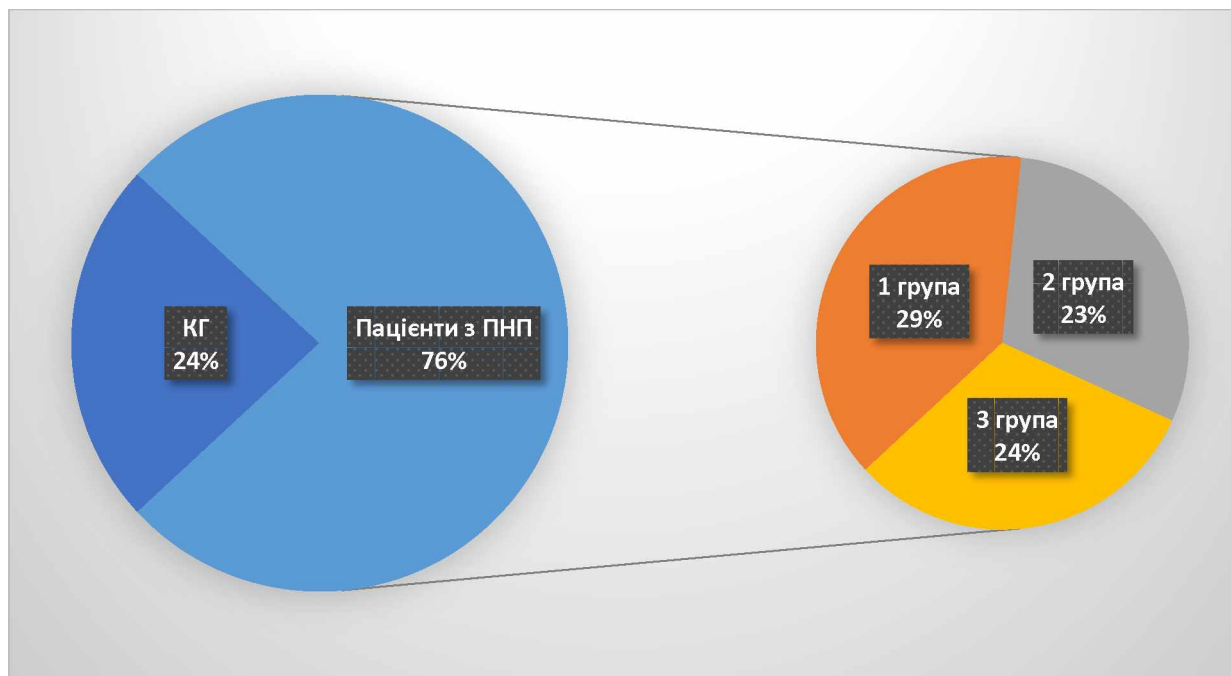


Рис. 2.1. Розподіл пацієнтів на групи в залежності від варіанту пошкодження периферичних нервів

Гендерний розподіл хворих в групі в цілому був майже порівну: 48 чоловіків та 52 жінки, в показник середнього віку склав $55,74 \pm 9,62$ років. Середня тривалість анамнезу ЦД 2 типу учасників дослідження склала $11,1 \pm 6,08$ років.

Таблиця 2.1.

Статевий розподіл, середній вік та стаж ЦД 2 типу представників досліджуваних груп

		1 група (n=37)	2 група (n=29)	3 група (n=30)	КГ (n = 30)
Розподіл за статтю	Чоловіки	16 (43,2%)	17 (58,6%)	14 (46,7%)	19 (63,3%)
	Жінки	21 (56,8%)	12 (41,4%)	16 (53,3%)	11 (36,7%)
Середній вік, років		$54 \pm 7,76$	$53,24 \pm 8,46$	$59,93 \pm 7,54$	$53,9 \pm 7,48$
Стаж ЦД 2 типу, років		$8,39 \pm 1,78$	$8,16 \pm 1,55$	$14,94 \pm 2,74$	–

Узагальнюючи дані гендерно-вікового розподілу, можна зробити висновок, що в жодній з експериментальних груп не було виявлено значне відсоткове переважання представників однієї статі ($> 60\%$), а за віковим параметром усі чотири групи були статистично співставними, усі $p > 0,05$. Також зазначимо, що найбільша тривалість анамнезу ЦД 2 типу була зафіксована у 3 групі, тоді як стаж захворювання представників 1 та 2 груп є співставними.

Аналізуючи наявність коморбідної патології у досліджених пацієнтів було виявлено: гіпертонічну хворобу (42,2 %), ожиріння (62,3 %), гіперліпідемію (47,1 %), атеросклеротичне ураження судин (17,7 %), хронічний подагричний артрит (6,2 %).

Серед ускладнень ЦД 2 типу у пацієнтів були діагностовані ретинопатія (92,7 %), нефропатія (78,1 %), ангіопатія судин нижніх кінцівок (75 %) без клініко-лабораторних ознак декомпенсації.

Окремо була сформована КГ ($n = 30$), до якої було відібрано відносно здорових людей відповідного віку (середній вік – $53,9 \pm 7,48$ років), серед яких 19 чоловіків (63,3%) та 11 жінок (36,7%)

2.2. Методи та методики дослідження

З метою реалізації сформульованих у ході планування дослідження мети та завдань, усі пацієнти з ДДПН на тлі ЦД 2 типу пройшли комплексне клінічне-інструментальне-біохімічне обстеження. Для зручності застосовані методи можна розподілити на 4 групи:

- 1) Клініко-неврологічні методи дослідження з використанням шкал та опитувальників, що стали основою для визначення особливостей клінічного перебігу та ступеню тяжкості ДДПН у хворих на ЦД 2 типу.
- 2) Інструментальні методи дослідження, які дозволили оцінити стан нервової провідності та диференціювати патогенетично різні типи діабетичної дистальної полінейропатії.

3) Біохімічні методи із визначенням показників, що характеризують стан вуглеводного обміну та запальних процесів.

Результати, отримані за допомогою вищевказаних видів обстеження надалі було проаналізовано за допомогою методів статистичної обробки даних.

2.2.1 Клініко-неврологічні методи дослідження.

Першим етапом обстеження хворих з ДДПН був детальний збір скарг, анамнезу життя, історії захворювання, визначення факторів ризику розвитку ендокринологічної та неврологічної патології, дослідження соматичного і неврологічного статусу.

Неврологічне обстеження стану периферичних нервів проводилося за стандартною методикою. Рухові функції оцінювалися за рівнем сили в м'язах, стану м'язового тону та рефлексів. Стан больової чутливості оцінювали за допомогою одноразових голок, тактильної чутливості – за допомогою монофіламенту Semmes-Weinstein (10 г), температурної чутливості – за допомогою пристрію Tip-Therm, вібраційної чутливості – за допомогою каліброваного неврологічного камертону (Rydel-Seiffer).

З метою об'єктивізації клініко-неврологічного обстеження оцінка поліневропатичного синдрому проводилась з використанням спеціалізованих валідних оцінних шкал. Кількісна оцінка вираженості симптомів ДДПН проводилась за шкалою «Загальний підрахунок симптомів невропатій» (TSS), що була запропонована у 1995 році D. Ziegler та співавторами.

Таблиця 2.1

Шкала TSS:

Чи відчував хворий за останні 24 години:								
Симптоми		Інтенсивність			Частота			Загальна оцінка
	Ні (0)	Слабка (1)	Помірна (2)	Сильна (3)	Рідко (0)	Часто (0.33)	Майже постійно (0.66)	
Біль								

Печіння								
Парестезії								
Онїміння								

За допомогою даної шкали було проаналізовано наявність, інтенсивність та частоту основних «позитивних» симптомів ПНП, які в першу чергу зустрічаються у таких хворих: біль, печіння, парестезії та онїміння. В залежності від характеристики вищевказаних симптомів, кожен з них оцінюється у 3,66 балів. Таким чином, сумарна оцінка може складати від 0 до 14,64 балів, а клінічного значення набуває ДДПН з оцінкою 2 бали та вище.

З метою кількісної характеристики об'єктивних ознак периферичної ПНП з ураженням нижніх кінцівок було використано шкалу «Підрахунок невропатичної симптоматики в ногах» (NIS-LL), що була розроблена M.J. Young в 1986 році. Дана шкала складається з трьох пунктів, за допомогою яких проводиться оцінка м'язової слабкості, рефлексів та чутливості на нижніх кінцівках.

Таблиця 2.2

Шкала NIS-LL

	Оцінка (0-4)		Сума
	Праворуч	Ліворуч	
Згинання стегна			
Розгинання стегна			
Згинання коліна			
Розгинання коліна			
Тильне згинання стопи			
Підшовве згинання стопи			
Розгинання 1 пальця			

Згинання 1 пальця			
Рефлекси	Оцінка (0-2 бали)		Сума
	Праворуч	Ліворуч	
Колінний			
Ахілів			
Чутливість	Оцінка (0-2 бали)		Сума
	Праворуч	Ліворуч	
Дотик			
Укол голкою			
Вібрація			
Положення суглобу			

Для дослідження ступеню м'язової слабкості проводилась оцінка згинання/розгинання стегна, згинання/розгинання коліна, тильне/підшвоове згинання стопи, згинання/розгинання 1 пальця на двох нижніх кінцівках за чотирьох бальною шкалою (0 – норма, 1 – зниження на 25 %, 2 – зниження на 50 %, 3 – зниження на 75 % (3,25 – рух з розвитком зусилля, 3,5 – рух без розвитку зусилля, 3,75 – скорочення м'язів без руху), 4 – параліч), після чого отримані бали додавались.

З метою дослідження рефлексів за шкалою NIS-LL колінний та ахілів рефлекси оцінюються на кожній ж нижніх кінцівок за наступною градацією: 0 – норма, 1 – зниження, 2 – відсутність ознаки. Надалі вираховується сума балів.

За допомогою шкали NIS-LL також проводиться оцінка від 0 до 2 балів таких видів чутливості, як дотик, укол голкою, вібрація та положення суглобу на обох нижніх кінцівках. Отримана сума балів додається до загальних оцінок м'язової слабкості та рефлексів. Остаточна оцінка за шкалою NIS-LL дозволяє об'єктивно оцінити ступінь неврологічних розладів нижніх кінцівок.

Всі учасники дослідження також проходили оцінку за Мічиганським опитувальником для скринінгу нейропатій (MSNI). Перша частина (анамнез), що

заповнює пацієнт, складається з 15 запитань, на які можливі лише два варіанти відповіді – «так» (1 бал), або «ні» (0 балів). Друга частина (фізикальне обстеження) заповнюється лікарем. У ході її заповнення проводиться оцінка на обох нижніх кінцівках за такими параметрами: зовнішній вид стоп («нормальний» – 0 балів, «наявність патологічних ознак» – 1 бал), виразкування («відсутні» – 0 балів, «наявні» – 1 бал), ахілів рефлекс («викликається» – 0 балів, «викликається за допомогою прийому Ендрассика» – 0,5 балів, «відсутній» – 1 бал), вібраційна чутливість у основи 1 пальця («нормальна» – 0 балів, «знижена» – 0,5 балів, «відсутня» – 1 бал), тактильна чутливість («нормальна» – 0 балів, «знижена» – 0,5 балів, «відсутня» – 1 бал). Сума балів >2 дозволяє запідозрити наявність діабетичної нейропатії. Специфічність методу складає 95%, а чутливість – 80%.

З метою об'єктивної оцінки інтенсивності больового синдрому була використана візуально-аналогова шкала болю ВАШ. Хворим було надало шкалу від 0 до 10 балів та було запропановано вказати якій точці на проміжку відповідає інтенсивність болю за суб'єктивними відчуттями. Згідно з даною шкалою отриманий результат можна якісно розподілити за наступною градацією: 0-2 б. – вкрай слабкий біль 2-4 б. – слабкий біль, 4-6 б. – помірний біль, 6-8 б. – сильний біль, 8-10 б. – нестерпний біль.

Для визначення наявності невропатичного компоненту больового синдрому використовувався валідований опитувальник «painDETECT», представлений R. Freynhagen та співавторами у 2006 році. Після того, як хворий відповів на 11 питань, проводиться сумація балів. Таким чином, отриманий результат може варіювати в діапазоні від 0 до 38 балів, причому оцінка до 12 балів характеризується низькою вірогідністю (<15%) наявності неврологічного компонента у больовому синдромі, а значення 18 говорить про високу вірогідність (>90%). Результат від 13 до 17 визначається як невизначений. Інструментальні методи дослідження стану периферичної нервової системи.

2.2.2 Інструментальні методи дослідження

Стан нервової провідності у пацієнтів оцінювався за допомогою електронейроміографічного дослідження з використанням 8 каналного електроміографа M-Test ONE.

Для розуміння електрофізіологічних основ ЕНМГ зазначимо, що результуюча двофазна форма сигналу, отримана при дослідженні моторних реакції при ЕНМГ, є складним потенціалом дії м'язів, представляє собою сумарний потенціал дії м'язового волокна в м'язі, який записується та позначається як СМАР, або М-відповідь.

Основні параметри СМАР, які використовуються для аналізу результатуів ЕНМГ, включають амплітуду, затримку та швидкість проведення. Амплітуда СМАР (у мілівольтах) вимірюється від базової лінії до негативного піку та відображає кількість рухових нервових волокон, що реагують на подразник. Затримка (у мілісекундах) – це час від моменту стимуляції до початку негативної фази СМАР. Залежно від локалізації стимулятора відрізняють проксимальну затримку (використовується для розрахунку швидкості проведення) та дистальну затримку. Дистальна затримка являє собою час, необхідний для активації найшвидших провідних нервових волокон, однак вона також включає часовий інтервал, необхідний для проведення нервового імпульсу через нервово-м'язовий синапс та активації м'язового волокна.

Швидкість проведення (у метрах за секунду) — це швидкість проходження нервового імпульсу по найшвидшим нервовим волокнам. Вона розраховується шляхом ділення відстані між двома місцями стимуляції на різницю між проксимальною та дистальною затримками. У нормальної дорослої людини швидкість провідності у верхній кінцівці зазвичай становить 50 м/с, тоді як у нижній кінцівці – 40 м/с [83, 84].

Серед інших параметрів, що застосовуються при аналізі результатів ЕНМГ також потрібно згадати площу СМАР, яка обчислюється комп'ютером і

фактично є точнішою ніж амплітуда, як показних, що ілюструє загальну кількість активованих моторних волокон. Також, одним з досліджуваних параметрів є тривалість хвилі, що є мірою синхронності передачі нервового імпульсу. Вона може бути корисною в діагностиці ряду патологічних станів, зокрема демієлінізуючих нейропатій [85].

При дослідженні сенсорної ланки отримані результати візуалізуються у формі хвилі, що є потенціалом дії сенсорного нерву та позначається як SNAP і являє собою двофазну або трифазну хвилю, ілюструючи сумарний потенціал дії нерва.

Двома основними кількісними параметрами SNAP, що розраховуються при ЕНМГ є амплітуда та пікова затримка. Амплітуда (у мікрвольтах) вимірюється від базової лінії до негативного піку і відображає кількість потенціалів дії сенсорних нервових волокон. Пікова затримка (у мілісекундах) – це час від моменту стимуляції нерва до негативного піку відповіді [86].

Іншим параметром SNAP, що може використовуватись при аналізі результатів ЕНМГ при порушенні сенсорної функції є затримка початку, яка вимірюється від часу стимуляції нерву до відхилення форми хвилі від базової лінії та ілюструє функціональну спроможність найшвидших провідних сенсорних волокон. Тривалість SNAP вимірюється від відхилення форми хвилі від базової лінії до її остаточного повернення до базової лінії. Вона коротша, ніж у СМАР, що може допомогти розрізнити обидва у випадках, коли один із них може бути відсутнім. У випадку дослідження сенсорної дисфункції проксимальна стимуляція зазвичай не виконується, що пов'язано з ефектами тимчасової дисперсії та скасування фази, що призводить до SNAP зі зниженою амплітудою та подовженою тривалістю [87, 88].

Загальний протокол ЕНМГ верхніх кінцівок при дослідження сенсорної функції складається зі стимуляції на зап'ясті під час запису від другого пальця (серединний нерв), п'ятого (ліктьовий нерв) пальця та анатомічної табакерки вздовж дорсального боку зап'ястя і кисті (променевої нерв). У нижній кінцівці

досліджується провідність по литковому та поверхневому малогомілковому нервах при стимуляції на литці та реєстрації імпульсу на щиколотці або тильній частині стопи [89, 90].

Також потрібно зазначити, що іноді виконують дослідження змішаного потенціалу нервової відповіді, що позначається як MNAP та представляє собою сумарний потенціал дії окремих сенсорних і рухових нервових волокон. Амплітуда MNAP також позначається у мікрвольтах та зазвичай вища ніж амплітуда SNAP, отримана з того самого сегмента нерву, оскільки в вимірювання MNAP включені як сенсорні, так і рухові компоненти нерву. Зазвичай даний параметр використовується при діагностиці синдрому тарзального каналу, однак враховуючи, що даний параметр враховує потенціали з сильно мієлінізованих аферентних волокон типу A α , він є корисним при діагностиці демієлінізуючого ураження нервів [74].

У ході дослідження для оцінки моторних реакцій за допомогою ЕНМГ використовувались спеціальні зовнішні портативні стимулятори, що складаються з анода та катода, які розташовували один від одного на відстані 3-4 см. Для реєстрації досліджуваних потенціалів використовували активний електрод, що розташовували над черевцем досліджуваного м'яза та електрод порівняння, що приклеювали дистальніше над сухожиллям. Також був електрод заземлення, що використовувався для зменшення похибки вимірювання та кількості артефактів. Його розташовували між стимулюючим і реєструючим електродами [80, 81].

Стимуляцію розпочинали з 0 мА і повільно збільшували (зазвичай до 50 мА) до досягнення максимальної реакції. Результиуюча двофазна форма сигналу є складним потенціалом дії м'язів, представляє собою сумарний потенціал дії м'язового волокна в м'язі, який записували та позначали як СМАР, або М-відповідь. Коли розмір СМАР залишався незмінним, незважаючи на використання більшого струму, інтенсивність збільшували додатково на 20%–25% для підтвердження супрамаксимальної стимуляції нерва [74].

При дослідження сенсорної ланки при ЕНМГ і стимуляція, і запис відбувались вздовж нерва. Катод розташовували найближче до реєструючого електрода, і інтенсивність стимуляції поступово збільшували, доки не буде досягнуто рівень супрамаксимальної стимуляції (зазвичай для цього потрібно було лише 30–40 мА).

За допомогою методу ЕНМГ було проведено оцінку стану периферичної нервової системи за такими нейрофізіологічними параметрами:

- амплітуда м'язових відповідей при стимуляції малогомілкового нерву у дистальній (передплюсна) та проксимальній (верхня третина гомілки) точках, дистальна латентність, швидкість проведення імпульсу на сегменті передплюсна, мінімальна латентність F-хвиль при стимуляції малогомілкового нерву в дистальній точці;
- амплітуда м'язових відповідей при стимуляції стегнового нерву на рівні пахової складки, дистальна латентність;
- амплітуда м'язових відповідей при стимуляції ліктьового нерву в дистальній (зап'ястя) та проксимальній (верхня третина передпліччя) точках, дистальна латентність, швидкість проведення імпульсу на сегменті зап'ястя, мінімальна латентність F-хвиль при стимуляції малогомілкового нерву в дистальній точці;
- амплітуда м'язових відповідей при стимуляції м'язовошкірного нерву на рівні точки Ерба, дистальна латентність;
- амплітуда сенсорних відповідей при стимуляції литкового нерву та швидкість проведення імпульсу литковим нервом;
- амплітуда сенсорних відповідей при стимуляції променевого нерву та швидкість проведення імпульсу променевим нервом.

2.2.3 Біохімічні методи дослідження.

Забір крові для дослідження проводився з кубітальної вени в перші 3 доби госпіталізації зранку натще між 8:00 та 9:00, а також впродовж дня з метою визначення ступеню добового коливання показників глікемії.

Для визначення рівня глюкози у венозній крові було використано глюкозооксидазний метод за допомогою набору реактивів «Felisit» (Україна) на базі біохімічної лабораторії КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня». Оцінка отриманих результатів проводилась з урахуванням референтних показників глікемії: 4,1 - 5,9 ммоль/л.

Дослідження рівня глікованого гемоглобіну проводилось фотометричним методом з використанням набору «DAC-Spectro Med» (Молдова). Відсотковий вміст глікованого гемоглобіну визначався шляхом визначення мічених антитіл, що конкурентно зв'язуються з глікованою фракцією гемоглобіну. Референтним значенням вважався результат до 6%.

Кількісне визначення рівнів ІЛ-6 у сироватці крові пацієнтів проводилась імунохемілюмінісцентним методом з використанням комерційної тест-системи «Elecsys ІЛ-6» виробництва «Roche Diagnostics GmbH» (Німеччина). Дослідження проводилось за «сендвіч»-принципом. 30 мкл зразку інкубували з біотинільованим моноклональним антитілом, специфічним до ІЛ-6. Надалі, після додавання специфічного до ІЛ-6 моноклонального антитіла, міченого рутенієвим комплексом та покритих стрептавідіном мікрочасток антитіла з антигеном формують сендвіч-комплекс. Отримана суміш аспірується у вимірювальну комірку, де мікрочастинки осаджуються на поверхні електрода, напруга на якому, у свою чергу, викликає хемілюмінісцентну емісію, що фіксується фотопомножувачем. Рівень ІЛ-6 визначався в пікограмах у мілілітрі сироватки (пг/мл).

Також, «сендвіч»-принцип використовувався для визначення рівня ІЛ-10 за допомогою набору «Human ІЛ-10 ELISA Kit», виробництва «FineTest» (Китай). Таким чином, взаємодія anti-ІЛ-10 антитіл кон'югованих біотином з ІЛ-

IL-10 у сироватці крові пацієнта та HRP-стрептавідіном призводить до ферментативної фотореакцією, активність якої вимірюється фоточутливим приладом. У якості субстрату використовувався 3, 3', 5, 5'-тетраметилбензидін. Рівень IL-10 також визначався в пікограмах у мілілітрі сироватки (пг/мл).

2.2.4 Методи статистичної обробки результатів дослідження.

Статистична обробка отриманих результатів обстежень проводилась за допомогою валідних методів математичної обробки даних з використанням пакета програм обробки статистичних даних версії 8.0 STATISTICA (StatSoft Inc) та прикладної програми „Excel 2017”.

Кількісні показники в межах певних груп аналізувались за допомогою розрахунку значення центральної тенденції у виборці (середнє значення – M) та мінливості змінних (стандартне відхилення – SD). Таким чином, отримані результати були надалі у вигляді «M ± SD». Для оцінки відмінностей між середніми величинами показників в незалежних групах було використано дисперсійний аналіз ANOVA.

Якісні показники були представлені в абсолютних і відносних (відсотках) величинах (у форматі ABS (%)). Порівняльний аналіз значень двох груп проводився з використанням критерію χ^2 Пірсона, за допомогою таблиць із чотирма полями або довільних таблиць.

Кореляційний взаємозв'язок між різними змінними проводився за допомогою коефіцієнту рангової кореляції Rho Спірмена. При цьому, значення коефіцієнту в межах від 0 до 1,0 трактувались як прямий зв'язок, а від 0 до -1,0 – як зворотній. Також, згідно показнику Rho взаємозв'язки було розподілено на сильні (від $\pm 0,7$ до $\pm 1,0$), середньої сили (від $\pm 0,3$ до $\pm 0,7$) та слабкі (від 0 до $\pm 0,3$). Результат кореляційного аналізу був представлений у форматі «значення Rho (відповідний рівень достовірності p)».

Резюме. Дослідження проводилося за спеціально розробленим протоколом, який включав клініко-неврологічне обстеження із використанням шкал та опитувальників, інструментальне та біохімічне обстеження хворих на ДДПН на тлі ЦД 2 типу, які були включені до дослідження після підписання інформованої згоди на участь у ньому та аналізу критеріїв включення/виключення, та групи контролю.

У дослідження взяли участь 96 пацієнтів із встановленим діагнозом ЦД 2 типу та ДДПН, які були розподілені на групи залежно від функціонально-морфологічних змін в периферичних нервах за даними електронейроміографічного обстеження: у 1-шу групу увійшли 37 пацієнтів (38,5 %) із переважно аксональним типом ураження периферичних нервів, в другу групу увійшли 29 хворих (30,2 %) із переважно демієлінізуючим варіантом ураження периферичних нервів, третю групу склали 30 (31,3 %) пацієнтів із змішаним аксонально-демієлінізуючим типом ураження.

Проведене зіставлення основних груп дослідження показало, що вони істотно не відрізняються між собою за віком та статтю ($p > 0,05$), що підтверджує їхню зіставність для коректного порівняння протягом дослідження.

Розроблений план дослідження, чіткі критерії відбору та розподілу пацієнтів на групи, обраний комплекс обстежень та статистичні методи обробки отриманих даних дали змогу виконати всі поставлені у дослідженні завдання та досягти мети дослідження, а отримані результати є репрезентативними та вірогідними.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-НЕВРОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТІВ З РІЗНИМ ТИПОМ ДІАБЕТИЧНОЇ ДИСТАЛЬНОЇ ПОЛІНЕЙРОПАТІЇ НА ТЛІ ЦУКОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

З метою дослідження впливу варіанту ураження периферичних нервів на клінічну картину ДДПН у хворих на ЦД 2 типу було проведено клініко-неврологічне дослідження пацієнтів 3-х груп з урахуванням даних ЕНМГ: 1 група – аксональний тип (n = 37); 2 група – демієлінізуючий тип (n = 29); 3 група змішаний (аксонально-демієлінізуючий) тип (n = 30). Надалі результати клініко-неврологічного дослідження було проаналізовано з урахуванням вищевказаного розподілу.

3.1. Особливості суб'єктивної клінічної симптоматики у хворих з дистальною діабетичною полінейропатією на тлі ЦД 2 типу залежно від провідного патофізіологічного патерну ураження периферичних нервів.

У ході клініко-неврологічного дослідження було оцінено найчастіші суб'єктивні скарги, такі як мерзлякуватість, парестезії, оніміння, печіння, простріли та біль у верхніх та нижніх кінцівках, а також проаналізовано зв'язок варіанту ураження периферичних нервів з частотою даних відчуттів у пацієнтів з ДДПН та ЦД 2 типу. Отримані результати представлені у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Характеристика суб'єктивних скарг пацієнтів з ДДПН з різним патофізіологічним типом на тлі ЦД 2 типу

Ознака	Ступінь зниження	1 група (n = 37)	2 група (n = 29)	3 група (n = 30)
Мерзлякуватість в/к	Відсутня	35 (94,6%)	28 (96,4%)	29 (96,7%)
	Присутня	2 (5,4%)	1 (3,6%)	1 (3,3%)

Мерзлякуватість н/к	Відсутня	23 (62,2%)	27 (93,1%)	20 (66,7%)
	Присутня	14 (37,8%)	2 (6,9%)	10 (33,3%)
Оніміння в/к	Відсутнє	32 (86,5%)	29 (100%)	29 (96,7%)
	Присутнє	5 (13,5%)	0 (0%)	1 (3,3%)
Оніміння н/к	Відсутнє	4 (10,8%)	17 (58,6%)	2 (6,7%)
	Присутнє	33 (89,2%)	12 (41,4%)	28 (93,3%)
Парестезії в/к	Відсутні	34 (91,9%)	29 (100%)	30 (100%)
	Присутні	3 (8,1%)	0 (0%)	0 (0%)
Парестезії н/к	Відсутні	7 (18,9%)	18 (62,1%)	4 (13,3%)
	Присутні	30 (81,1%)	11 (37,9%)	26 (86,7%)
Простріли у в/к	Відсутні	34 (91,9%)	28 (96,4%)	27 (90%)
	Присутні	3 (8,1%)	1 (3,6%)	3 (10%)
Простріли у н/к	Відсутні	14 (37,8%)	21 (72,4%)	5 (16,7%)
	Присутні	23 (62,2%)	8 (27,6%)	25 (83,3%)
Печіння у в/к	Відсутнє	33 (89,2%)	29 (100%)	27 (90%)
	Присутнє	4 (10,8%)	0 (0%)	3 (10%)
Печіння у н/к	Відсутнє	5 (13,5%)	24 (82,8%)	2 (6,7%)
	Присутнє	32 (86,5%)	5 (17,2%)	28 (93,3%)

Примітка: % зустрічальності скарг у кожній групі

Як видно з вищенаведеної таблиці, у пацієнтів з ДДПН на тлі ЦД 2 типу суб'єктивні скарги переважають у нижніх кінцівках, що узгоджується з наявними літературними даними [53, 54, 55, 129, 130]. Зазначені симптоми у верхніх кінцівках спостерігались лише у незначній кількості пацієнтів. Найбільш частою такою скаргою серед пацієнтів 1 групи було оніміння (13,5%), а серед хворих зі змішаним типом ДДПН – печіння та простріли у верхніх кінцівках (10%). Жоден з досліджених симптомів у верхніх кінцівках не виказувало більш ніж 3,6% представників 2 групи. Також зазначимо, що не було виявлено статистично достовірного впливу варіанту ДДПН на формування суб'єктивних скарг у верхніх кінцівках, в усіх групах $p > 0,05$.

Аналіз неврологічної суб'єктивної симптоматики у нижніх кінцівках виявив її переважання серед пацієнтів 1 та 3 груп.

Було визначено, що серед хворих з аксональним та змішаним варіантом ДДПН (1 та 3 група) скарги на мерзлякуватість зустрічались приблизно у третини представників. Тоді, як в групі із демієлінізуючим варіантом ДДПН мерзлякуватість нижніх кінцівок відмічали тільки 6,9 %. Встановлено достовірний вплив патогенетичного механізму ураження периферичних нервів на появу мерзлякуватості у нижніх кінцівках, $\chi^2 = 8.745$, $p < 0,05$.

Аналогічні відмінності спостерігалися із частотою зустрічальності відчуття оніміння, парестезій, печіння та прострелів в нижніх кінцівках, що було більш характерним для пацієнтів з ДДПН за аксональним та змішаними типами. Вказані суб'єктивні скарги достовірно залежали від варіанту ураження периферичних нервів ($\chi^2 = 27.559$, $p < 0,001$; $\chi^2 = 20.252$, $p < 0,001$; $\chi^2 = 19.217$, $p < 0,001$, $\chi^2 = 48.752$, $p < 0,001$ для оніміння, парестезій, прострелів та печіння відповідно).

Отже, при співставленні частоти та структури суб'єктивної симптоматики у хворих з різним варіантом пошкодження периферичних нервів при ДДПН були визначені певні закономірності (рис. 3.1). Найменш характерною серед досліджуваних скарг у нижніх кінцівках для пацієнтів з ДДПН на тлі ЦД 2 типу є мерзлякуватість, а найчастішою – оніміння. Найчастіше суб'єктивні скарги були притаманні аксональному та змішаному варіанту ДДПН. В той же час, при аксональному варіанті ураження периферичних нервів домінуючими були відчуття оніміння (89,2 %) та пекучості (86,5 %) в нижніх кінцівках, а при змішаному варіанті – всі суб'єктивні скарги зустрічались з приблизно однаковою частотою (83,3 % - 93,3 %), окрім відчуття мерзлякуватості, частота якого була в 2,7 разів менше ($p < 0,001$) ніж решти симптомів. Слід зазначити, що при формуванні змішаного варіанту ДДПН відбувається збільшення частоти наявності всіх суб'єктивних скарг, окрім відчуття мерзлякуватості, частота якої була меншою у порівнянні з аналогічним показником в групі пацієнтів з аксональним варіантом ДДПН. В той же час, у пацієнтів з демієлінізуючим

варіантом пошкодження периферичних нервів при ДДПН суб'єктивні скарги зустрічалися в 2,4 рази рідше, ніж у пацієнтів 1-ї та 3-ї груп. При цьому, у 2-ї групі домінували відчуття оніміння та парестезії (41,4% та 37,9% відповідно).

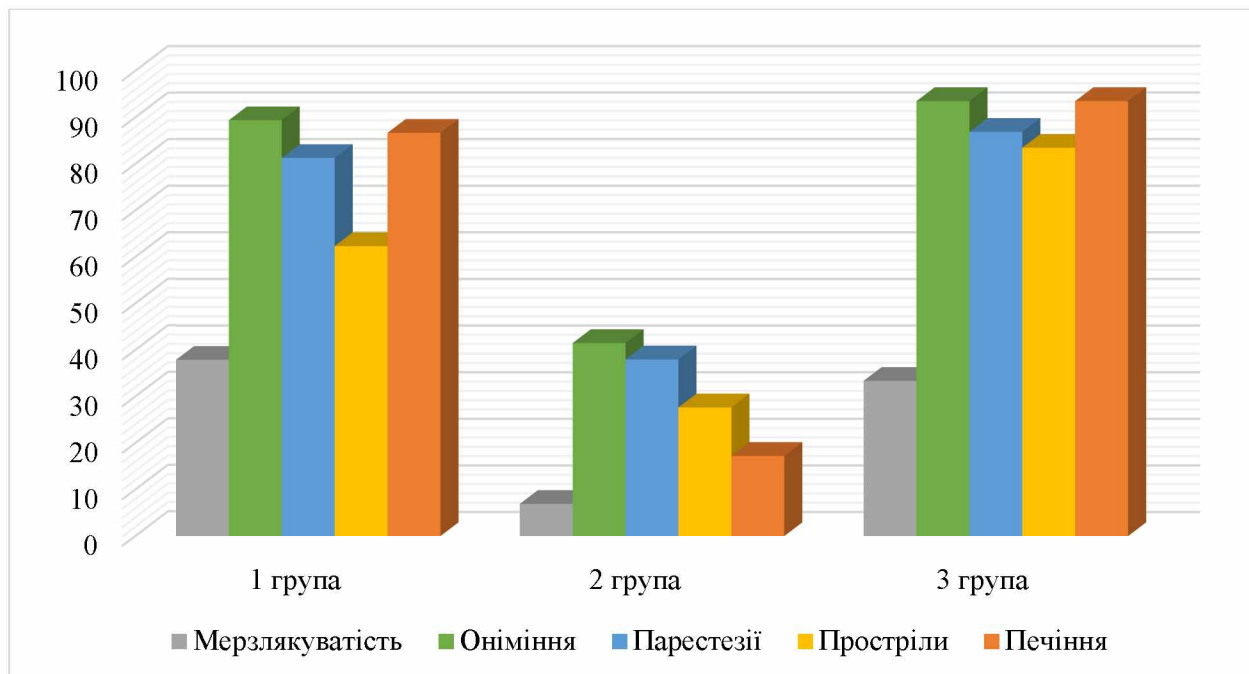


Рис. 3.1. Відсотковий розподіл суб'єктивної симптоматики у нижніх кінцівках у групах пацієнтів з ДДПН за різним патогенетичним типом.

В цілому, при порівнянні частоти наявності суб'єктивних скарг було визначено їх сукупне збільшення при формуванні демієлінізуючого варіанту ДДПН < аксонального варіанту ДДПН < змішаного варіанту ДДПН.

При оцінці візуальних змін нижніх кінцівок було виявлено деформацію стоп, тріщини на шкірі, сухість, інфікування та виразкування шкіри. Згідно з результатами проведеного обстеження у представників 1-ї, 2-ї та 3-ї груп деформація стоп була виявлена у 16 (43,2%), 10 (34,5%) та 14 (46,7%) хворих відповідно ($\chi^2 = 0.962$, $p > 0,05$), сухість шкіри у 29 (78,4%), 18 (62,1%) та 20 (66,7%) пацієнтів відповідно ($\chi^2 = 2.253$, $p > 0,05$), інфікування у 3 (8,1%), 1 (3,4%) та 4 (13,3%) хворих відповідно ($\chi^2 = 1.89$, $p > 0,05$), тріщини шкіри дистальних відділів нижніх кінцівок у 22 (59,5%), 13 (44,8%) та 18 (60%) хворих відповідно ($\chi^2 = 1.813$, $p > 0,05$), виразкування у 7 (18,9%), 3 (10,3%) та 7 (23,3%)

пацієнтів відповідно ($\chi^2 = 1.768$, $p > 0,05$). Таким чином, достовірного зв'язку між варіантом ураження периферичних нервів при ДДПН та характером візуальних змін нижніх кінцівок виявлено не було.

Подальша оцінка симетричності суб'єктивної симптоматики у хворих з ДДПН на тлі ЦД 2 типу залежно від варіанту ураження периферичних нервів визначила наступні закономірності, представлені в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Симетричність суб'єктивної симптоматики та візуальних змін кінцівок у пацієнтів з різним типом ДДПН згідно критерію χ^2 Пірсона для довільних таблиць

Ознака	Симетричність	1 група (n = 37)	2 група (n = 29)	3 група (n = 30)	p
Мерзлякуватість н/к	D=S	4 (29%)	2 (100%)	9 (90%)	< 0,005
	D≠S	10 (71%)	0 (0%)	1 (10%)	
Оніміння н/к	D=S	12 (36%)	11 (92%)	24 (86%)	< 0,001
	D≠S	21 (64%)	1 (8%)	4 (14%)	
Парестезії н/к	D=S	8 (27%)	9 (82%)	20 (77%)	< 0,001
	D≠S	22 (73%)	2 (18%)	6 (23%)	
Простріли у н/к	D=S	4 (17%)	6 (75%)	21 (84%)	< 0,001
	D≠S	19 (83%)	2 (25%)	4 (16%)	
Печіння у н/к	D=S	8 (25%)	5 (100%)	23 (82%)	< 0,001
	D≠S	24 (75%)	0 (0%)	5 (18%)	
Деформація стоп	D=S	3 (19%)	3 (30%)	4 (29%)	> 0,05
	D≠S	13 (81%)	7 (70%)	10 (71%)	
Сухість шкіри н/к	D=S	15 (52%)	10 (56%)	12 (60%)	> 0,05
	D≠S	14 (48%)	8 (44%)	8 (40%)	
Інфікування шкіри н/к	D=S	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	–
	D≠S	3 (100%)	1 (100%)	4 (100%)	

Тріщини шкіри н/к	D=S	10 (45%)	7 (54%)	11 (61%)	> 0,05
	D≠S	12 (55%)	6 (46%)	7 (39%)	
Виразкування шкіри н/к	D=S	1 (14%)	0 (0%)	2 (29%)	> 0,05
	D≠S	6 (86%)	3 (100%)	5 (71%)	

Отримані дані, представлені у таблиці 3.2, доводять наявність вірогідного ($< 0,001$) зв'язку між варіантом ураження периферичних нервів при ДДПН та симетричністю неврологічної суб'єктивної симптоматики у хворих на ЦД 2 типу. Так, для хворих з аксональним типом ДДПН більш характерною є асиметричність суб'єктивних проявів патології. Імовірно, це пов'язано з локальністю процесів аксональної дегенерації, що уражаються окремі нервові волокна, на відміну від процесів демієлінізації, що у більшості випадків мають системний характер та, як результат, симетричність клінічної картини. У пацієнтів із змішаним варіантом ДДПН також домінувала симетричність клінічних проявів, але у відсотковому вимірі менша, ніж при демієлінізуючому типі, що, імовірно, пов'язано із наявністю аксонального компонента ураження нервів.

В цілому, при порівнянні частоти симетричності суб'єктивних скарг було визначено їх сукупне збільшення при формуванні аксонального варіанту ДДПН $<$ змішаного варіанту ДДПН $<$ демієлінізуючого варіанту ДДПН.

Біль – є частою скаргою всіх хворих на ДДПН при ЦД 2 типу. Серед досліджених пацієнтів больові відчуття були характерними у переважній більшості пацієнтів у незалежності від типу ДДПН. Локалізується біль у нижніх кінцівках й часто описувався скаргами на «простріли» та відчуття «печіння».

Інтенсивність больового синдрому у кінцівках у обстежених пацієнтів з ДДПН на тлі ЦД 2 типу оцінювалась з використанням шкали ВАШ. Отримані результати наведено у таблиці 3.3.

Результати оцінки інтенсивності больового синдрому за шкалою ВАШ у хворих з ДДПН в залежності від варіанту ураження периферичних нервів

	1 група (n = 37)	2 група (n = 29)	3 група (n = 30)
Верхні кінцівки	3,8 ± 0,8 см	1,4 ± 0,7 см	6,4 ± 1 см
Нижні кінцівки	5,4 ± 0,6 см	3,2 ± 0,8 см	8,1 ± 1,2 см

Було визначено, що найвища інтенсивність больового синдрому у нижніх кінцівках була характерна для пацієнтів зі змішаним типом ДДПН, а найнижча для представників 2 групи ($p < 0,05$). Також відмічено, що больовий синдром спостерігався й у дистальних відділах верхніх кінцівок, але за інтенсивністю був значно нижчий у порівнянні з аналогічним показником у нижніх кінцівках ($p < 0,05$).

Патофізіологічна основа больового синдрому у кожному з випадків була дослідження з використанням опитувальника PainDetect, згідно з яким, кількість балів > 18 говорить про нейропатичний характер болю. В іншому випадку констатувався ноцицептивний характер больового синдрому. Отримані результати, наведені на рисунку 3.2, свідчили, що у всіх групах пацієнтів із периферичною ПНП на тлі ЦД 2 типу у незалежності від патофізіологічного патерну ураження домінували ознаки больового синдрому нейропатичного характеру.

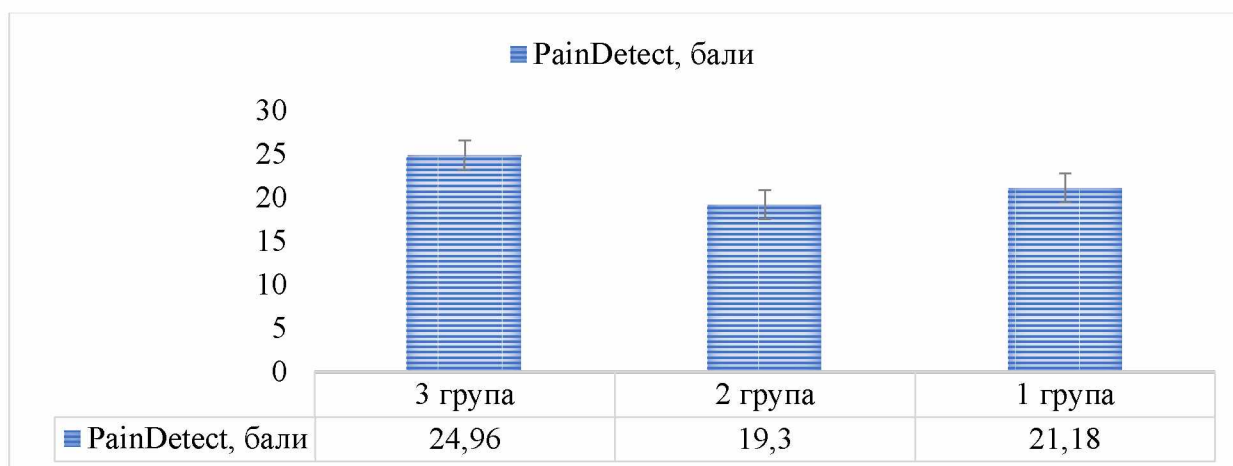


Рис. 3.2. Результати анкетування за опитувальником PainDetect серед представників різних груп.

Достовірності до рисунку 3.2. Результати анкетування за опитувальником PainDetect серед представників різних груп.

	p _{1та2}	p _{1та3}	p _{2та3}
PainDetect	0,535	0,54	0,261

Базуючись на даних, представлених вище, результати дослідження патофізіологічної основи больового синдрому за опитувальником PainDetect виявились співставними у всіх експериментальних групах. В цілому, при порівнянні оціночного балу за опитувальником PainDetect було прослідковано збільшення цього показника при формуванні демієлінізуючого варіанту ДДПН < аксонального варіанту ДДПН < змішаного варіанту ДДПН.

Особливість проявів невропатій у хворих з ДДПН на тлі ЦД 2 типу також було оцінено за допомогою опитувальника MNSI. Отримані результати наведено на діаграмі, що представлено на рисунку 3.3.

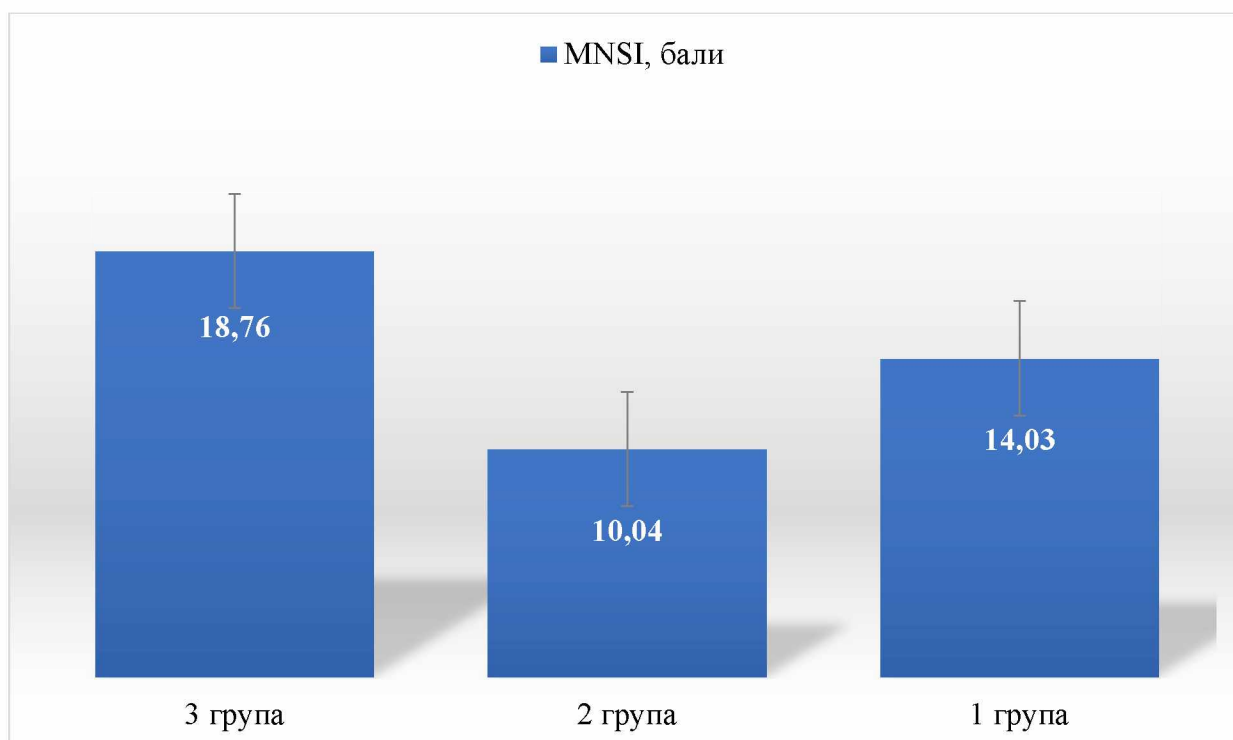


Рис. 3.3. Результати анкетування за опитувальником MNSI серед представників різних груп.

Достовірності до рисунку 3.3. Результати анкетування за опитувальником MNSI серед представників різних груп.

	$p_{1та2}$	$p_{1та3}$	$p_{2та3}$
MNSI	< 0,05	< 0,05	< 0,001

Таким чином, було виявлено, що найбільш виражена неврологічна симптоматика згідно результатами опитувальника MNSI характерна пацієнтам зі змішаним типом ураження периферичних нервів. Також зазначимо, що серед інших двох груп вищий бал за даним опитувальником був характерним саме для представників 1 групи, що підтверджувало домінацію процесів аксональної дегенерації у розвитку та вираженості клінічної неврологічної симптоматики у хворих на ЦД 2 типу.

Узагальнення суб'єктивної симптоматики було проведено за допомогою шкали TSS. На рисунку 3.4 наведено отримані у ході даного дослідження результати.

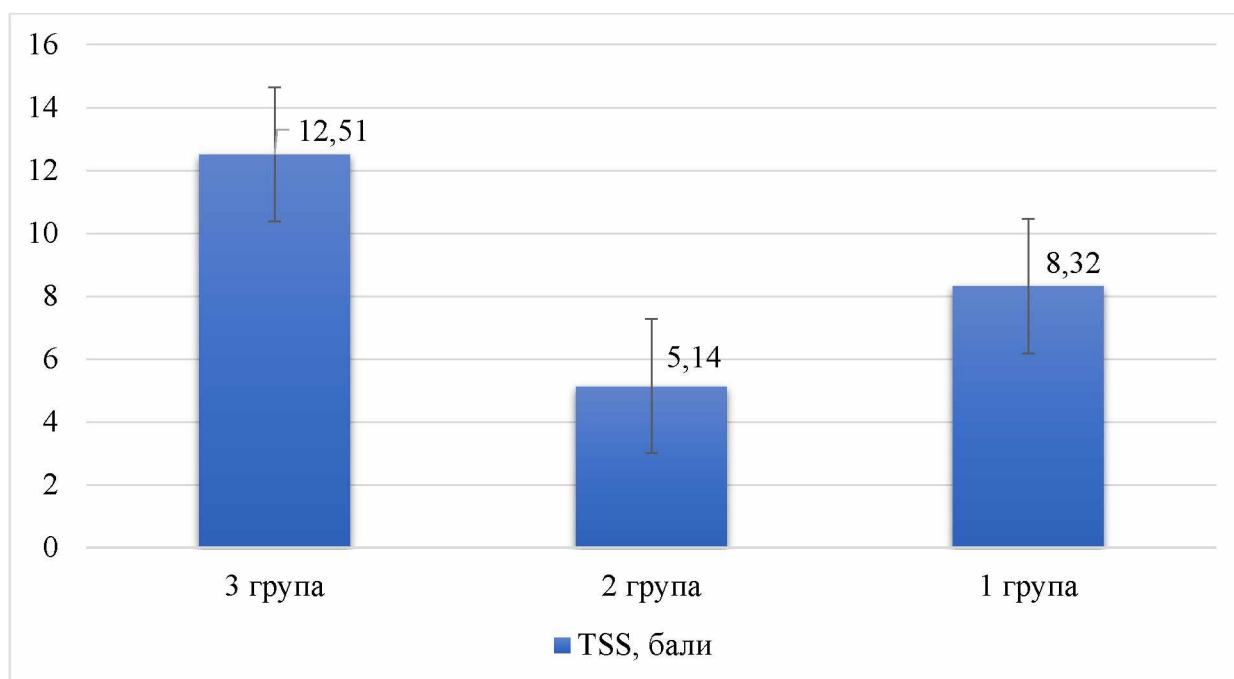


Рис. 3.4. Результати анкетування за опитувальником TSS серед представників різних груп.

Достовірності до рисунку 3.4. Результати анкетування за опитувальником TSS серед представників різних груп.

	p _{1та2}	p _{1та3}	p _{2та3}
TSS	< 0,05	< 0,05	< 0,001

Згідно з наведеними вище даними, у ході аналізу суб'єктивної симптоматики хворих за шкалою TSS було отримано аналогічний розподіл, що і при аналізі результатів за опитувальником MNSI та аналізі скарг, що додатково підтверджує як домінацію аксональної дегенерації у формуванні досліджуваної симптоматики, так і її синергізм з процесом демієлінізації у хворих зі змішаним типом ПНП, що призводить до найбільш виражених суб'єктивних змін саме у даної групи пацієнтів.

3.2. Особливості об'єктивних проявів дистальної діабетичної полінейропатії на тлі ЦД 2 типу залежно від провідного патофізіологічного патерну ураження периферичних нервів.

У ході дослідження об'єктивних порушень в дистальних відділах кінцівок у пацієнтів з ЦД 2 типу було проаналізовано вплив типу ДДПН на розлади з боку сухожильних рефлексів (біцепса та трицепса, карпорадіальний, колінний та ахіллів рефлeksi), м'язової сили та чутливості (больової, тактильної, температурної, вібраційної). Отримані у ході обстеження та статичного аналізу дані наведені у таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

Результати неврологічного дослідження хворих з ДДПН за різним варіантом на тлі ЦД 2 типу

Ознака	Ступінь зниження	1 група (n = 37)	2 група (n = 29)	3 група (n = 30)
Рефлекс біцепса	Нормальний рефлекс	35 (94,6%)	29 (100%)	27 (90%)
	Знижений рефлекс	2 (5,4%)	0 (0%)	3 (10%)

Рефлекс трицепса	Нормальний рефлекс	34 (91,9%)	29 (100%)	26 (86,7%)
	Знижений рефлекс	3 (8,1%)	0 (0%)	4 (13,3%)
Карпорадіальний рефлекс	Нормальний рефлекс	36 (97,3%)	29 (100%)	27 (90%)
	Знижений рефлекс	1 (2,7%)	0 (0%)	3 (10%)
Колінний рефлекс	Нормальний рефлекс	6 (16,2%)	4 (13,8%)	4 (13,3%)
	Знижений рефлекс	25 (67,6%)	19 (65,5%)	16 (53,3%)
	Відсутність рефлексу	6 (16,2%)	6 (20,7%)	10 (33,3%)
Ахілів рефлекс	Нормальний рефлекс	2 (5,4%)	-	-
	Знижений рефлекс	23 (62,2%)	6 (20,7%)	4 (13,3%)
	Відсутність рефлексу	12 (32,4%)	23 (79,3%)	26 (86,7%)
М'язова сила в кистях рук	Збережена	37 (100%)	26 (89,7%)	27 (90%)
	Знижена	0 (0%)	3 (10,3%)	3 (10%)
	Відсутня	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
М'язова сила в стопах	Збережена	32 (86,5%)	3 (10,3%)	5 (16,7%)
	Знижена	5 (13,5%)	22 (75,9%)	22 (73,3%)
	Відсутня	0 (0%)	4 (13,8%)	3 (10%)
Больова чутливість в кистях рук	Збережена	35 (94,6%)	28 (96,6%)	29 (96,7%)
	Гіпестезія	2 (5,4%)	1 (3,4%)	1 (3,3%)
	Анестезія	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Больова чутливість в стопах	Збережена	-	-	-
	Гіпестезія	29 (78,4%)	29 (100%)	16 (53,3%)
	Анестезія	8 (21,6%)	0 (0%)	14 (46,7%)

Тактильна чутливість в кистях рук	Збережена	37 (100%)	28 (96,6%)	29 (96,7%)
	Гіпестезія	-	1 (3,4%)	1 (3,3%)
	Анестезія	-	0 (0%)	0 (0%)
Тактильна чутливість в стопах	Збережена	30 (81,1%)	22 (75,9%)	16 (53,3%)
	Гіпестезія	7 (18,9%)	7 (24,1%)	13 (43,3%)
	Анестезія	0 (0%)	0 (0%)	1 (3,3%)
Температурна чутливість в кистях рук	Збережена	36 (97,3%)	29 (100%)	28 (93,3%)
	Гіпестезія	1 (2,7%)	0 (0%)	2 (6,7%)
	Анестезія	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Температурна чутливість в стопах	Збережена	24 (64,9%)	22 (75,9%)	17 (56,6%)
	Гіпестезія	13 (35,1%)	7 (24,1%)	12 (40%)
	Анестезія	-	-	1 (3,1%)
Вібраційна чутливість в кистях рук	Збережена	36 (97,3%)	26 (89,7%)	28 (93,3%)
	Гіпестезія	1 (2,7%)	3 (10,3%)	2 (6,7%)
	Анестезія	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Вібраційна чутливість в стопах	Збережена	35 (94,6%)	5 (17,2%)	3 (10%)
	Гіпестезія	2 (5,4%)	22 (75,9%)	20 (66,7%)
	Анестезія	-	2 (6,9%)	7 (23,3%)
Порушення ходи	Не порушена	27 (73%)	2 (6,9%)	8 (26,7%)
	Порушена	10 (27%)	27 (93,1%)	22 (73,3%)

Представлені у таблиці дані ілюструють, що об'єктивні неврологічні порушення, як і суб'єктивна симптоматика, у хворих на ЦД 2 типу більш вираженими є в нижніх кінцівках, що співпадає з даними літератури [53, 54, 55, 129, 130]. У ході проведеного дослідження у жодній групі не було виявлено жодного неврологічного порушення з боку верхніх кінцівок, що зустрічалось би щонайменше у 15% хворих. Також, у ході статистичного аналізу не було виявлено достовірного впливу типу ураження периферичних нервів на розвиток

об'єктивної неврологічної симптоматики у верхніх кінцівках у хворих на ЦД 2 типу, усі $p > 0,05$.

Згідно з даними, отриманими при дослідженні, моторні порушення у вигляді зниження/відсутності колінного та ахілового рефлексів частіше реєструвалися в групах пацієнтів з демієлінізуючим та змішаним типами ДДПН, що відображувало роль демієлінізуючого компоненту при ушкодженні мієлінізованих волокон. За результатами статистичної обробки отриманих даних було констатовано достовірний вплив домінуючого механізму ураження периферичних нервів на порушення колінного та ахілів рефлексів, $\chi^2 = 67.857$ та $\chi^2 = 86.241$ відповідно, обидва $p < 0,01$. Так, зниження м'язової сили в стопах було зафіксовано здебільшого у представників 2-ї та 3-ї груп. У той же час, у 13,8% пацієнтів з ураженням периферичних нервів за демієлінізуючим механізмом та 10% представників 3-ї групи виявлено плегію у стопах. Враховуючи отримані у ході дослідження данні встановлено наявність достовірного причинного-наслідкового зв'язку між типом ДДПН на зниження м'язової сили нижніх кінцівок, $\chi^2 = 50.447$, $p < 0,001$.

Зниження поверхневої чутливості на нижніх кінцівках більш вираженим у пацієнтів з аксональним та змішаним типом ДДПН. Це може говорити про вплив аксонального пошкодження на формування розладів поверхневої чутливості внаслідок пошкодження тонких А-дельта волокон. Також зазначимо, що достовірний вплив типу ДДПН на порушення поверхневої чутливості було виявлено тільки при дослідженні больової та тактильної видів, $\chi^2 = 50.447$, $p < 0,001$ та $\chi^2 = 14.431$, $p < 0,01$ відповідно.

Серед різних видів глибокої чутливості на нижніх кінцівках у ході даного дослідження було оцінено вібраційну чутливість. Згідно з отриманими результатами, було констатовано її зниження у більшості представників 2-ї та 3-ї груп, а також виявлено відсутність вібраційної чутливості на нижніх кінцівках у 6,9% пацієнтів з демієлінізуючим механізмом ураження периферичних нервів та у 23,3 % хворих зі змішаним типом ураження периферичних нервів, що, свідчило про роль демієлінізації у пошкодженні мієлінізованих чутливих волокон.

За результатами статистичного аналізу було виявлено достовірний причинно-наслідковий зв'язок впливу типу ДДПН на порушення глибокої чутливості на нижніх кінцівках у хворих з ДДПН на тлі ЦД 2 типу, $\chi^2 = 49.66$, $p < 0,001$.

Також усім хворим було оцінено порушення ходи. Дане порушення також було більш притаманним пацієнтам 2-ї та 3-ї груп, у зв'язку з чим було зроблено висновок, що здебільшого воно є результатом м'язової слабкості та розладів глибокої чутливості в дистальних відділах нижніх кінцівок. Також доведено причинно-наслідковий зв'язок формування даного розладу з домінуючим типом ДДПН, $\chi^2 = 32.564$, $p < 0,001$.

З метою оцінки розподілу об'єктивної симптоматики у нижніх кінцівках у групах хворих з ДДПН за різним патогенетичним типом було побудовано діаграми, представлені на рисунках 3.5 та 3.6.

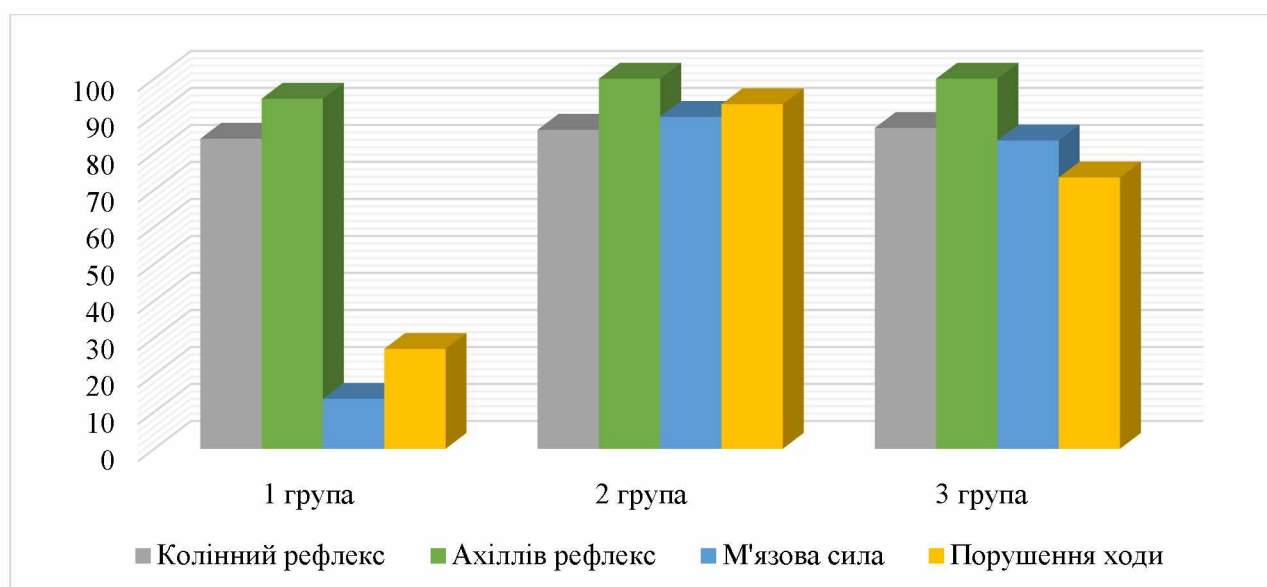


Рис. 3.5. Відсотковий розподіл порушення сухожилкових рефлексів та зниження м'язової сили у нижніх кінцівках у групах пацієнтів з периферичною ПНП за різним типом.

Базуючись на даних, представлених на вищенаведеній діаграмі було зроблено висновок, що моторні порушення були більш характерними для ДДПН демієлінізуючого та змішаного типів у порівнянні з аксональним типом ДДПН, що було пов'язано з морфологічною будовою відповідних нервових волокон та демієлінізуючим варіантом їх пошкодження. В цілому, було прослідковано

збільшення відсотку розвитку моторних порушень при формуванні аксонального варіанту ДДПН < демієлінізуючого варіанту ДДПН < змішаного варіанту ДДПН.

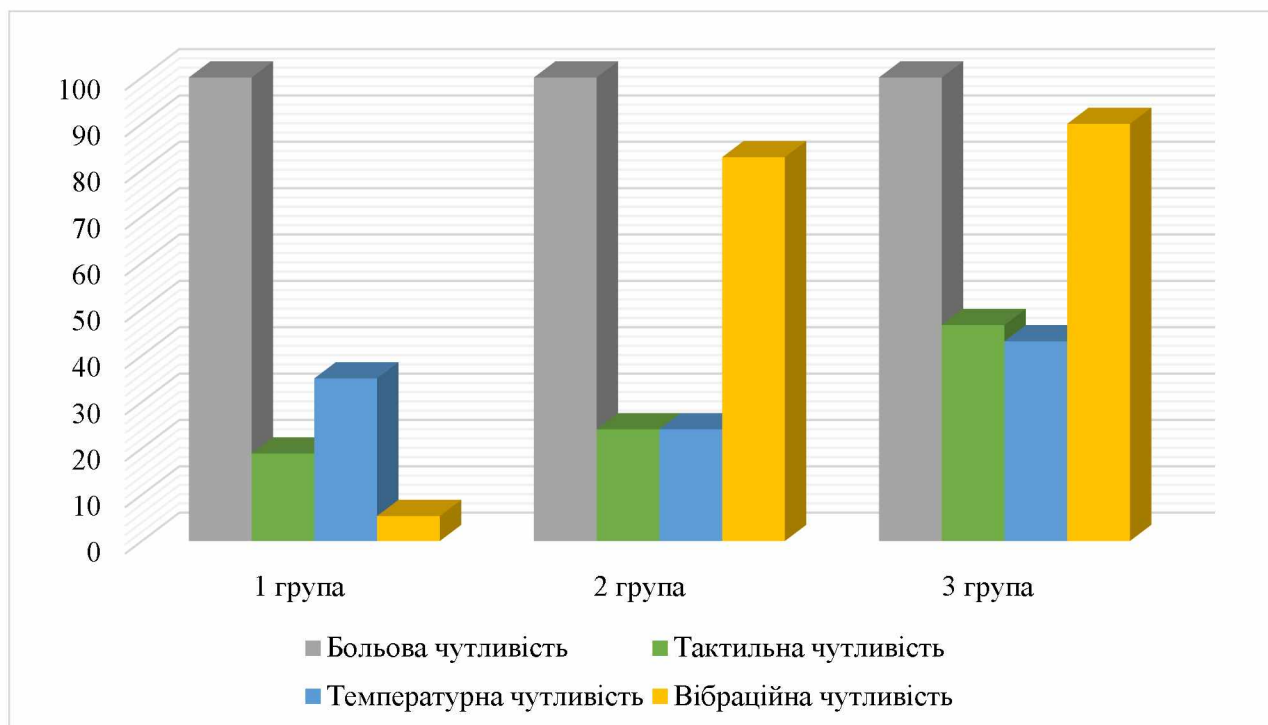


Рис. 3.6. Відсотковий розподіл порушення поверхневої та вібраційної чутливості у нижніх кінцівках у групах пацієнтів з ДДПН за різним типом.

Узагальнюючи отримані дані, було визначено, що ураження поверхневих видів чутливості були більш виражені у пацієнтів 1-ї та 3-ї груп. В той же час, порушення глибокої (вібраційної) чутливості є більш притаманним для пацієнтів з демієлінізуючим типом ДДПН на тлі ЦД 2 типу, ніж порушення поверхневої чутливості. Серед пацієнтів зі змішаним типом ДДПН визначався значний відсоток хворих з порушеннями всіх досліджених видів чутливості, однак, для даної групи виявились найбільш характерними розлади больової та вібраційної видів чутливості.

Наступним етапом було проаналізовано симетричність об'єктивної неврологічної симптоматики. Результати даного аналізу представлено у таблиці 3.5.

Таблиця 3.5

Достовірність симетричності об'єктивної симптоматики у пацієнтів з різним типом ДДПН згідно критерію χ^2 Пірсона для довільних таблиць

Ознака	Симетричність	1 група (n = 37)	2 група (n = 29)	3 група (n = 30)	p*
Рефлекс біцепса	D=S	2 (100%)	0 (0%)	3 (100%)	–
	D≠S	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Рефлекс трицепса	D=S	3 (100%)	0 (0%)	3 (75%)	–
	D≠S	0 (0%)	0 (0%)	1 (25%)	
Карпорадіальний рефлекс	D=S	1 (100%)	0 (0%)	3 (100%)	–
	D≠S	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Колінний рефлекс	D=S	11 (35%)	24 (96%)	20 (77%)	< 0,001
	D≠S	20 (65%)	1 (4%)	6 (23%)	
Ахілів рефлекс	D=S	9 (36%)	24 (82,8%)	19 (86%)	< 0,001
	D≠S	16 (64%)	5 (17,2%)	3 (14%)	
М'язова сила в кистях рук	D=S	-	3 (100%)	3 (100%)	–
	D≠S	-	-	-	
М'язова сила в стопах	D=S	2 (40%)	23 (88%)	20 (80%)	< 0,05
	D≠S	3 (60%)	3 (12%)	5 (20%)	
Больова чутливість в кистях рук	D=S	1 (50%)	1 (100%)	1 (100%)	> 0,05
	D≠S	1 (50%)	-	-	

Больова чутливість на стопах	D=S	32 (86,5%)	26 (89,7%)	27 (90%)	< 0,05
	D≠S	5 (13,5%)	3 (10,3%)	3 (10%)	
Тактильна чутливість в кистях рук	D=S	-	1(100%)	1 (100%)	> 0,05
	D≠S	-	0 (0%)	0 (0%)	
Тактильна чутливість на стопах	D=S	1 (14%)	7 (100%)	10 (71%)	< 0,05
	D≠S	6 (86%)	-	4 (29%)	
Температурна чутливість в кистях рук	D=S	0 (0%)	-	2 (100%)	-
	D≠S	1 (100%)	-	-	
Температурна чутливість на стопах	D=S	4 (30,8%)	7 (100%)	12 (92,3%)	< 0,05
	D≠S	9 (69,2%)	-	1 (7,7%)	
Вібраційна чутливість в кистях рук	D=S	1 (100%)	3(100%)	13 (100%)	-
	D≠S	-	-	-	
Вібраційна чутливість на стопах	D=S	-	22 (92%)	23 (85,2%)	< 0,005
	D≠S	2 (100%)	2 (8%)	4 (14,8%)	

Примітка: % розраховувався відповідно до кількості пацієнтів із відповідними порушеннями в кожній групі

Узагальнюючи отримані дані, можна зробити висновок, що об'єктивній неврологічній симптоматиці ДДПН із аксональним типом пошкодження

периферичних нервів притаманна асиметричність. В той час, як для демієлінізуючого та змішаного типів ДДПН характерний симетричний розвиток моторних та сенсорних порушень. Достовірного впливу типу ДДПН на симетричність об'єктивної симптоматики на верхніх кінцівках виявлено не було.

З метою узагальнення об'єктивної неврологічної симптоматики було використано опитувальник NIS-LL. Отримані результати наведено на діаграмі, представлений на рисунку 3.6.

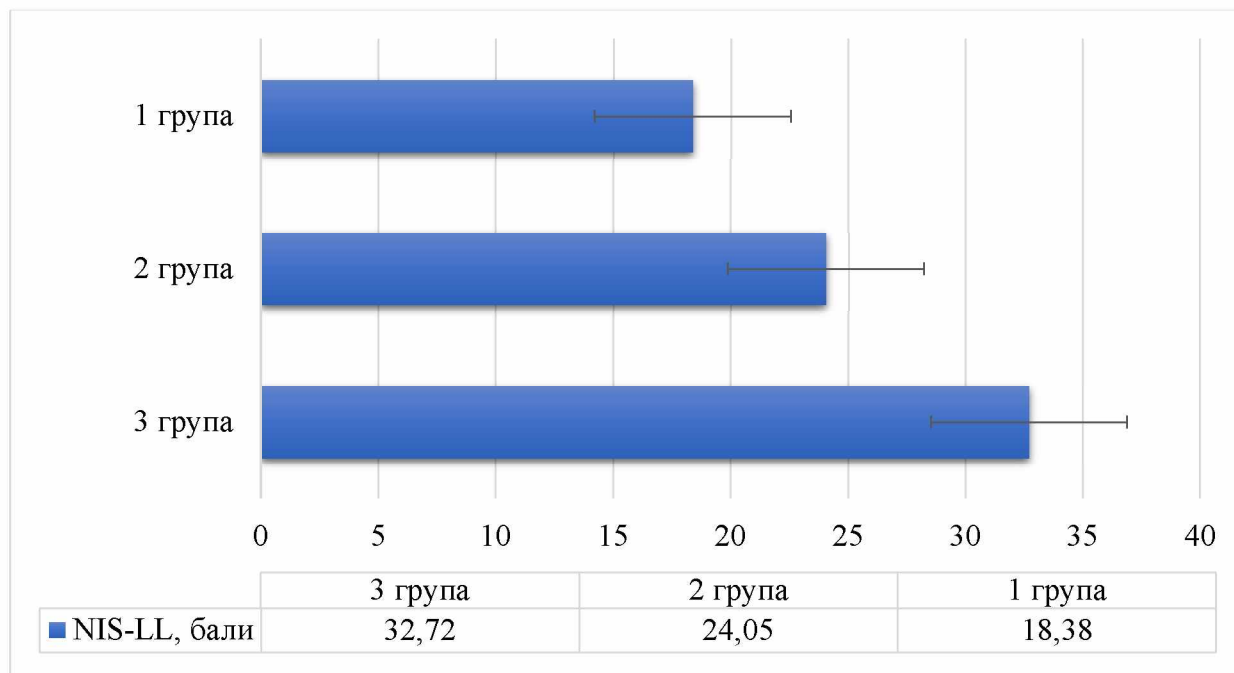


Рис. 3.6. Результати анкетування за опитувальником NIS-LL серед представників різних груп.

Достовірності до рисунку 3.6. Результати анкетування за опитувальником NIS-LL серед представників різних груп.

	$p_{1та2}$	$p_{1та3}$	$p_{2та3}$
NIS-LL	< 0,05	< 0,05	< 0,001

Базуючись на вищенаведених даних, було зроблено висновок, що найбільш виражена неврологічна об'єктивна симптоматика характерна для пацієнтів зі змішаною ДДПН, що говорить про синергічним вплив процесів аксональної дегенерації та демієлінізації на розвиток зазначених порушень. Враховуючи вищий бал за опитувальником серед представників 2-ї групи можна

зробити припущення, про домінуючий вплив демієлінізуючого процесу у порівнянні з аксональним пошкодженням у розвитку частоти та вираженості об'єктивної неврологічної симптоматики у пацієнтів з ДДПН на тлі ЦД 2 типу.

Резюме. Формування різних типів ДДПН на тлі ЦД 2 типу характеризується певними закономірностями розвитку суб'єктивної та об'єктивної неврологічної симптоматики. Аксональному типу ДДПН у порівнянні з демієлінізуючим типом притаманні більш виражена суб'єктивна симптоматика із домінуванням відчуттів оніміння та пекучості; вищий бал за шкалою TSS; більша частота та вираженість порушення поверхневих видів чутливості; асиметричний характер розвитку суб'єктивної та об'єктивної симптоматики. Для демієлінізуючого типу ДДПН характерні домінування відчуттів оніміння та парестезій; нижча інтенсивність больового синдрому; більша частота та вираженість моторних розладів та порушення глибокої (вібраційної) чутливості; вищий бал за шкалою NIS-LL; симетричність суб'єктивної та об'єктивної симптоматики. Формування змішаного варіанту ДДПН супроводжується збільшенням частоти наявності всіх суб'єктивних скарг, окрім відчуття мерзлякуватості, частота якої була меншою у порівнянні з аналогічним показником в інших групах, та об'єктивних синдромів; найбільшою інтенсивністю больового синдрому; домінуванням порушень моторних функцій, больової та вібраційної чутливості; симетричністю неврологічної симптоматики.

У ході дослідження встановлено наявність достовірного причинного-наслідкового зв'язку між типом ДДПН та частотою суб'єктивної симптоматики (мерзлякуватість, оніміння, парестезії, простріли та пекучість), зниженням колінного й ахілового рефлексів, зниженням м'язової сили, зниженням больової, тактильної та вібраційної чутливості та порушенням ходи ($p < 0,001$).

Основні положення та результати цього розділу висвітлені в таких публікаціях і виступах:

1. Sushetska D. Diagnostic features of polyneuropathy in patient with 2 type diabetes mellitus. 20th International Medical Doctoral Conference 2023. Hradec Kralove, Czech Republic. с. 93-94.
2. Сушецька Д.А., ТОВАЖНЯНЬСЬКА О.Л. Клініко-неврологічні особливості пацієнтів з різним варіантом периферичної полінейропатії на тлі цукрового діабету 2 типу. ScienceRise: Medical Science. – 2024; 4(61):11-19; doi: 10.15587/2519-4798.2024.324683.
3. Сушецька Д.А. Особливості клінічного перебігу різних типів периферичної полінейропатії при цукровому діабеті 2 типу//Медицина третього тисячоліття: фестиваль молодіжної науки, Харків. Харків: ХНМУ, 2025. с.242-244.

РОЗДІЛ 4

НЕЙРОФІЗІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ ДІАБЕТИЧНОЇ ДИСТАЛЬНОЇ ПОЛІНЕЙРОПАТІЇ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

Діабетична дистальна полінейропатія у пацієнтів з ЦД 2 типу є гетеронним патологічним станом, варіанти якого розрізняються як за клінічною симптоматикою, так й за нейрофізіологічними показниками ураження периферичних периферичних нервів. Хоча діагностика ДДПН при ЦД в першу чергу ґрунтується на підставі клінічних даних, в багатьох випадках вона розпочинається безсимптомно і може бути єдиним проявом ЦД 2 типу. У багатьох пацієнтів початок ДДПН є безсимптомним і неврологічні порушення виявляються випадково під час скринінгового обстеження або в момент виявлення ускладнень. Тому методом, який дозволяє визначити ураження периферичних нервів при ЦД 2 типу ще на безсимптомній стадії, є електронейроміографічне обстеження. В подальшому ЕНМГ є методом, який не тільки підтверджує пошкодження нервів, алей визначає нейрофізіологічні особливості різних варіантів ДДПН, прогноз перебігу ускладнення та ознак його прогресування [73, 74, 75, 94, 95].

Проведене ЕНМГ-обстеження 96 пацієнтам з ДДПН та ЦД 2 типу стало базисом для розділення хворих на групи в залежності від патофізіологічного типу ураження периферичних нервів та дозволило визначити основні характеристики ураження периферичних нервів залежно від варіанту їх пошкодження. Були досліджені периферичні нерви як на нижніх, так й на верхніх кінцівках. Результати ЕНМГ представлені у таблиці 4.1.

Таблиця 4.1.

Результати ЕНМГ дослідження пацієнтів з різним типом ДДПН на тлі ЦД 2 типу

		1 група (n = 37)	2 група (n = 29)	3 група (n = 30)	КГ (n = 30)
Амплітуда м'язових відповідей	Малогомілковий нерв у дистальній точці	1,72 ± 0,15 мВ	1,81 ± 0,12 мВ	0,89 ± 0,14 мВ	2,72 ± 0,37 мВ

	Малогомілковий нерв у проксимальній точці	1,53 ± 0,7 мВ	1,31 ± 0,13 мВ	0,51 ± 0,12 мВ	2,58 ± 0,42 мВ
Дистальна латентність		4,62 ± 0,34 мс	5,5 ± 0,31 мс	6,2 ± 0,32 мс	2,43 ± 0,7 мс
Швидкість проведення імпульсу на сегменті передплюсни		38,3 ± 2,9 м/с	35,3 ± 2,9 м/с	34,1 ± 2,4 м/с	49,7 ± 5,5 м/с
F хвиля малогомілкового нерву		55,8 ± 6,2 мс, блок F хвиль > 50%	63,1 ± 3,2 мс, блок F хвиль > 70%	68,1 ± 5,2 мс, блок F хвиль > 75%	47,4 ± 4,6 мс
Амплітуда м'язових відповідей	Стегновий нерв на рівні пахової складки	3,8 ± 0,4 мВ	3,1 ± 0,4 мВ	3,1 ± 0,4 мВ	4,7 ± 0,5 мВ
Дистальна латентність		4,89 ± 0,42 мс	6,8 ± 0,1 мс	7,4 ± 0,2 мс	2,6 ± 0,3 мс
Амплітуда м'язових відповідей	Ліктювий нерв у дистальній точці	4,57 ± 0,62 мВ	4,22 ± 0,59 мВ	3,13 ± 0,34 мВ	6,21 ± 0,78 мВ
	Ліктювий нерв у проксимальній точці	4,61 ± 0,68 мВ	3,51 ± 0,4 мВ	3,07 ± 0,35 мВ	5,8 ± 0,7 мВ
Дистальна латентність		4,04 ± 0,34 мс	5,42 ± 0,38 мс	6,25 ± 0,42 мс	2,4 ± 0,6 мс
Швидкість проведення імпульсу на сегменті зап'ястя		44,3 ± 4,7 м/с	40,3 ± 3,5 м/с	38,6 ± 2,5 м/с	56,9 ± 6,1 м/с
F хвиля ліктювого нерву		34,97 ± 2,43 мс, блок F хвиль > 40%	40,1 ± 3,11 мс, блок F хвиль > 50%	43,12 ± 3,28 мс, блок F хвиль > 60%	25,7 ± 4,4 мс
Амплітуда м'язових відповідей	М'язово-шкірний нерв на рівні точки Ерба	5,25 ± 0,51 мВ	4,32 ± 0,48 мВ	3,41 ± 0,6 мВ	6,3 ± 0,6 мВ
Дистальна латентність		5,39 ± 0,43 мс	6,74 ± 0,4 мс	7,18 ± 0,39 мс	3,4 ± 0,5 мс
Амплітуда сенсорних відповідей	Литковий нерв	1,77 ± 0,3 мкВ	2,98 ± 0,2 мкВ	0,82 ± 0,3 мкВ	5,67 ± 0,6 мкВ
Швидкість проведення імпульсу литкового нерву		39,31 ± 0,88 м/с	34,4 ± 1,13 м/с	29,4 ± 1,27 м/с	51,17 ± 3,72 м/с
Амплітуда сенсорних відповідей	Променевий нерв	7,38 ± 0,5 мкВ	5,24 ± 0,4 мкВ	3,91 ± 0,5 мкВ	9,22 ± 1,1 мкВ

Швидкість проведення імпульсу променевого нерву	45,13 ± 1,72 м/с	38,2 ± 1,33 м/с	33,75 ± 0,95 м/с	58,74 ± 5,92 м/с
---	------------------	-----------------	------------------	------------------

При ЕНМГ верхніх кінцівок було досліджено особливості проведення нервового імпульсу по ліктьовому, м'язово-шкірному та променевому нервах. Першим етапом було проведено аналіз достовірності відмінностей амплітуди м'язових відповідей, результати якого представлено на рисунку 4.1.

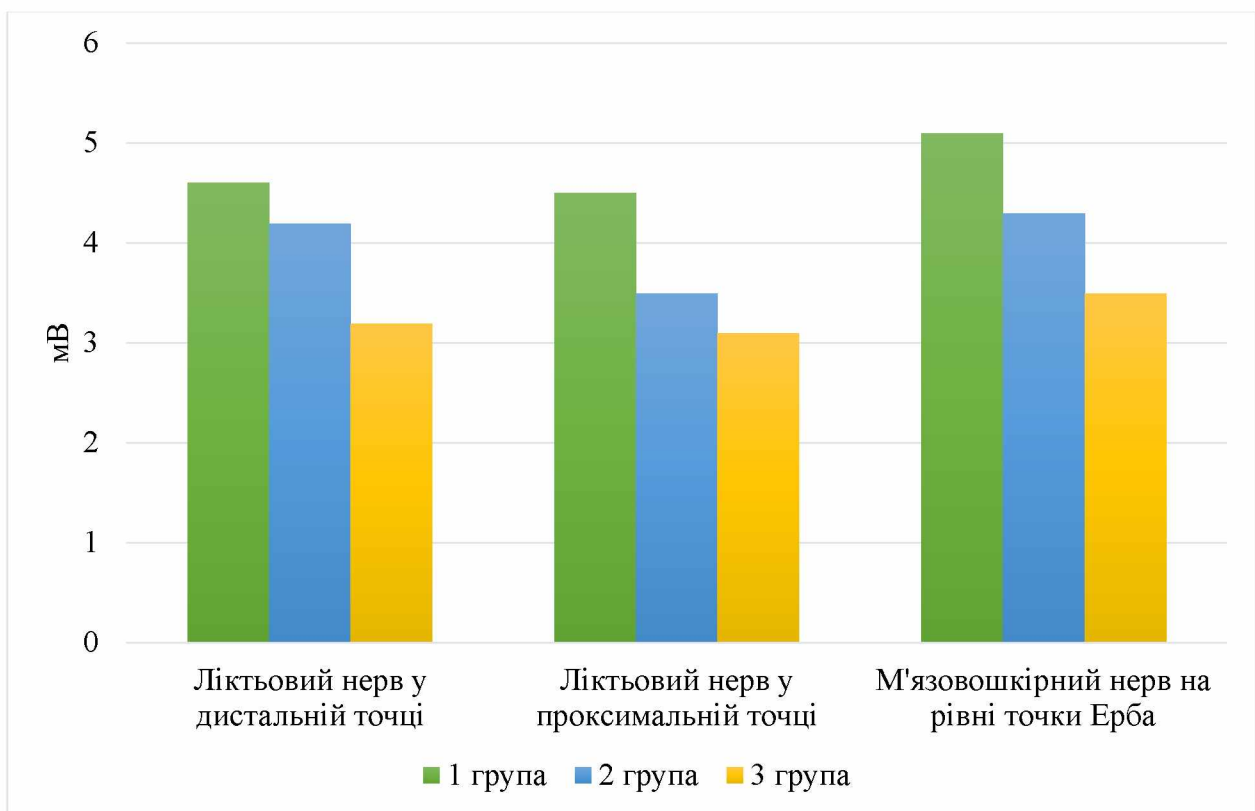


Рис. 4.1. Амплітуда м'язових відповідей при стимуляції ліктьового та м'язово-шкірного нервів

Достовірності до рисунку 4.1. Амплітуда м'язових відповідей при стимуляції ліктьового та м'язово-шкірного нервів

	p _{1та2}	p _{1та3}	p _{2та3}
Ліктьовий нерв у дистальній точці	0.562	<0.05	0.263
Ліктьовий нерв у проксимальній точці	0.283	<0.05	0.355
М'язово-шкірний нерв на рівні точки Ерба	0.249	<0.05	0.247

Таким чином, було виявлено, що амплітуда м'язових відповідей при стимуляції ліктьового нерву при її вимірюванні у дистальній та проксимальній точках у групі пацієнтів зі змішаним типом ураження периферичних нервів ($3,13 \pm 0,34$ мВ та $3,07 \pm 0,35$ мВ, відповідно) були нижче ніж у хворих з аксональним типом ПНП ($4,57 \pm 0,62$ мВ та $4,61 \pm 0,68$ мВ відповідно), обидва $p < 0.05$. Амплітуда м'язових відповідей при стимуляції м'язово-шкірного нерву на рівні точки Ерба також достовірно відрізнялись тільки при порівнянні показників представників 1 та 2 груп – $5,25 \pm 0,51$ мВ та $3,41 \pm 0,6$ мВ відповідно, $p < 0.05$.

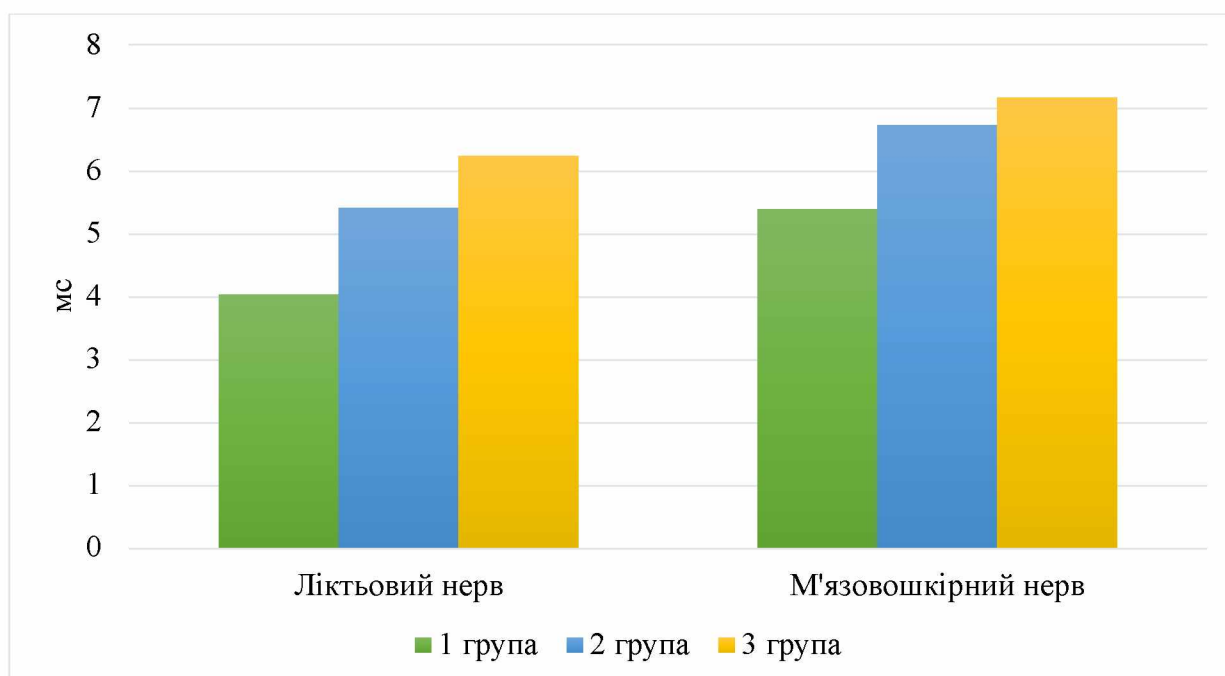


Рис. 4.2. Дистальна латентність при стимуляції ліктьового та м'язово-шкірного нервів

Достовірності до рисунку 4.2. Дистальна латентність при стимуляції ліктьового та м'язово-шкірного нервів

	$p_{1та2}$	$p_{1та3}$	$p_{2та3}$
Ліктьовий нерв	<0.01	<0.001	0.148
М'язово-шкірний нерв	<0.05	<0.005	0.434

Базуючись на даних, представлених на рисунку 4.2, було зроблено висновок, що дистальна латентність при стимуляції ліктьового та м'язово-шкірного нервів була вищою у групах, які характеризуються наявністю демієлінізуючого процесу у їх патогенезі (2 група – $5,42 \pm 0,38$ мс та $6,25 \pm 0,42$ мс відповідно, 3 група – $6,74 \pm 0,4$ мс та $7,18 \pm 0,39$ мс відповідно), при порівнянні з даними показниками у представників 1 групи ($4,04 \pm 0,34$ мс та $5,39 \pm 0,43$ мс відповідно), $p < 0.01$ та $p < 0.001$ відповідно для ліктьового нерву, $p < 0.05$ та $p < 0.005$ відповідно для м'язово-шкірного нерву.

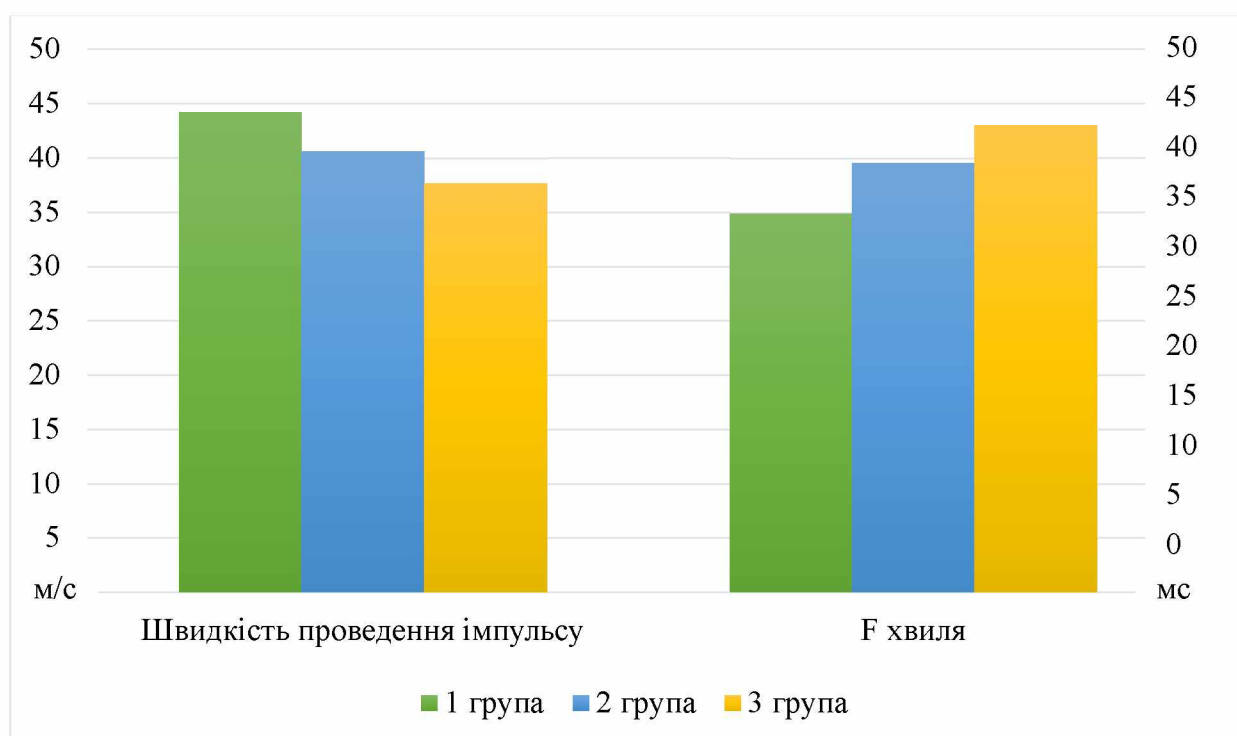


Рис. 4.3. Швидкість проведення імпульсу та тривалість F хвилі при стимуляції ліктьового нерву

Достовірності до рисунку 4.3. Швидкість проведення імпульсу та тривалість F хвилі при стимуляції ліктьового нерву

	$p_{1та2}$	$p_{1та3}$	$p_{2та3}$
Швидкість проведення імпульсу	0.545	0.235	0.51
F хвиля	0.254	<0.05	0.454

У ході подальшого дослідження електрофізіологічних особливостей ліктьового нерву на тлі ДДПН за різним патофізіологічним механізмом не було виявлено достовірних відмінностей показнику швидкості проведення нервового імпульсу. Аналіз тривалості F хвилі проілюстрував, що у групі пацієнтів зі змішаним типом ДДПН вона була більшою ніж у представників 1 групи – $43,12 \pm 3,28$ мс та $34,97 \pm 2,43$ мс відповідно, $p < 0.05$.

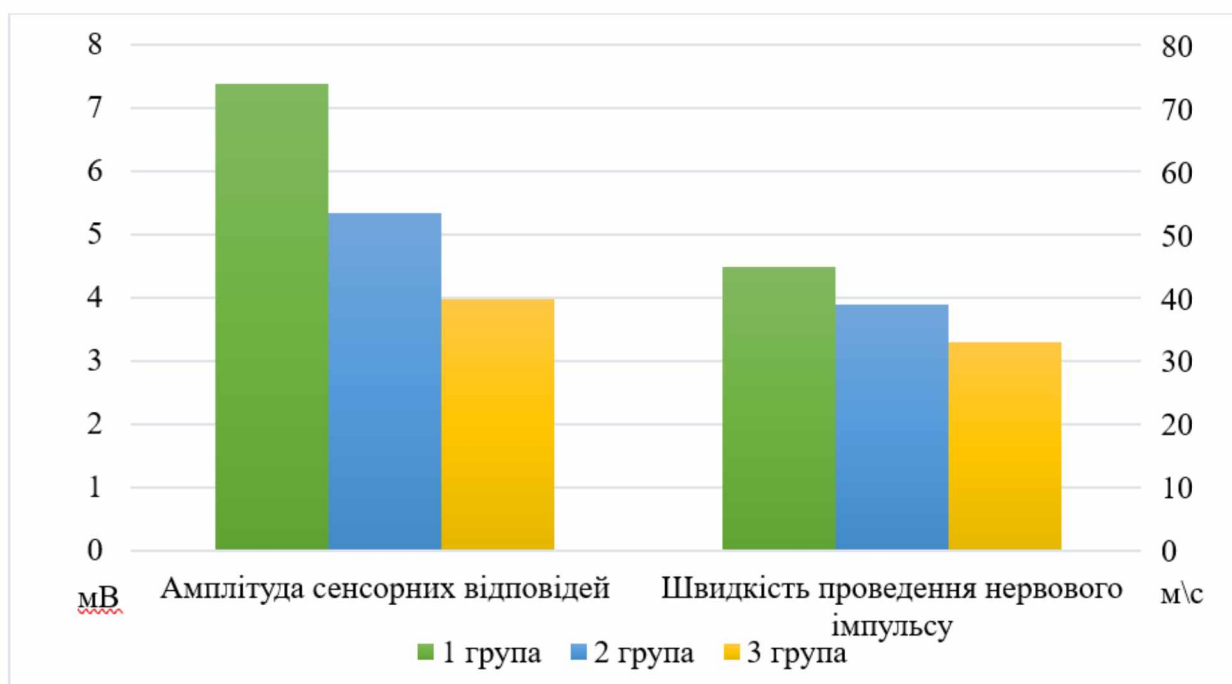


Рис. 4.4. Амплітуда сенсорних відповідей та швидкість проведення нервового імпульсу при стимуляції променевого нерву

Достовірності до рисунку 4.4. Амплітуда сенсорних відповідей та швидкість проведення нервового імпульсу при стимуляції променевого нерву

	$p_{1та2}$	$p_{1та3}$	$p_{2та3}$
Амплітуда сенсорних відповідей	<0.01	<0.001	<0.05
Швидкість проведення нервового імпульсу	<0.01	<0.001	<0.001

При стимуляції сенсорного променевого нерву було виявлено, що обидва досліджувані показники, а саме амплітуда відповідей та швидкість проведення нервового імпульсу виявились найнижчими у представників 3 групи ($3,97 \pm 0,45$ мкВ та $33,75 \pm 0,95$ м/с відповідно) при порівнянні з пацієнтами 1 групи (обидва $p < 0.001$) та 2 групи ($p < 0.05$ для амплітуди сенсорних відповідей та $p < 0.001$ для швидкості проведення нервового імпульсу). Також потрібно зазначити, що у

хворих з аксіальним типом ДДПН було зафіксовано вищі значення даних параметрів ($7,38 \pm 0,52$ мкВ та $45,13 \pm 1,72$ м/с відповідно) при порівнянні з представниками з демієлінізуючим типом ПНП, $p < 0.01$.

Таким чином, ЕНМГ-дослідження визначило наявність змін основних показників в периферичних нервах верхніх кінцівок, навіть при наявності досить «скудної» клінічної симптоматики. Це підтверджує важливість ЕНМГ для діагностики ураження периферичних нервів на безсимптомній стадії ДДПН. Найбільші зміни були виявлені у пацієнтів із змішаним типом ДДПН у вигляді зниження амплітуди м'язових відповідей при стимуляції ліктьового нерву, амплітуди відповідей та швидкості проведення нервового імпульсу по проміневому нерву та збільшення дистальної латентності при стимуляції ліктьового та м'язово-шкірного нервів; при демієлінізуючому варіанті – збільшення дистальної латентності та зниження швидкості проведення нервового імпульсу при стимуляції ліктьового та м'язово-шкірного нервів ($p < 0.01$).

Для дослідження стану нервової провідності периферичних нервів нижніх кінцівок було обрано стегновий, малогомілковий та литковий нерви.

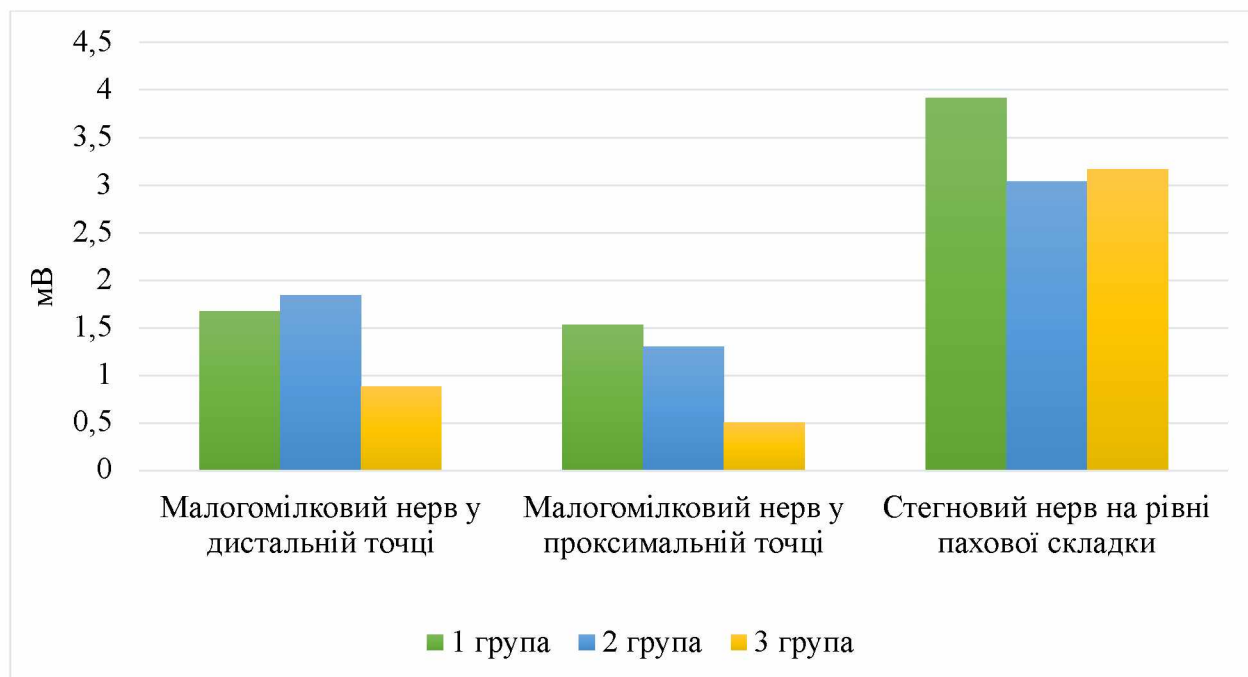


Рис. 4.5. Амплітуда м'язових відповідей при стимуляції малогомілкового та стегового нервів

Достовірності до рисунку 4.5. Амплітуда м'язових відповідей при стимуляції малогомілкового та стегнового нервів

	p _{1та2}	p _{1та3}	p _{2та3}
Малогомілковий нерв у дистальній точці	0.522	<0.005	<0.001
Малогомілковий нерв у проксимальній точці	0.754	0.163	<0.001
Стегновий нерв на рівні пахової складки	0.181	0.288	0.848

Як проілюстровано на рисунку 4.5, у ході дослідження результатів ЕНМГ нижніх кінцівок було виявлено, що найнижча амплітуда м'язових відповідей малогомілкового нерву була зафіксована у представників 3 групи – $0,89 \pm 0,14$ мВ, $p < 0.001$. Також встановлено, що даний показник у проксимальній точці серед пацієнтів з демієлінізуючим типом периферичної ПНП був вищим, ніж у хворих зі змішаним типом ураження – $1,31 \pm 0,13$ мВ та $0,51 \pm 0,12$ мВ відповідно, $p < 0.001$. Достовірних відмінностей рівнів амплітуди м'язових відповідей при стимуляції стегнового нерву між групами виявлено не було, усі $p > 0.05$. Отже, при стимуляції малогомілкового та стегнового нервів визначено поступове зниження амплітуди м'язових відповідей в дистальній точці малогомілкового нерву при формуванні демієлінізуючого варіанту ДДПН < аксонального варіанту ДДПН < змішаного варіанту ДДПН, більш виражене у пацієнтів 1-ї та 3-ї груп із аксональним компонентом.

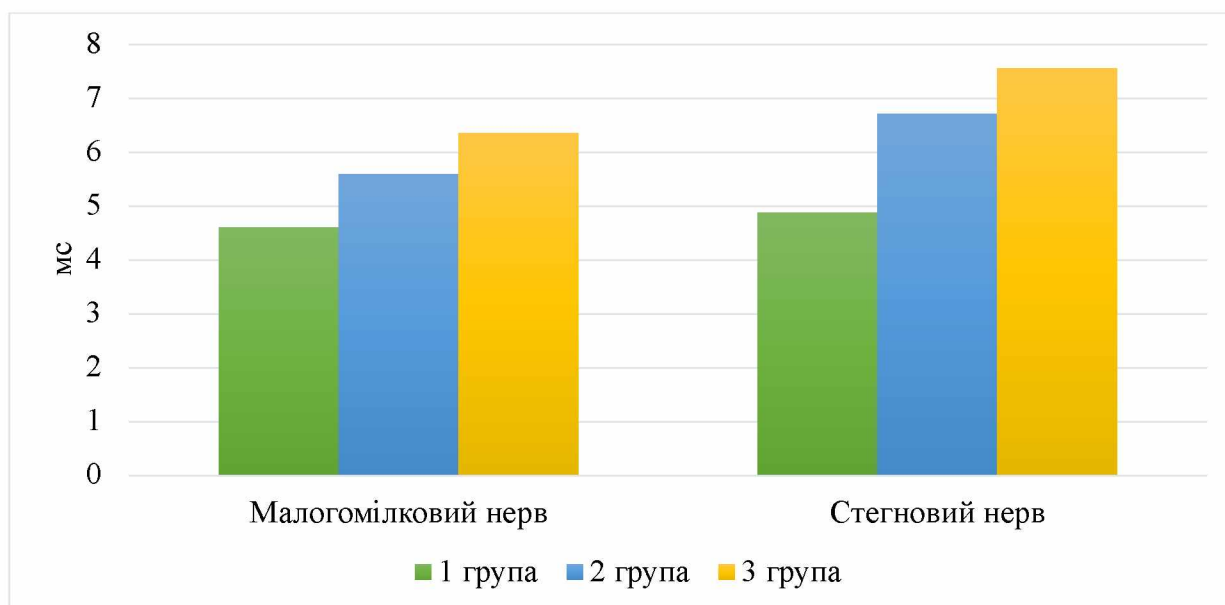


Рисунок 4.6. Дистальна латентність при стимуляції малогомілкового та стегнового нервів

Достовірності до рисунку 4.6. Дистальна латентність при стимуляції
малогомілкового та стегнового нервів

	$p_{1та2}$	$p_{1та3}$	$p_{2та3}$
Малогомілковий нерв	<0.05	<0.001	0.127
Стегновий нерв	<0.001	<0.001	0.395

Базуючись на даних, представлених на рисунку 4.2.2. було констатовано, що найнижчі значення дистальної латентності при стимуляції малогомілкового та стегнового нервів характерні для пацієнтів з аксональним типом ураження периферичних нервів – $4,62 \pm 0,34$ мс та $4,89 \pm 0,42$ мс відповідно, усі $p < 0.001$, окрім значення для малогомілкового нерву $p_{1та2} < 0.05$. В цілому, відмічене збільшення показника дистальної латентності при стимуляції малогомілкового та стегнового нервів при формуванні аксонального варіанту ДДПН < демієлінізуючого варіанту ДДПН < змішаного варіанту ДДПН більш виражене при формуванні змішаного компонента.

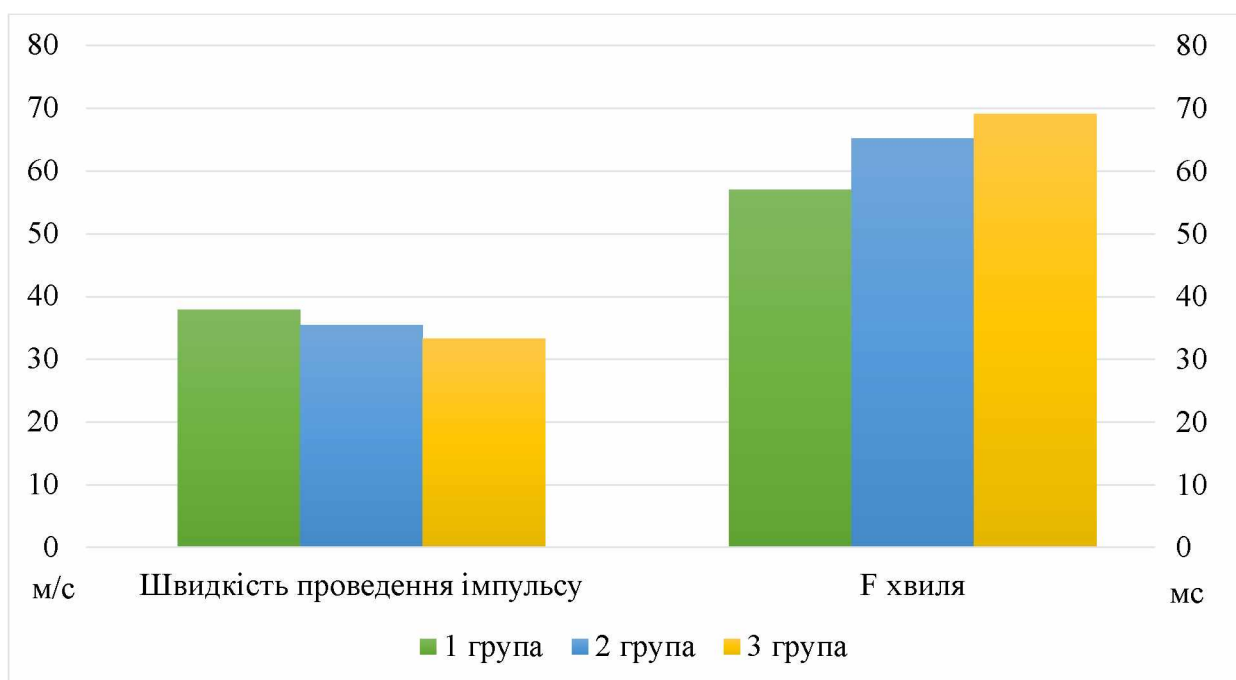


Рис. 4.7. Швидкість проведення імпульсу та тривалість F хвилі при стимуляції малогомілкового нерву

Достовірності до рисунку 4.7. Швидкість проведення імпульсу та тривалість F хвили при стимуляції малогомілкового нерву

	p _{1та2}	p _{1та3}	p _{2та3}
Швидкість проведення імпульсу	0.554	0.231	0.582
F хвиля	0.266	0.152	0.529

Подальший аналіз швидкості проведення імпульсу та тривалості F хвили при стимуляції малогомілкового нерву виявив, що дані показники при їх порівнянні між пацієнтами з різними патогенетичними типами ураження периферичних нервів виявились співставними та не мали достовірних відмінностей між групами.

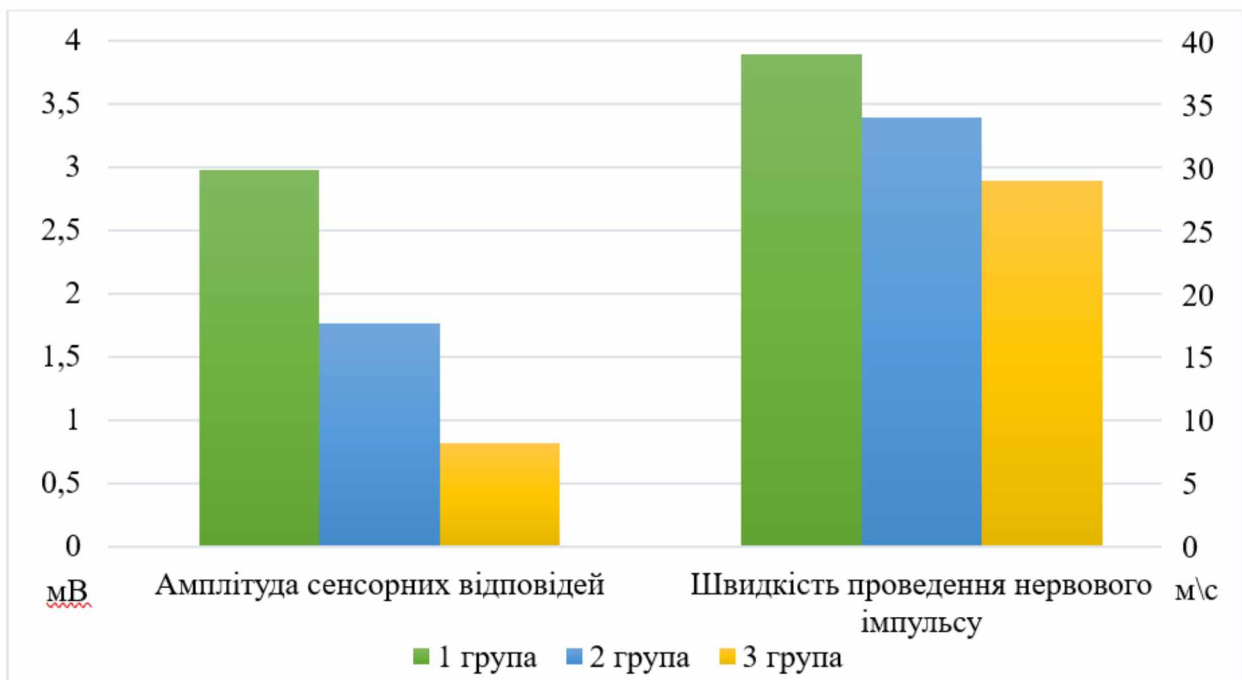


Рисунок 4.7. Амплітуда сенсорних відповідей та швидкість проведення нервового імпульсу при стимуляції литкового нерву

Достовірності до рисунку 4.7. Амплітуда сенсорних відповідей та швидкість проведення нервового імпульсу при стимуляції литкового нерву

	p _{1та2}	p _{1та3}	p _{2та3}
Амплітуда сенсорних відповідей	<0.001	<0.001	<0.01
Швидкість проведення нервового імпульсу	<0.001	<0.001	<0.005

У ході дослідження амплітуди сенсорних відповідей та швидкості проведення нервового імпульсу при стимуляції литкового нерву було отримано дані, представлені на рисунку 4.2.4. Отже, обидва показники виявились найвищими у представників 1 групи – $2,98 \pm 0,27$ мкВ та $39,31 \pm 0,88$ м/с відповідно, усі $p < 0.001$. При порівнянні 2 та 3 груп було відзначено, що амплітуда сенсорних відповідей при стимуляції литкового нерву була вищою у пацієнтів з демієлінізуючим типом ураження периферичних нервів – $1,77 \pm 0,21$ мкВ та $0,82 \pm 0,29$ мкВ відповідно, $p < 0.01$. Швидкість проведення імпульсу також виявилась вищою саме у 2 групі – $34,42 \pm 1,13$ м/с та $29,39 \pm 1,27$ м/с відповідно, $p < 0.005$.

Резюме. Електрофізіологічна характеристика стану периферичних нервів у пацієнтів з різним домінуючим патогенетичним механізмом у розвитку ПНП на тлі ЦД 2 типу виявила характерні особливості для представників кожної з груп. Найбільш виражені зміни визначалися при змішаному варіанті ДДПН в усіх досліджених нервах. При аксональному варіанті ДДПН зміни були найменші у порівнянні з аналогічними показниками інших досліджених груп пацієнтів й більшою мірою стосувалися зниженні амплітуди м'язових відповідей по малогомілковому і литковому нервах. Формування демієлінізуючого варіанту ДДПН супроводжувалося збільшенням дистальної латентності та зменшенням швидкості проведення імпульсу по по малогомілковому и литковому нервах. В той же час, були визначені зміни ЕНМГ-показників в лігтьових та проміневих нервах при відсутності клінічної симптоматики ураження цих нервів, що підтверджувало більшу чутливість ЕНМГ щодо об'єктивізації залученості периферичних нервів у патологічний процес при ЦД 2 типу й підтверджувало формування ДДПН з ураженням й дистальних відділів верхніх кінцівок, але відтерміноване у часі у порівнянні з периферичними нервами нижніх кінцівок.

Зміни при дослідженні стегового нерву були більш характерними при ДДПН демієлінізуючого та змішаного варіанту у вигляді збільшення латентності та зниження швидкості проведення імпульсу, що свідчило про дифузний

характер ураження периферичних нервів в нижніх кінцівках при наявності демієлінізуючого характеру ураження.

Основні положення та результати цього розділу висвітлені в таких публікаціях і виступах:

1. Sushetska D. Features of the pathomorphological diagnosis of polyneuropathies in patients with type 2 diabetes mellitus, International scientific interdisciplinary conference, Харків. Харків: ХНМУ, 2022. с.138-139.
2. Сушецька Д.А. Патоморфологічні патерни полінейропатій при цукровому діабеті 2-типу. Медицина третього тисячоліття: фестиваль молодіжної науки, Харків. Харків: ХНМУ, 2023. с.268-269.
3. Сушецька Д.А. Морфологічні особливості полінейропатій при цукровому діабеті 2-типу. Медицина третього тисячоліття: фестиваль молодіжної науки, Харків. Харків: ХНМУ, 2024. с.120.
4. Сушецька Д.А., Товажнянська О.Л. Нейрофізіологічні особливості полінейропатій при цукровому діабеті 2-типу. Перспективи та інновації науки. 2025; 3(49):1829-1844., doi: 10.52058/2786-4952-2025-3(49)-1829-1844.

РОЗДІЛ 5

СТАН ПРОЦЕСІВ ЗАПАЛЕННЯ ТА МЕТАБОЛІЧНОГО СТАТУСУ У ПАЦІЄНТІВ З ЦД 2 ТИПУ, УСКЛАДНЕНИМ ДДПН ЗА РІЗНИМ ПАТОФІЗІОЛОГІЧНИМ ТИПОМ

Для визначення ролі метаболічних та запальних порушень у формуванні ДДПН з урахуванням її варіанту було досліджено метаболічний статус та показники, що відображують стан процесів запалення. Відомо, що порушення вуглеводного обміну та хронічна гіперглікемія, є ключовою ланкою у формування ускладнень ЦД 2 типу. В той же час, патогенез ДДПН при ЦД 2 типу є складним та різнобічним процесом, в якому важливу роль відіграють активація поліолового шляху перетворення глюкози, розвиток окислювального стресу, судинна дисфункція, запалення тощо, що призводить до судинної дисфункції та порушення нервової провідності [60, 61, 62].

Однак, конкретна роль метаболічних та запальних процесів у формування різних варіантів ДДПН залишається дискусійною.

5.1. Аналіз метаболічного статусу пацієнтів з ЦД 2 типу, ускладненого ДДПН за різним патогенетичним типом.

З метою дослідження метаболічного статусу та особливостей перебігу ЦД 2 типу у пацієнтів з ДДПН було обрано класичні показники компенсації вуглеводного обміну, такі як рівень глікемії натще та глікований гемоглобін.

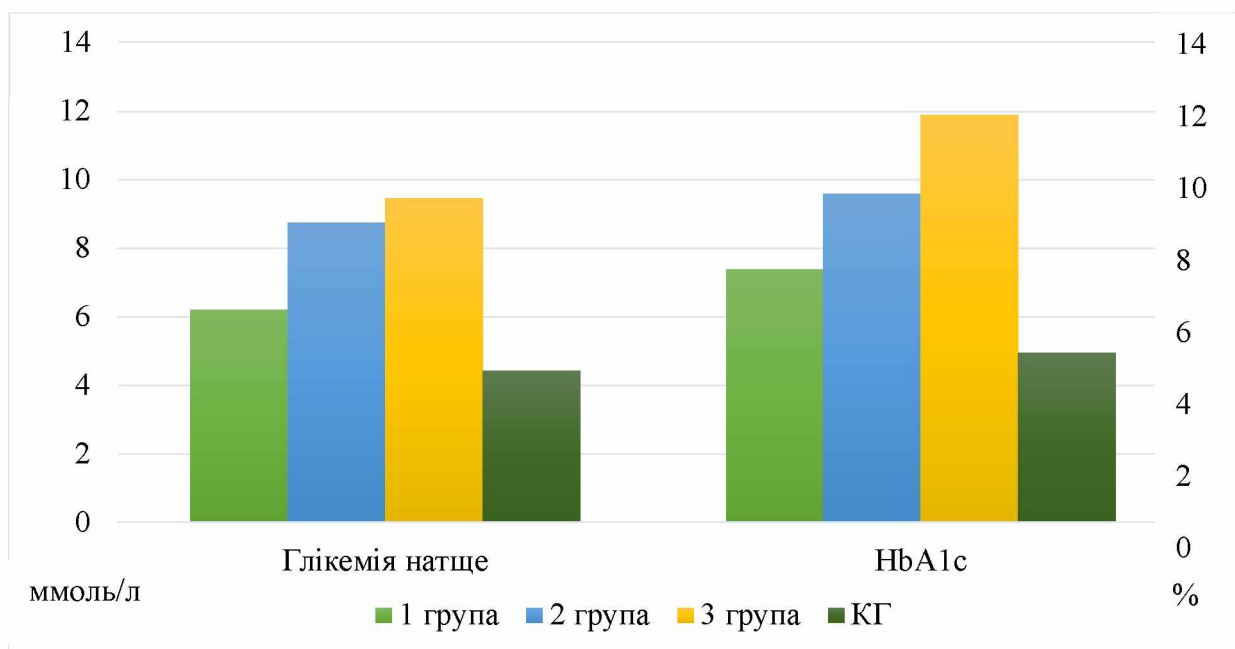


Рис. 5.1. Рівні глікемії натще та НbA1с серед представників різних груп.

Достовірності до рисунку 5.1. Рівні глікемії натще та НbA1с серед представників різних груп.

Показники	p _{1та2}	p _{1та3}	p _{2та3}	p _{1таКГ}	p _{2таКГ}	p _{3таКГ}
Глікемія натще, ммоль/л	< 0,05	< 0,05	0,696	< 0,05	< 0,001	< 0,001
НbA1с, %	< 0,05	< 0,001	< 0,05	< 0,01	< 0,001	< 0,001

Отримані данні свідчили (рис. 5.1), що значення глікемії натще та НbA1с у пацієнтів з демієлінізуючим типом ураження ($8,77 \pm 1,08$ ммоль/л та $9,6 \pm 0,79$ % відповідно) були вищими за аналогічні показники у хворих з аксональним типом ураження периферичних нервів ($6,22 \pm 0,67$ ммоль/л та $7,39 \pm 0,76$ % відповідно), обидва $p < 0,05$. Для пацієнтів зі змішаним типом ПНП було виявлено найвищий рівень НbA1с – $11,91 \pm 1,03$ %, $p < 0,05$. Рівень глікемії натще у 3 групі ($9,47 \pm 1,42$ ммоль/л) був вищим за аналогічний параметр у 1 групі ($p < 0,05$) та співставним з показником глюкози крові у 2 групі.

Закономірно, що обидва показники вуглеводного обміну у КГ ($4,45 \pm 0,58$ ммоль/л та $4,96 \pm 0,44$ %) були нижче як при порівнянні з представниками 1 групи, $p < 0,05$, так і 2 та 3 груп, $p < 0,001$.

Отже, рівні глікемії натще та HbA1c були підвищеними у всіх досліджених пацієнтів з ЦД 2 типу та прогресуюче збільшувалися при формуванні аксонального варіанту ДДПН < демієлінізуючого варіанту ДДПН < змішаного варіанту ДДПН.

Надалі було проведено порівняння стажу ЦД 2 типу та поточного віку пацієнтів з різним типом ураження периферичних нервів. Отримані результати представлено на рисунку 5.2.

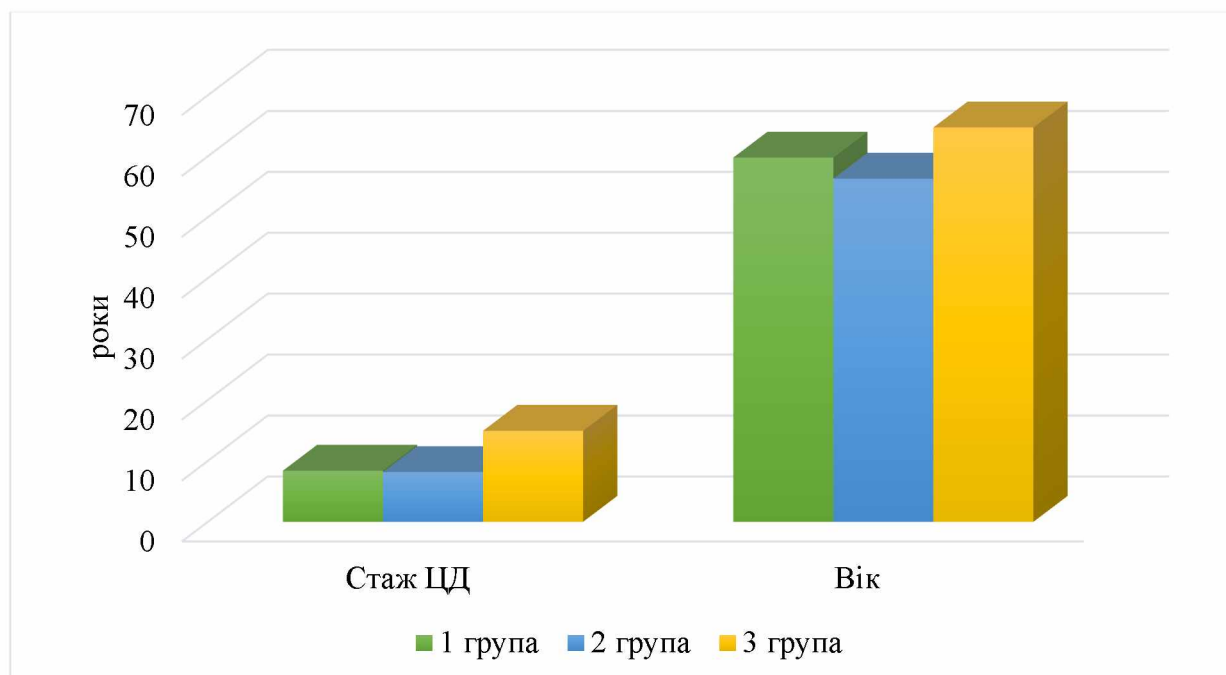


Рисунок 5.2. Рівні стажу ЦД та віку представників різних груп.

Достовірності до рисунку 5.2. Рівні стажу ЦД та віку представників різних груп.

	$p_{1та2}$	$p_{1та3}$	$p_{2та3}$
стаж ЦД	0,92	< 0,05	< 0,05
Вік	0,456	< 0,05	0,313

Було визначено, що у групі пацієнтів з аксональним варіантом ДДПН стаж ЦД 2 типу склав $8,39 \pm 1,78$ років, в групі хворих із демієлінізуючим типом ураження периферичних нервів – $8,16 \pm 1,55$ років, серед пацієнтів з ДДПН змішаного типу – $14,94 \pm 2,74$ років. Отже, стаж ЦД 2 вірогідно ($p < 0,05$) впливав на формування саме змішаного типу ДДПН. В той час, як в групах аксонального

та демієлінізуючого типів різниці у тривалості ЦД 2 типу зареєстровано не було. Також було виявлено, що представники 3 групи були старшими за учасників 1 групи – $64,73 \pm 5,54$ років та $50,78 \pm 4,15$ років, $p < 0,05$.

5.2. Стан запального процесу у пацієнтів з ЦД 2 типу, ускладненого ДДПН за різним патофізіологічним типом згідно рівнів про- та протизапальних цитокінів.

З метою виявлення особливостей запального процесу при різних типах ДДПН було досліджено рівні обраних цитокінів (IL-6 та IL-10) серед пацієнтів, що характеризуються аксональним, демієлінізуючим та змішаним механізмами розвитку ураження периферичних нервів. Отримані результати стосовно значень IL-6 та достовірностей відмінностей між групами представлені на рисунках 5.3 та 5.4.

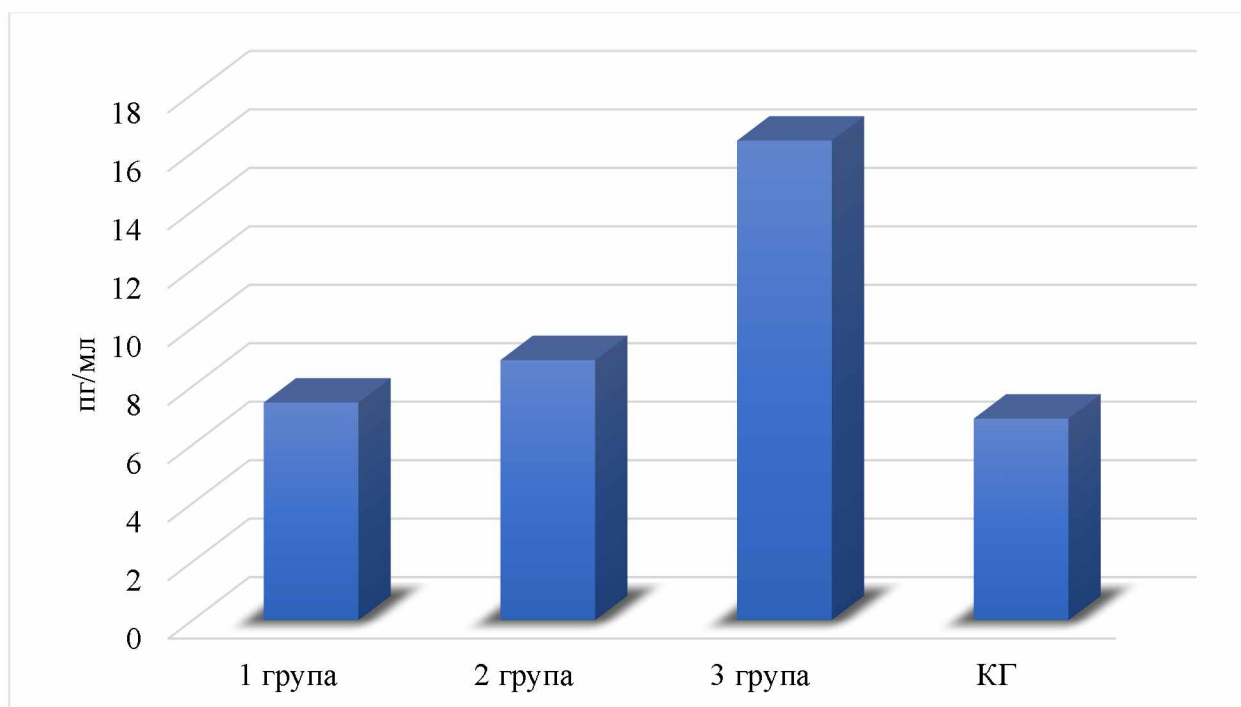


Рисунок 5.3. Рівні IL-6 серед представників різних груп.

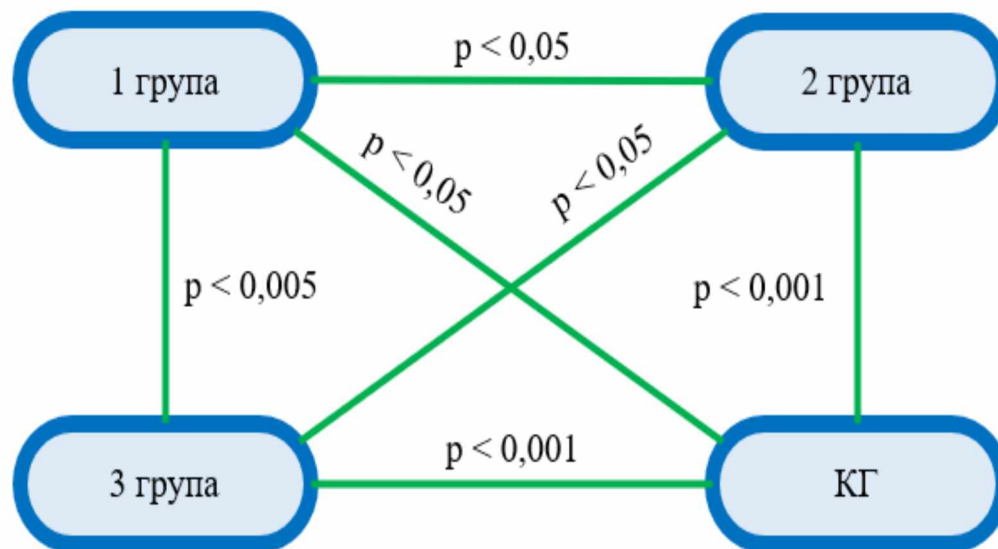


Рис. 5.4. Достовірності до рисунку 5.3 рівні ІЛ-6 серед представників різних груп.

Базуючись на даних, представлених вище було зроблено висновок, що найбільший рівень прозапального ІЛ-6 притаманний пацієнтам зі змішаним типом ураження периферичних нервів – $16,4 \pm 2,89$ пг/мл. Також потрібно відмітити, що значення даного цитокіну у 2 групі були вищими ніж у 1 групі – $8,89 \pm 0,5$ пг/мл та $7,44 \pm 0,52$ пг/мл відповідно, $p < 0,05$. Найнижчий рівень обраного показнику було зафіксовано у КГ – $6,89 \pm 0,37$ пг/мл.

Таким чином, у всіх досліджених хворих визначено достовірне підвищення вмісту в крові прозапального цитокіну ІЛ-6 у порівнянні з групою контролю. При співставленні отриманих даних по групах було визначено, що вищі рівні цитокіну ІЛ-6 спостерігаються при демієлінізуючому та змішаному варіанті ураження периферичних нервів.

На рисунках 5.5 та 5.6 представлено середні значення ІЛ-10 та рівні достовірностей різниці між ними у представників різних груп.

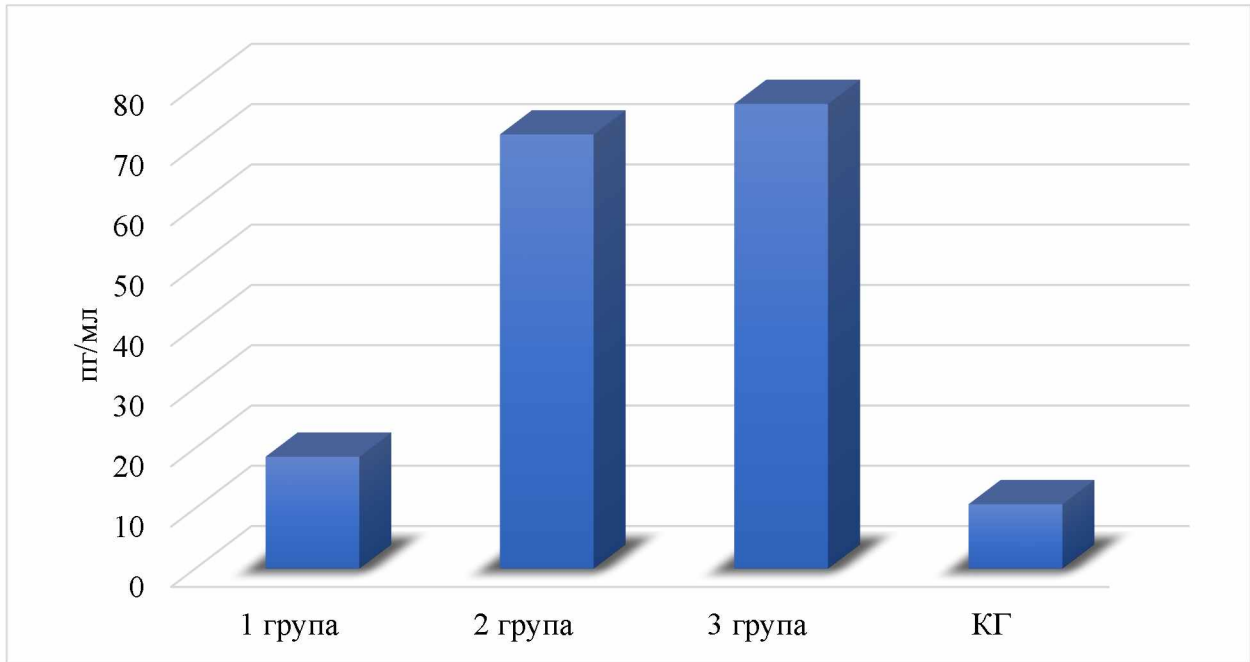


Рис. 5.5. Рівні IL-10 серед представників різних груп.

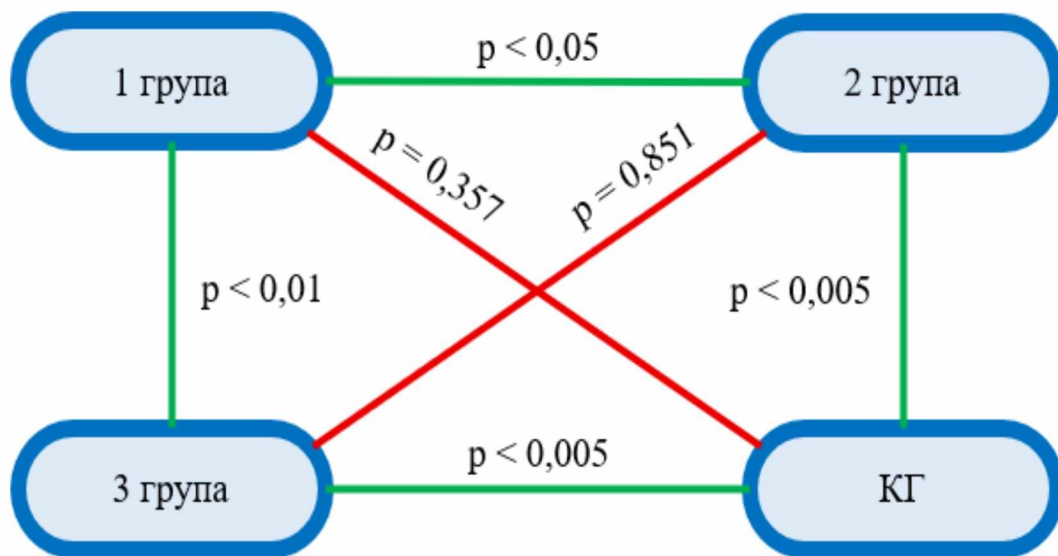


Рис. 5.6. Достовірності до рисунку 5.2.3. Рівні IL-10 серед представників різних груп.

При узагальненні отриманих даних, було визначено, що у пацієнтів всіх досліджених груп відбувається підвищення вміст протизапального цитокіну IL-

10 в крові, а саме - у хворих з аксональним типом ДДПН ($18,56 \pm 8,38$ пг/мг) мав лише тенденцію до збільшення відповідно до групи контролю ($10,69 \pm 1,44$ пг/мг). В той час, як даний показник в групах демієлінізуючого та змішаного варіантів ДДПН ($72,03 \pm 20,14$ пг/мг та $77,1 \pm 19,12$ пг/мг відповідно) був вірогідно вищим за аналогічний показник групи контролю (рис. 5.6).

В той же час вірогідної різниці за рівнем цитокіну ІЛ-10 в 2-ї та 3-ї групах не було виявлене, але у пацієнтів із змішаним типом ДДПН спостерігалось тенденція до подальшого збільшення рівня цього показника у крові у порівнянні з групою хворих з демієлінізуючим варіантом ураження периферичних нервів.

Окремо було вирішено дослідити різницю між рівнями обраних маркерів запалення серед пацієнтів з ДДПН на тлі ЦД 2 типу без урахування патогенетичного типу ураження та досліджуваними експериментальними групами, а також відносно здоровими людьми. Для цього було розраховано середні рівні ІЛ-6 та ІЛ-10 серед усіх учасників дослідження із ЦД 2 типу: $10,68 \pm 5,42$ пг/мг та $53 \pm 38,63$ пг/мг відповідно. Однак, при порівнянні отриманих значень з аналогічними показниками у експериментальних групах та КГ не було виявлено жодної статистично достовірної різниці, усі $p > 0,05$. Це пояснюється значною різноманітністю значень у виборці, що пов'язано різним патогенетичним типом ПНП, що додатково доводить важливість урахування домінуючого механізму ураження периферичних нервів при оцінці стану запального процесу.

Наступним етапом було проведення кореляційного аналізу зв'язків між двома лабораторними маркерами активності запального процесу (ІЛ-6 та ІЛ-10) у пацієнтів з ЦД 2 типу, ускладненим ДДПН в залежності від домінуючого механізму ураження периферичних нервів та їх порівняння з даними представників КГ. Отримані результати представлено на рисунку 5.7.

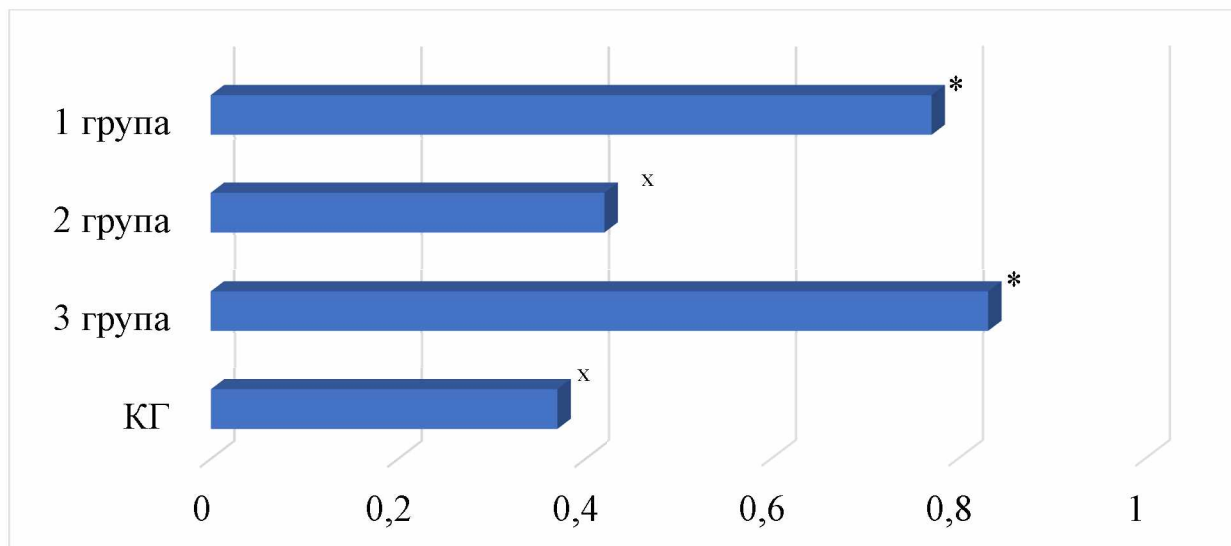


Рис. 5.7. Коефіцієнт кореляції між ІЛ-6 та ІЛ-10 у представників різних груп.

Примітка: * – $p < 0,005$, x – $p < 0,05$.

Отримані дані свідчили про наявність прямого кореляційного зв'язку між синтезом прозапального цитокіну ІЛ-6 та протизапального цитокіну ІЛ-10 у хворих на ЦД 2 типу, ускладненого ДДПН. Проте формування різних варіантів ДДПН супроводжувалося різними за силою коефіцієнтами кореляції. Так, розвиток аксонального типу ДДПН відбувався у поєднанні із підвищенням вмісту обох цитокінів у крові із сильним кореляційним зв'язком між ними ($r = 0,77$, $p < 0,005$). Такі ж дані були отримані й у групі пацієнтів зі змішаним варіантом ДДПН (коефіцієнт кореляції склав $r = 0,83$, $p < 0,005$). В той час, як у хворих з демієлінізуючим варіантом ДДПН збільшенням вмісту обох цитокінів супроводжувалося наявністю між ними прямого зв'язку, проте меншої сили ($r = 0,42$, $p < 0,05$). На даний час у літературі немає переконливих даних стосовно пояснення даного факту, однак, враховуючи отримані у ході даного дослідження результати, було зроблено припущення, що це є результатом різного за інтенсивністю зв'язку між двома механізмами ураження периферичних нервів та стимуляцією синтезу про- та протизапальних цитокінів. Було виявлено, що демієлінізація призводить до підвищення синтезу в першу чергу протизапальних цитокінів, а процес аксональної дегенерації супроводжується збільшенням

продукції обох типів інтерлейкінів однаковою мірою. Однак, при комбінованій дії обох згаданих патогенетичних факторів виявляється синергізм тільки стосовно прозапальних факторів, на відміну від протизапальних, що і призводить до вищезгаданого дисбалансу.

5.3. Кореляційні зв'язки між показниками вуглеводного обміну та маркерами запального процесу у пацієнтів з різним типом ДДПН та тлі ЦД 2 типу.

Кореляційний взаємозв'язок між показниками порушення вуглеводного обміну та рівнями обраних інтерлейкінів було досліджено окремо у кожній експериментальній групі. Результати дослідження для пацієнтів з аксональним типом ураження периферичних нервів представлено у таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

Кореляційні зв'язки між рівнями ІЛ-6, ІЛ-10 та показниками патології вуглеводного обміну пацієнтів з аксональним типом ДДПН

Показники		ІЛ-6, пг/мл	ІЛ-10, пг/мл	НbA1c, %	Глікемія натще, ммоль/л	Стаж ЦД, років
ІЛ-6, пг/мл	r	1,0	0,77	0,4	0,43	0,37
	p	–	<0,005	<0,05	<0,05	<0,05
ІЛ-10, пг/мл	r	0,77	1,0	0,36	0,34	0,27
	p	<0,005	–	<0,05	<0,05	0,103
НbA1c, %	r	0,4	0,36	1,0	0,58	0,32
	p	<0,05	<0,05	–	<0,01	<0,05
Глікемія натще, ммоль/л	r	0,43	0,34	0,58	1,0	0,35
	p	<0,05	<0,05	<0,01	–	<0,05
Стаж ЦД, років	r	0,37	0,27	0,32	0,35	1,0
	p	<0,01	0,103	<0,05	<0,05	–

Таким чином, було виявлено, що у пацієнтів з аксональним типом ДДПН ІЛ-6 має пряму вірогідну кореляцію з усіма обраними показниками порушення вуглеводного обміну: глікемія натще ($r = 0,43$), HbA1c ($r = 0,4$) та стаж ЦД ($r = 0,37$), усі $p < 0,05$. Для значення ІЛ-10 було відмічено прямий кореляційний зв'язок середньої сили тільки для лабораторних показників компенсації ЦД: глікемія натще ($r = 0,34$) та HbA1c ($r = 0,36$), обидва $p < 0,05$. Стаж ЦД також позитивно корелював з рівнями сироваткової глюкози натще ($r = 0,35$, $p < 0,05$) та глікованого гемоглобіну ($r = 0,32$, $p < 0,05$), а для даних двох показників також було відмічено пряму вірогідну кореляцію, $r = 0,58$, $p < 0,01$.

Таблиця 5.2

Кореляційні зв'язки між рівнями ІЛ-6, ІЛ-10 та показниками патології вуглеводного обміну пацієнтів з демієлінізуючим типом ДДПН

Показники		ІЛ-6, пг/мл	ІЛ-10, пг/мл	HbA1c, %	Глікемія натще, ммоль/л	Стаж ЦД, років
ІЛ-6, пг/мл	r	1,0	0,42	0,45	0,39	0,34
	p	–	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
ІЛ-10, пг/мл	r	0,42	1,0	0,3	0,32	0,23
	p	<0,05	–	<0,05	<0,05	0,184
HbA1c, %	r	0,45	0,3	1,0	0,6	0,36
	p	<0,05	<0,05	–	<0,01	<0,05
Глікемія натще, ммоль/л	r	0,39	0,32	0,6	1,0	0,38
	p	<0,05	<0,05	<0,01	–	<0,05
Стаж ЦД, років	r	0,34	0,23	0,36	0,38	1,0
	p	<0,05	0,184	<0,05	<0,05	–

Базуючись на даних, представлених у таблиці 5.2, було встановлено, що у хворих на ЦД 2 типу, ускладнений ДДПН за демієлінізуючим типом, значення показників компенсації вуглеводного обміну (глікемія натще та HbA1c) мають прямий кореляційний зв'язок з рівнями ІЛ-6 ($r = 0,39$ та $r = 0,45$ відповідно, обидва $p < 0,05$) та ІЛ-10 ($r = 0,32$ та $r = 0,3$ відповідно, обидва $p < 0,05$). Кількість

років анамнезу ЦД вірогідно корелювала тільки з показниками ІЛ-6, глікемії натще та глікованого гемоглобіну, $r = 0,34$, $r = 0,36$ та $r = 0,38$ відповідно, усі $p < 0,05$. Останні два параметри також корелювали між собою: $r = 0,6$, $p < 0,01$.

Таблиця 5.3

Кореляційні зв'язки між рівнями ІЛ-6, ІЛ-10 та показниками патології вуглеводного обміну пацієнтів зі змішаним типом ДДПН

Показники		ІЛ-6, пг/мл	ІЛ-10, пг/мл	НbA1c, %	Глікемія натще, ммоль/л	Стаж ЦД, років
ІЛ-6, пг/мл	r	1,0	0,83	0,41	0,44	0,57
	p	–	<0,005	<0,05	<0,05	<0,01
ІЛ-10, пг/мл	r	0,83	1,0	0,39	0,42	0,33
	p	<0,005	–	<0,05	<0,05	<0,05
НbA1c, %	r	0,41	0,39	1,0	0,65	0,47
	p	<0,05	<0,05	–	<0,01	<0,05
Глікемія натще, ммоль/л	r	0,44	0,42	0,65	1,0	0,44
	p	<0,05	<0,05	<0,01	–	<0,05
Стаж ЦД, років	r	0,57	0,33	0,47	0,44	1,0
	p	<0,01	<0,05	<0,05	<0,05	–

Отримані дані свідчили, що серед пацієнтів з аксонально-демієлінізуючим типом периферичної ПНП, на відміну від інших груп, для рівнів ІЛ-6 та ІЛ-10 було відзначено прямий кореляційний зв'язок середньої сили з усіма обраними параметрами порушення вуглеводного обміну: глікемія натще ($r = 0,44$ та $r = 0,42$ відповідно), НbA1c ($r = 0,41$ та $r = 0,39$ відповідно) та стаж ЦД ($r = 0,57$ та $0,33$ відповідно), усі $p < 0,05$. Як і в інших групах, між значеннями сироваткової глюкози натще та глікованого гемоглобіну виявлено пряму кореляцію середньої сили: $r = 0,65$, $p < 0,01$. Також обидва вищезгадані показники компенсації ЦД мали вірогідний прямий кореляційний зв'язок зі стажем ЦД: $r = 0,44$ та $r = 0,47$ відповідно, обидва $p < 0,05$.

Проаналізувавши кореляційні зв'язки між лабораторними показниками пацієнтів з периферичною ПНП на тлі ЦД 2 типу було вирішено дослідити за допомогою регресійного аналізу у якій з груп досліджувані патологічні маркери (HbA1c, IL-6 та IL-10) мали більший вплив на тяжкість клінічної симптоматики, об'єктивовану за допомогою шкали NIS-LL.

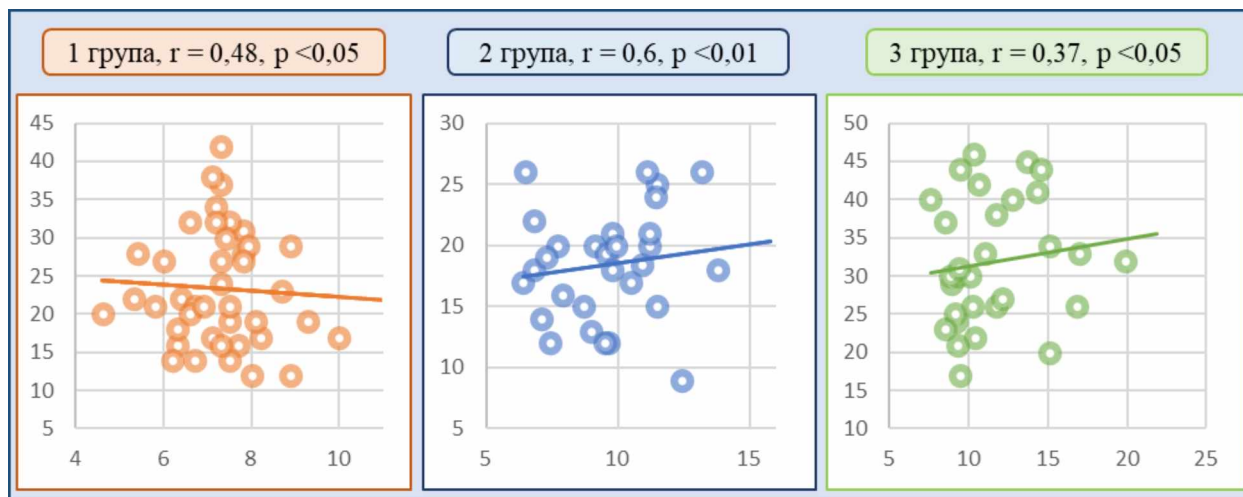


Рис. 5.8. Вплив HbA1c на результати за шкалою NIS-LL для пацієнтів з ДДПН на тлі ЦД 2 типу за різним патогенетичним типом.

Отримані дані довели, що найбільший вплив ступеню компенсації вуглеводного обміну згідно рівнів глікованого гемоглобіну на тяжкість клінічної симптоматики, об'єктивовану за шкалою NIS-LL було зафіксовано для пацієнтів з демієлінізуючим типом ДДПН (рис. 5.8).

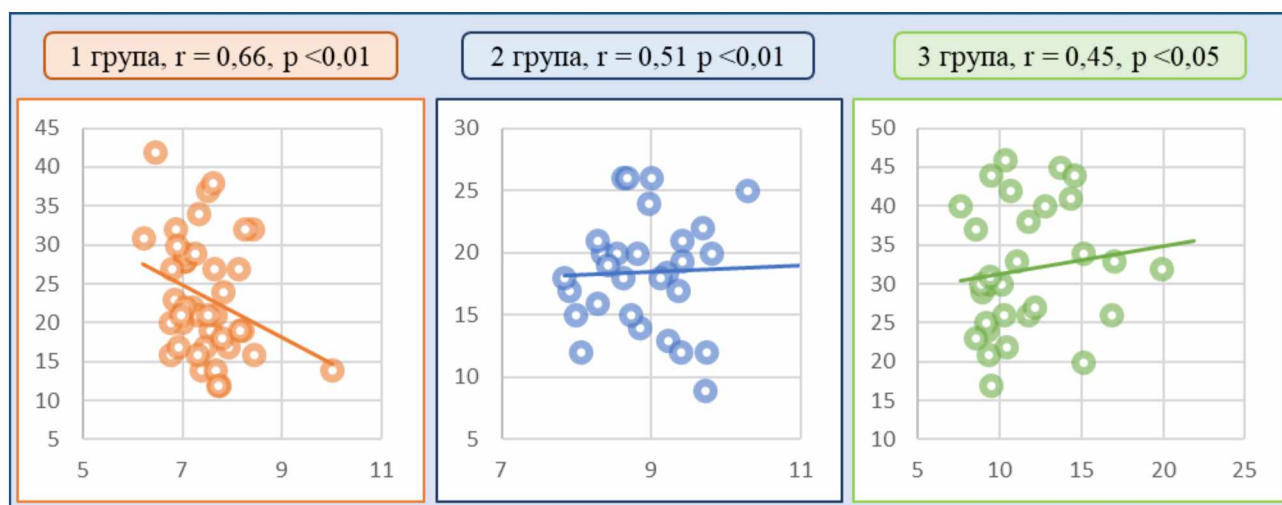


Рис. 5.9. Вплив IL-6 на результати за шкалою NIS-LL для пацієнтів з ДДПН на тлі ЦД 2 типу за різним патогенетичним типом.

Згідно з результатами регресійного аналізу впливу рівнів ІЛ-6 на результати за шкалою NIS-LL, представлено на рисунку 5.9, було зроблено висновок, що серед досліджуваних патогенетичних типів ПНП найбільший вплив активності прозапальних цитокінів на розвиток клінічної симптоматики спостерігається у пацієнтів з переважанням процесів аксональної дегенерації.

У ході аналізу впливу протизапальних цитокінів на тяжкість клінічної симптоматики в залежності від типу ДДПН на тлі ЦД 2 типу було встановлено, що серед досліджуваних груп найбільш значний вплив спостерігався для представників 1 групи. Отримані результати представлено на рисунку 5.10.

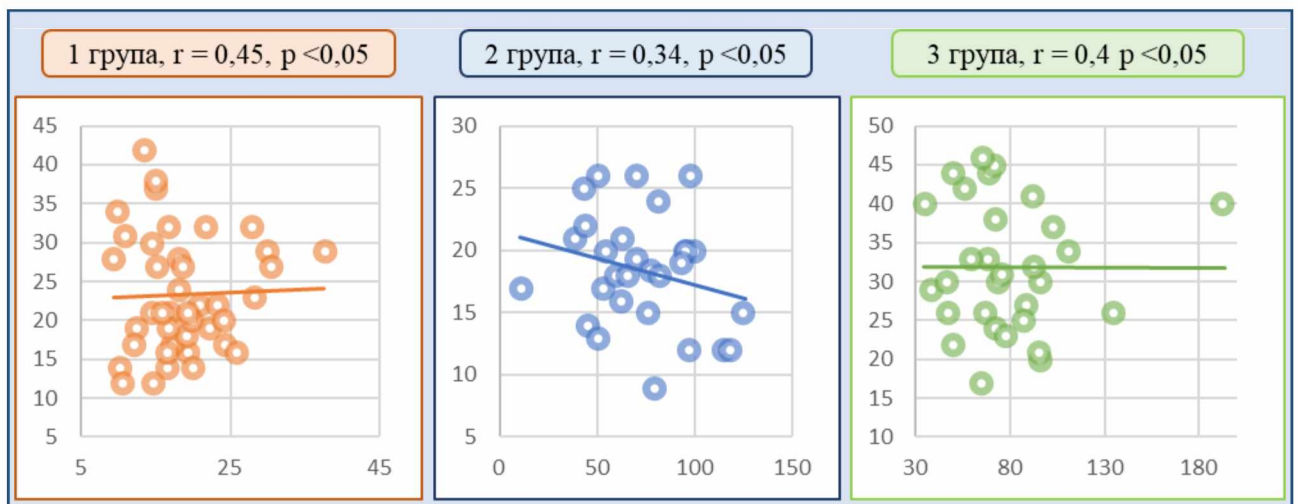


Рис. 5.10. Вплив ІЛ-10 на результати за шкалою NIS-LL для пацієнтів з периферичною ПНП на тлі ЦД 2 типу за різним патогенетичним типом.

5.4. Зв'язок ступеня компенсації та особливостей перебігу ЦД 2 типу на розвиток ДДПН за певним патофізіологічним типом.

Наступним етапом було вирішено проаналізувати вплив ряду факторних ознак: стадія діабетичної ПНП, стаж ЦД, епізоди гіпер- та гіпоглікемії, на ураження периферичних нервів за певним типом. Результати аналізу щодо варіанту ураження периферичних нервів залежно від стадії ДДПН представлено у таблиці 5.4.

Вплив стадії діабетичної ПНП на розвиток периферичної ПНП за певним патогенетичним механізмом

	1 група (n=37)	2 група (n=29)	3 група (n=30)	χ^2	p
2 стадія	34	21	28	7,03	< 0,05
3 стадія	3	8	2		

Базуючись на представлених даних було виявлено, що для 3 стадії ДДПН більш характерна наявність демієлізуючого механізму ураження периферичних нервів, тоді як на 2 стадії частіше фіксувались аксональний та змішаний типи ДДПН, $\chi^2 = 7,03$, $p < 0,05$.

Для подальшого дослідження впливу тривалості ЦД на розвиток варіанту ДДПН усіх пацієнтів було розподілено на три групи за параметром стажу ЦД 2 типу: < 5 років (n = 29), 6-10 років (n = 30), 11-15 років (n = 19), > 15 років (n = 18). Вплив тривалості захворювання на розвиток ураження периферичних нервів за певних патогенетичним типом представлені у таблиці 5.5.

Вплив стажу ЦД 2 типу на розвиток ДДПН за певним патогенетичним механізмом

	1 група (n=37)	2 група (n=29)	3 група (n=30)	χ^2	p
< 5 років	19	6	4	16,939	< 0,01
6-10 років	9	12	9		
11-15 років	5	7	7		
> 15 років	4	4	10		

За результатами проведеного аналізу було констатовано достовірність впливу стажу ЦД 2 типу (як факторної ознаки) на формування діабетичної ПНП за певним патогенетичним типом (як результуючої ознаки), $\chi^2 = 16,939$, $p < 0,01$. Отже, згідно з отриманими даними, для пацієнтів зі стажем ЦД 2 типу менше 5 років був характерним аксональний тип ураження, а хворі з анамнезом порушення вуглеводного обміну більше 15 років частіше мали периферичну ПНП за змішаним типом. Пацієнти зі стажем ЦД від 6 до 10 та від 11 до 15 років були рівномірно розподілені за патогенетичним механізмом ураження периферичних нервів.

Усім пацієнтам було проведено дослідження глікемічного профілю та розподілено на групи за показниками максимального та мінімального рівнів глікемії. У якості контрольних точок максимальних значень рівнів глюкози крові було обрано 11,1 ммоль/л (як чітка ознака порушення регуляції обміну вуглеводів після глюкозного навантаження) та 15,5 ммоль/л (як прийнятий рівень початку утворення кетонів на тлі гіперглікемії). Таким чином, було сформовано 3 групи за максимальним рівнем глікемії: $< 11,1$ ммоль/л ($n = 9$), $11,1 - 15,5$ ммоль/л ($n = 35$), $> 15,5$ ммоль/л ($n = 52$).

Таблиця 5.6

Вплив різних рівнів глікемії на розвиток ДДПН за певним патогенетичним механізмом

	1 група (n=37)	2 група (n=29)	3 група (n=30)	χ^2	p
$< 11,1$ ммоль/л	3	3	3	9,488	$< 0,05$
$11,1 - 15,5$ ммоль/л	20	5	10		
$> 15,5$ ммоль/л	14	21	17		

Отже, було доведено вплив рівню глікемії на розвиток ДДПН за певним патогенетичним механізмом, $\chi^2 = 9,488$, $p < 0,05$. Пацієнти, у яких не було зафіксовано підвищення рівня глюкози крові вище 11,1 ммоль/л були рівномірно

розподілені між експериментальними групами. Для пацієнтів, у яких максимальний рівень глікемії перебував у межах 11,1 – 15,5 ммоль/л більш характерним було ураження периферичних нервів за аксональним типом, а у хворих, у яких при дослідженні глікемічного профілю було визначення підвищення рівнів глюкози крові вище порогу у 15,5 ммоль/л частіше переважав демієлінізуючий механізм у процесі розвитку периферичної ПНП.

Резюме. ДДПН, що розвивається на тлі ЦД 2 типу є результатом тривалої декомпенсації вуглеводного обміну, а її ступінь та інші особливості перебігу основного захворювання мають вирішальний вплив на розвиток ДДПН за певним патогенетичним механізмом. Особливості розвитку ураження периферичних нервів також ґрунтується на різниці у інтенсивності синтезу прота протизапальних речовин. Було виявлено, що найвищі рівні як ІЛ-6, так і ІЛ-10 є характерними для пацієнтів зі змішаним типом ДДПН, а найнижчі для хворих з переважанням аксональної дегенерації у патогенезі полінейропатії. Однак, потрібно зазначити, що рівні ІЛ-10, на відміну від значень ІЛ-6, у 2 групі були не проміжними, а співставними з аналогічними значеннями у представників 3 групи.

У ході кореляційного аналізу було виявлено, що рівень ІЛ-6 у пацієнтів з ЦД 2 типу, ускладненим периферичною ПНП незалежно від патогенетичного типу ураження мав прямі вірогідні кореляційні зв'язки з показниками патології вуглеводного обміну. Однак, для показників ІЛ-10 було відмічено аналогічні кореляції тільки для пацієнтів з аксональним та змішаним типами ПНП. У хворих з демієлінізуючим механізмом ураження периферичних нервів не було зафіксовано достовірних зв'язків рівню ІЛ-10 зі стажем ЦД 2 типу.

Окрім цього, було зроблено висновок, що різні патогенетичні механізми ураження периферичних нервів (аксональна деградація та демієлінізація) з різною інтенсивністю пов'язані із синтезом ІЛ-6 та ІЛ-10, що підтверджено наявністю більш сильного кореляційного зв'язку між рівнями цих двох

інтерлейкінів у групах пацієнтів, у яких за даними ЕНМГ було виявлено ознаки аксонального ураження.

Подальший аналіз виявив, що такі фактори, як стадія ДДПН, тривалість захворювання, вираженість гіперглікемії впливають на інтенсивність процесів аксональної дегенерації та демієлінізації. Пацієнти, що характеризувались менш вираженою компенсацією ЦД 2 типу частіше мали ДДПН за змішаним типом.

Основні положення та результати цього розділу висвітлені в таких публікаціях і виступах:

1. Сушецька, Д., і О. ТОВАЖНЯНЬСЬКА. «Роль прозапальних та протизапальних факторів у формуванні полінейропатій у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу». Int Neurol J. 2025; 21(3):192-199., doi: 10.22141/2224-0713.21.3.2025.1174.

РОЗДІЛ 6

КОРЕЛЯЦІЙНІ ЗВ'ЯЗКИ МІЖ РІВНЯМИ ІЛ-6, ІЛ-10, ПОКАЗНИКАМИ ПАТОЛОГІЇ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ ТА ВИРАЖЕНІСТЮ НЕВРОЛОГІЧНОЇ СИМПТОМАТИКИ

6.1. Особливості зв'язків між клінічними, анамнестичними та біохімічними показниками у хворих з ДДПН різних типів на тлі ЦД 2 типу.

Останнім етапом дослідження було проведення кореляційного аналізу між показниками патології вуглеводного обміну, рівнями ІЛ-6, ІЛ-10 та інтенсивністю неврологічної симптоматики, об'єктивованою за обраними шкалами. Результати обстеження за опитувальниками MNSI, TSS, NIS-LL та PainDetect представлено у таблиці 6.1.

Таблиця 6.1

Результати обстеження за опитувальниками MNSI, TSS, NIS-LL та PainDetect пацієнтів з різними варіантами ДДПН на тлі ЦД 2 типу

	1 група (n=37)	2 група (n=29)	3 група (n=30)
PainDetect, балів	21,18±3,94	17,3±4,8	24,96±4,77
MNSI, балів	14,03±1,17	10,04±1,53	18,76±1,98
TSS, балів	8,32±1,27	5,14±0,95	12,51±1,66
NIS-LL, балів	18,38±1,48	24,05±2,38	32,72±3,47

Надалі було проведено кореляційний аналіз між вищенаведеними показниками. Отримані результати для пацієнтів з аксональним типом ПНП представлені у таблицях 6.2, 6.3 та 6.4.

Таблиця 6.2

**Результати кореляційного аналізу результатів за опитувальниками MNSI,
TSS, NIS-LL та PainDetect представників 1 групи**

Показники		PainDetect, балів	MNSI, балів	TSS, балів	NIS-LL, балів
PainDetect, балів	r	1,0	0,62	0,57	0,49
	p	–	<0,01	<0,01	<0,05
MNSI, балів	r	0,62	1,0	0,75	0,82
	p	<0,01	–	<0,005	<0,005
TSS, балів	r	0,57	0,75	1,0	0,72
	p	<0,01	<0,005	–	<0,005
NIS-LL, балів	r	0,49	0,82	0,72	1,0
	p	<0,05	<0,005	<0,005	–

Таблиця 6.3

**Результати кореляційного аналізу результатів за опитувальниками MNSI,
TSS, NIS-LL та PainDetect представників 2 групи**

Показники		PainDetect, балів	MNSI, балів	TSS, балів	NIS-LL, балів
PainDetect, балів	r	1,0	0,56	0,61	0,53
	p	–	<0,01	<0,01	<0,01
MNSI, балів	r	0,56	1,0	0,69	0,74
	p	<0,01	–	<0,01	<0,005
TSS, балів	r	0,61	0,69	1,0	0,77
	p	<0,01	<0,01	–	<0,005
NIS-LL, балів	r	0,53	0,74	0,77	1,0
	p	<0,01	<0,005	<0,005	–

Таблиця 6.4

**Результати кореляційного аналізу результатів за опитувальниками MNSI,
TSS, NIS-LL та PainDetect представників 3 групи**

Показники		PainDetect, балів	MNSI, балів	TSS, балів	NIS-LL, балів
PainDetect, балів	r	1,0	0,43	0,34	0,39
	p	–	<0,05	<0,05	<0,05

MNSI, балів	r	0,43	1,0	0,79	0,71
	p	<0,05	–	<0,005	<0,005
TSS, балів	r	0,34	0,79	1,0	0,78
	p	<0,05	<0,005	–	<0,005
NIS-LL, балів	r	0,39	0,71	0,78	1,0
	p	<0,05	<0,005	<0,005	–

Узагальнюючи отримані дані, було відмічено, що у всіх досліджуваних групах результати анкетування за шкалами MNSI, TSS та NIS-LL мали сильні прямі кореляційні зв'язки один між одним, що доводить високу специфічність та чутливість усіх даних тестів, однак не співставними, що аргументує доцільність одночасного аналізу стану хворого за усіма обраними шкалами.

Надалі було оцінено взаємозв'язки між результатами оцінки неврологічної симптоматики за обраними шкалами та лабораторними показниками запального процесу, вуглеводного обміну, стажем ЦД 2 типу. Першим такий аналіз було проведено для результатів за шкалою TSS. Отримані дані представлені у таблиці 6.5.

Таблиця 6.5

Результати кореляційного аналізу між лабораторними показниками запального процесу, вуглеводного обміну, стажем ЦД 2 типу та результатами анкетування за шкалою TSS

Показники		1 група (n = 37)	2 група (n = 29)	3 група (n = 30)
ІЛ-6, пг/мл	r	0,52	0,43	0,54
	p	<0,01	<0,05	<0,01
ІЛ-10, пг/мл	r	0,41	0,25	0,55
	p	<0,05	0,124	<0,01
HbA1c, %	r	0,41	0,35	0,46
	p	<0,05	<0,05	<0,05
Глікемія натще, ммоль/л	r	0,44	0,46	0,51
	p	<0,05	<0,05	<0,01
Стаж ЦД, років	r	0,62	0,55	0,58
	p	<0,01	<0,01	<0,01

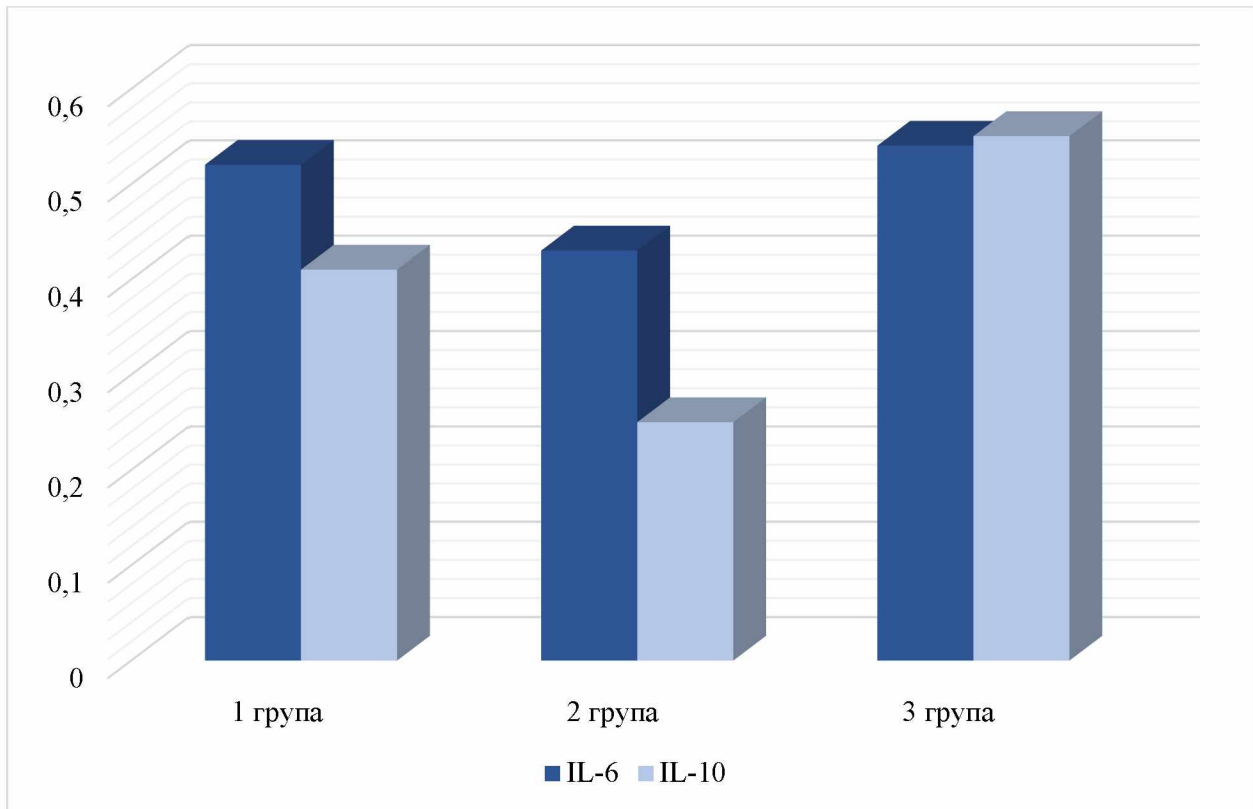


Рис. 6.1. Рівні коефіцієнту кореляції між значеннями IL-6 та IL-10 з результатами оцінювання за шкалою TSS.

Базуючись на даних, представлених на рисунку 6.1, було зроблено висновок, що для пацієнтів зі змішаним типом ДДПН на тлі ЦД 2 типу визначаються прямі кореляції середньої сили між значеннями IL-6 та IL-10 з результатами оцінювання за шкалою TSS. Серед пацієнтів 1 та 2 групи сила прямого кореляційного зв'язку кількості отриманих хворим балів за шкалою TSS була вищою з рівнями IL-6. Зазначимо, що для пацієнтів з демієлінізуючою ДДПН достовірно кореляції між значеннями IL-10 та результатами оцінювання за шкалою TSS виявлено не було.

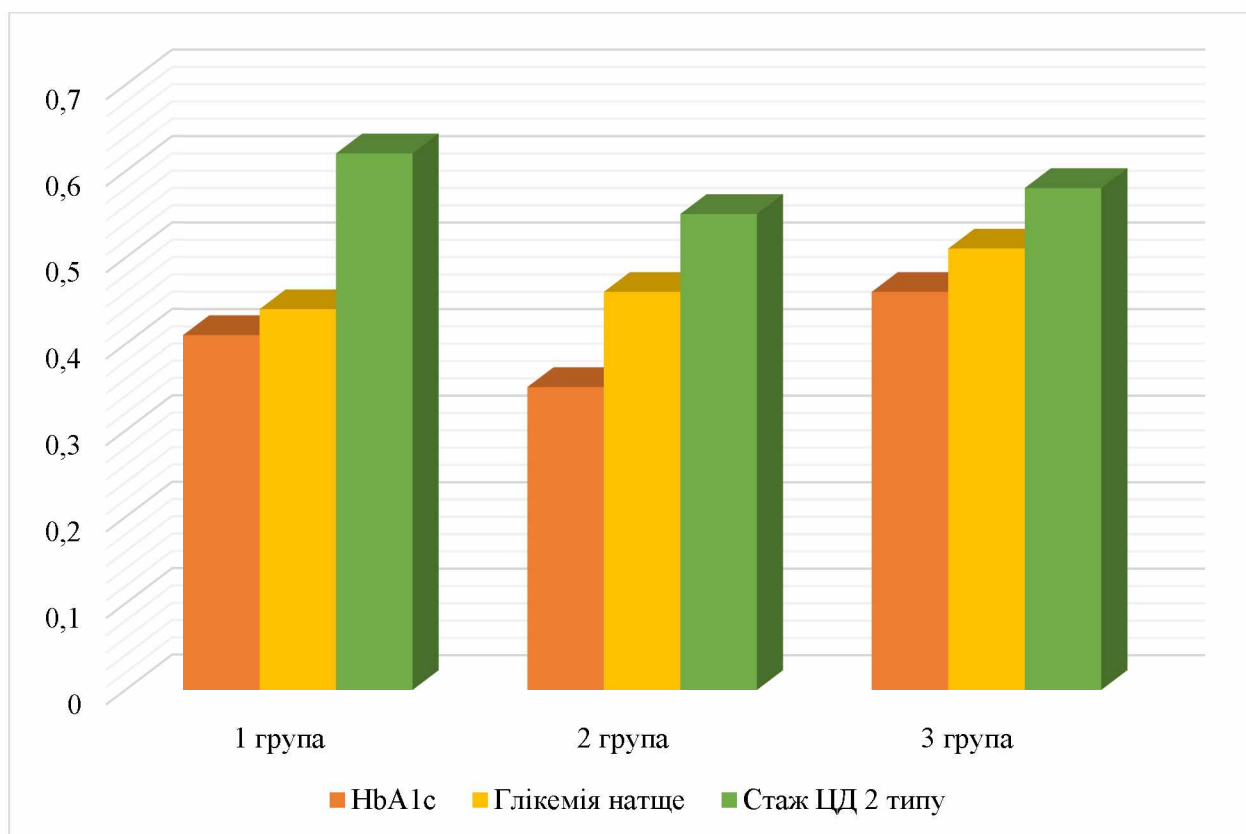


Рис. 6.2. Рівні коефіцієнту кореляції між значеннями HbA1c, глікемії натще та стажу ЦД 2 типу з результатами оцінювання за шкалою TSS.

Кореляційний аналіз зв'язків між значеннями HbA1c, глікемії натще та стажу ЦД 2 типу з результатами оцінювання за шкалою TSS у всіх досліджуваних групах виявив, що усі досліджувані взаємодії виявились статистично імовірними, причому у всіх групах сила кореляційного зв'язку була найвищою для показнику стажу ЦД 2 типу та найнижчою для рівнів глікованого гемоглобіну.

Надалі було досліджено кореляційні зв'язки між рівнями IL-6, IL-10, глікованого гемоглобіну, глікемії натще та стажем ЦД 2 типу з результатами анкетування за шкалою NIS-LL. Отримані показники коефіцієнту кореляції та статистичної достовірності представлені у таблиці 6.6.

**Результати кореляційного аналізу між лабораторними показниками
запального процесу, вуглеводного обміну, стажем ЦД 2 типу та
результатами анкетування за шкалою NIS-LL**

Показники		1 група (n = 37)	2 група (n = 29)	3 група (n = 30)
ІЛ-6, пг/мл	r	0,66	0,51	0,45
	p	<0,01	<0,01	<0,05
ІЛ-10, пг/мл	r	0,45	0,34	0,4
	p	<0,05	<0,05	<0,05
HbA1c, %	r	0,48	0,6	0,37
	p	<0,05	<0,01	<0,05
Глікемія натще, ммоль/л	r	0,57	0,52	0,4
	p	<0,01	<0,01	<0,05
Стаж ЦД, років	r	0,54	0,59	0,47
	p	<0,01	<0,01	<0,05

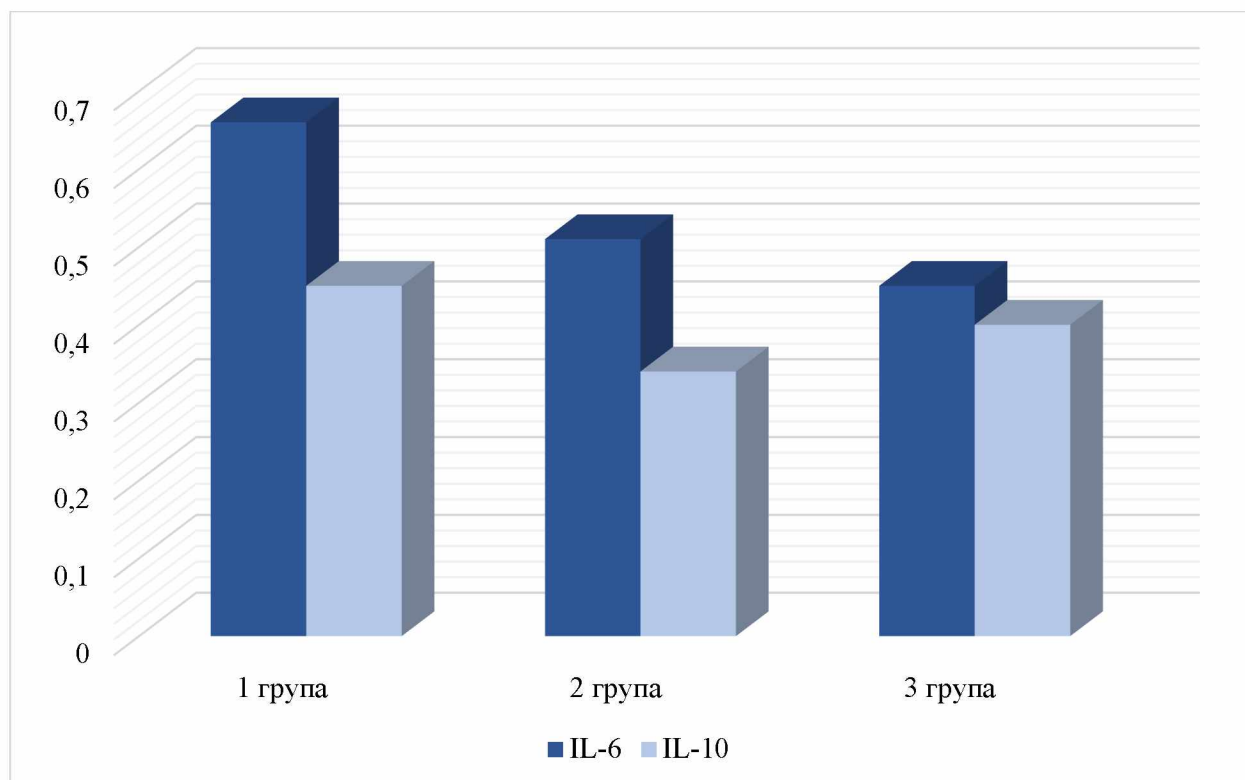


Рис. 6.3. Рівні коефіцієнту кореляції між значеннями ІЛ-6 та ІЛ-10 з результатами оцінювання за шкалою NIS-LL.

Дані на рисунку 6.3 ілюструють, що в усіх досліджуваних групах було виявлено імовірні прямі кореляційні зв'язки між значеннями ІЛ-6 та ІЛ-10 з результатами оцінювання за шкалою NIS-LL. Зазначимо, що сила зв'язків з ІЛ-6 у всіх групах була вище ніж з ІЛ-10, однак у групі хворих зі змішаним типом ДДПН дана різниця була найменш виражена.

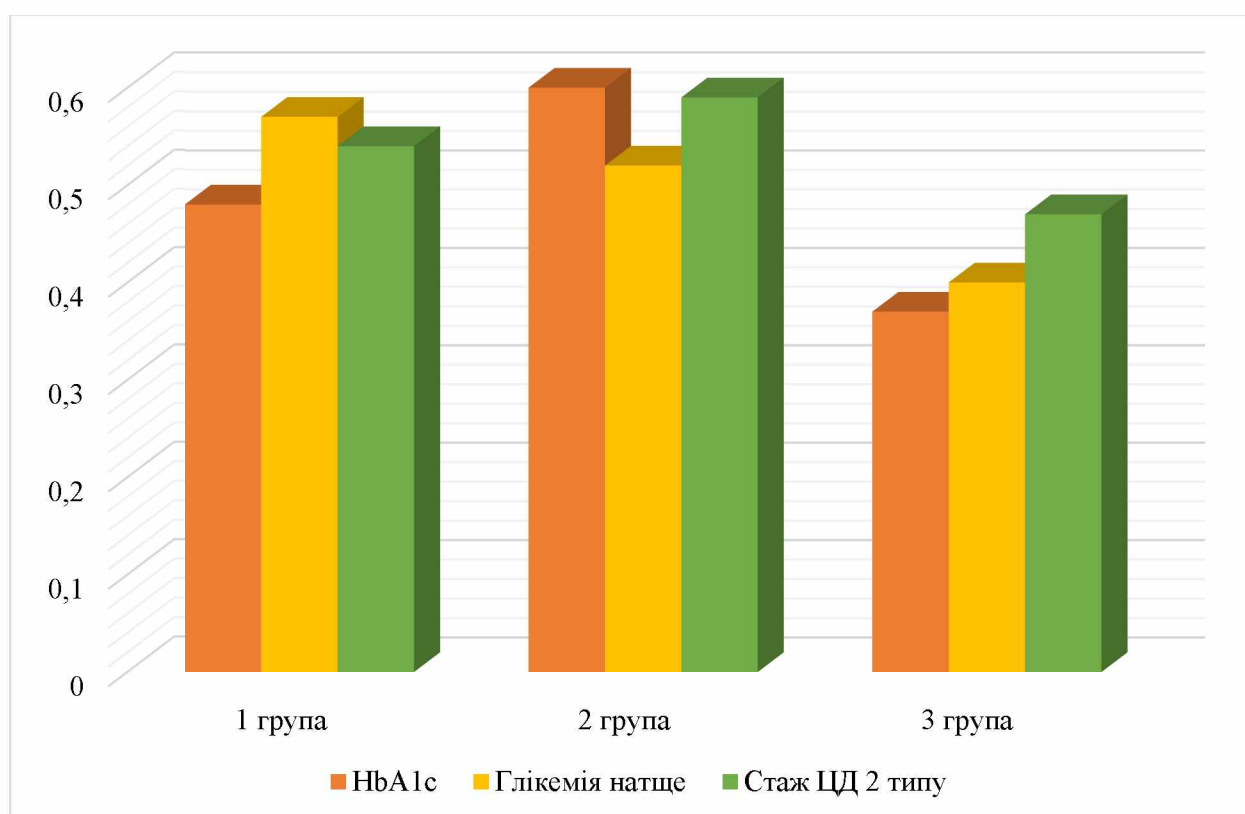


Рис. 6.4. Рівні коефіцієнту кореляції між значеннями HbA1c, глікемії натще та стажу ЦД 2 типу з результатами оцінювання за шкалою NIS-LL.

У ході кореляційного аналізу між значеннями HbA1c, глікемії натще та стажу ЦД 2 типу з результатами оцінювання за шкалою NIS-LL було виявлено, що усі досліджувані зв'язки виявились статистично достовірними, однак найменші показники коефіцієнту кореляції було зафіксовано для пацієнтів зі змішаним типом ДДПН. Також було проілюстровано, що у кожній групі найвища сила кореляції була характерна для різних досліджуваних параметрів; у 1 групі – для рівня глікемії натще, у 2 групі – для глікованого гемоглобіну, у 3 групі для стажу ЦД 2 типу.

Результати подальшого кореляційного аналізу показників ІЛ-6, ІЛ-10, глікованого гемоглобіну, глікемії натще та стажем ЦД 2 типу з результатами анкетування за шкалою MNSI представлено у таблиці 6.7.

Таблиця 6.7

Результати кореляційного аналізу між лабораторними показниками запального процесу, вуглеводного обміну, стажем ЦД 2 типу та результатами анкетування за шкалою MNSI

Показники		1 група (n = 37)	2 група (n = 29)	3 група (n = 30)
ІЛ-6, пг/мл	r	0,59	0,38	0,32
	p	<0,01	<0,05	<0,05
ІЛ-10, пг/мл	r	0,37	0,28	0,46
	p	<0,05	0,09	<0,05
HbA1c, %	r	0,38	0,39	0,41
	p	<0,05	<0,05	<0,05
Глікемія натще, ммоль/л	r	0,41	0,43	0,34
	p	<0,05	<0,05	<0,05
Стаж ЦД, років	r	0,55	0,63	0,43
	p	<0,01	<0,01	<0,05

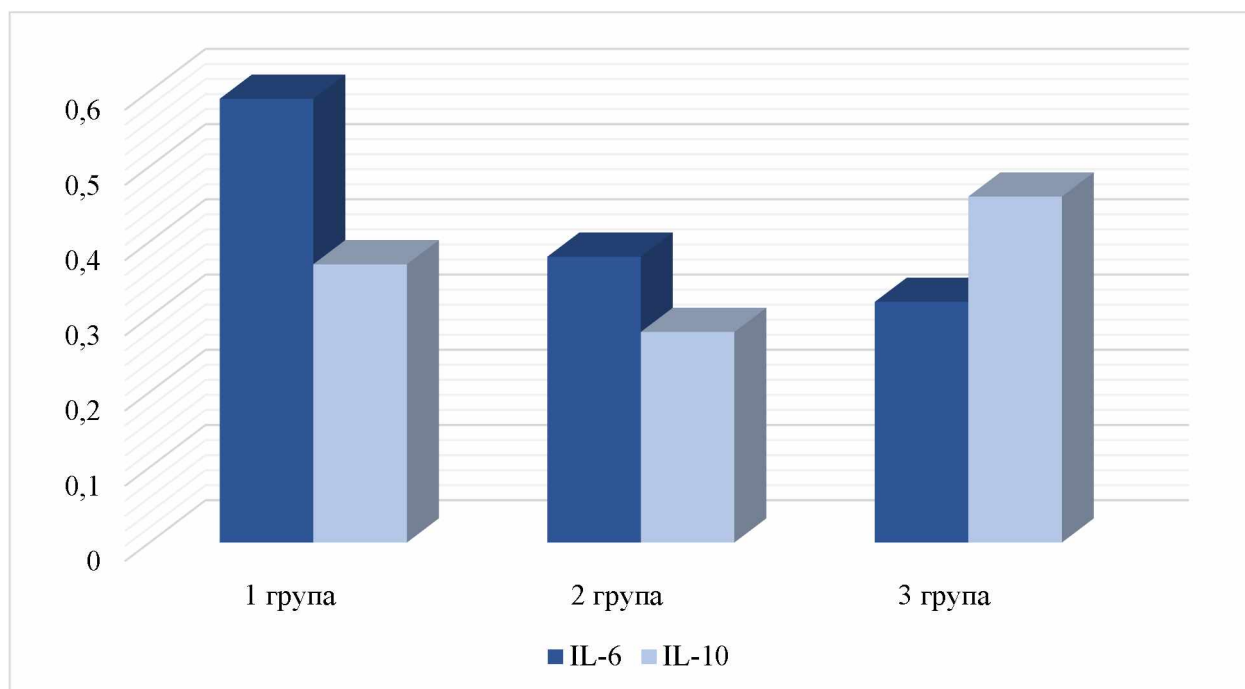


Рис. 6.5. Рівні коефіцієнту кореляції між значеннями ІЛ-6 та ІЛ-10 з результатами оцінювання за шкалою MNSI.

При дослідженні кореляційних зв'язків між значеннями ІЛ-6 та ІЛ-10 з результатами оцінювання за шкалою MNSI було виявлено статистично достовірні кореляції для усіх показників, окрім рівню ІЛ-10 у 2 групі та ІЛ-6 у 3 групі. Окрім цього було виявлено, що сила кореляційного зв'язку з кількістю балів за шкалою MNSI для хворих з аксональною та демієлінізуючою ДДПН була вищою для рівнів ІЛ-6 (рис. 6.5).

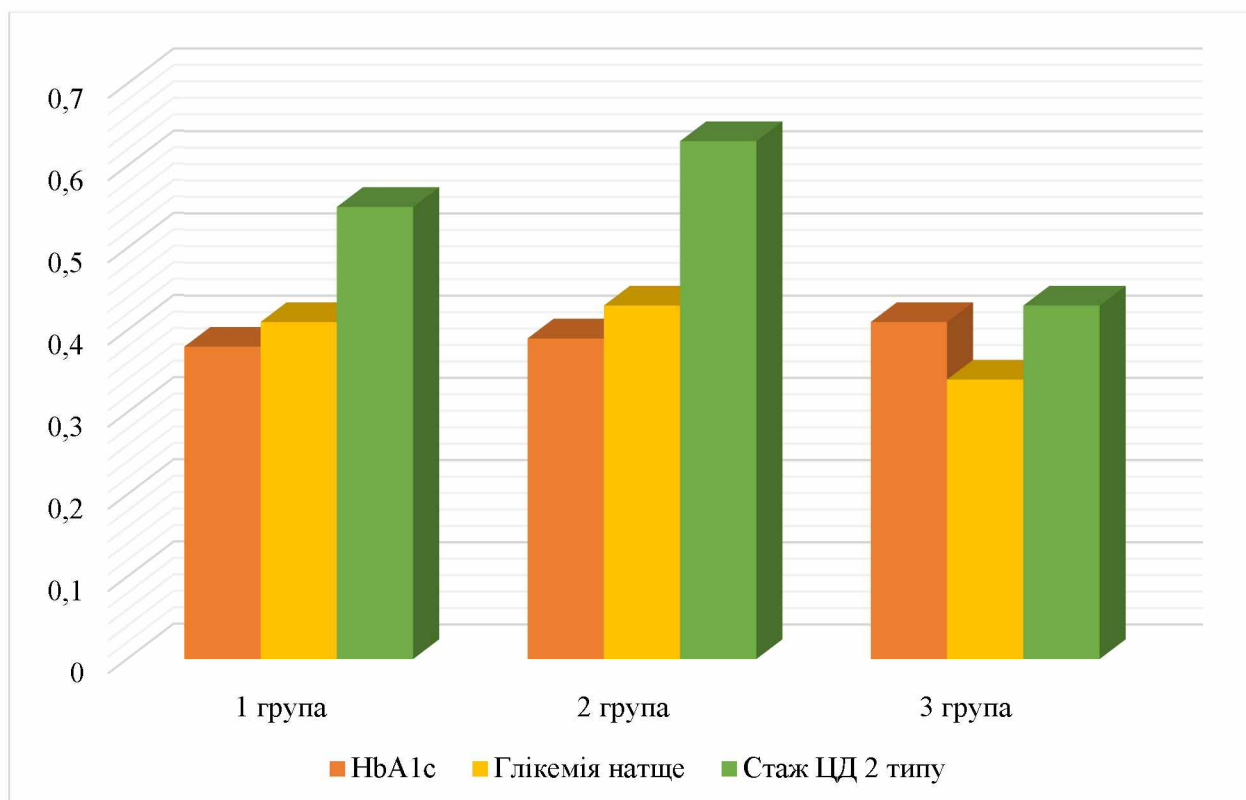


Рис. 6.6. Рівні коефіцієнту кореляції між значеннями HbA1c, глікемії натще та стажу ЦД 2 типу з результатами оцінювання за шкалою MNSI.

При порівнянні рівнів коефіцієнту кореляції між значеннями HbA1c, глікемії натще та стажу ЦД 2 типу з результатами оцінювання за шкалою MNSI було виявлено, що усі зв'язки було статистично достовірні, однак у 1 та 2 групах було виявлено що сила кореляції для показнику стажу ЦД 2 типу була значно вище ніж для показників глікованого гемоглобіну та глікемії натще (рис. 6.6).

**Результати кореляційного аналізу між лабораторними показниками
запального процесу, вуглеводного обміну, стажем ЦД 2 типу та
результатами анкетування за шкалою PainDetect**

Показники		1 група (n = 37)	2 група (n = 29)	3 група (n = 30)
ІЛ-6, пг/мл	r	0,12	0,23	0,33
	p	0,562	0,365	<0,05
ІЛ-10, пг/мл	r	0,17	0,11	0,26
	p	0,518	0,713	0,112
HbA1c, %	r	0,24	0,26	0,27
	p	0,167	0,113	0,1
Глікемія натще, ммоль/л	r	0,2	0,22	0,28
	p	0,252	0,211	0,093
Стаж ЦД, років	r	0,25	0,36	0,33
	p	0,121	<0,05	<0,05

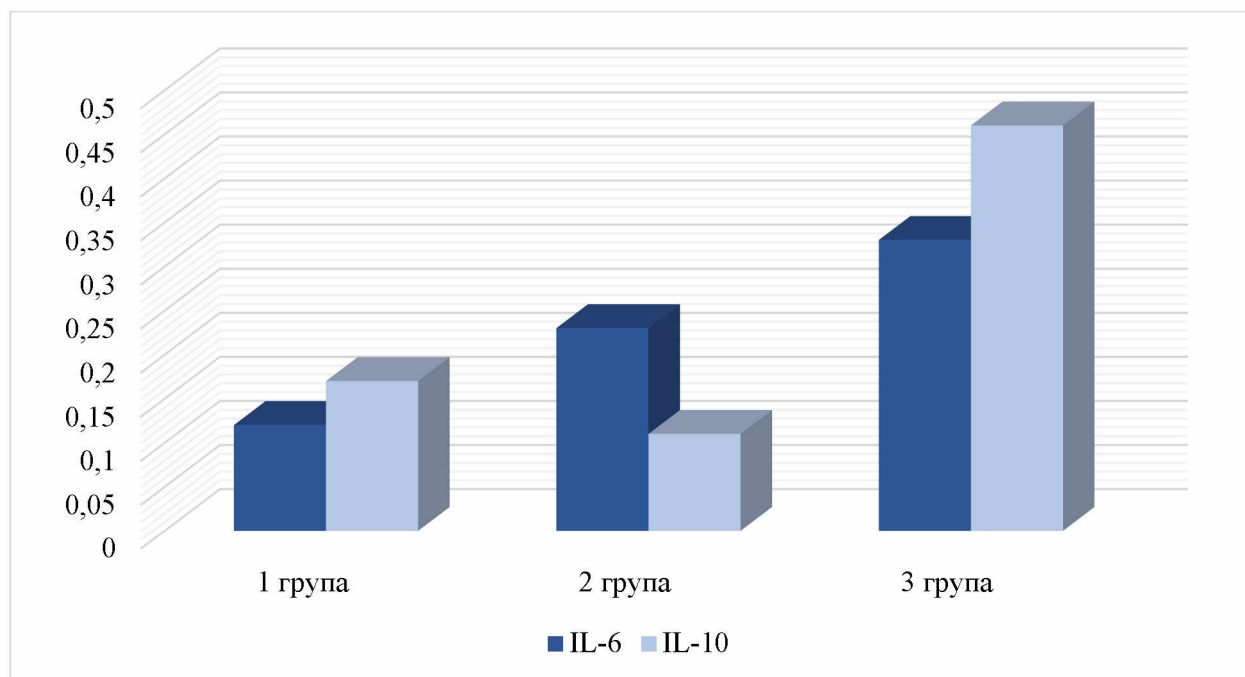


Рис. 6.7. Рівні коефіцієнту кореляції між значеннями ІЛ-6 та ІЛ-10 з результатами оцінювання за шкалою PainDetect.

Аналіз рівнів коефіцієнту кореляції між значеннями ІЛ-6 та ІЛ-10 з результатами оцінювання за шкалою PainDetect проілюстрував, що статистично

достовірні імовірні кореляційні зв'язки було виявлено тільки для представників 3 групи. Також потрібно зазначити, що сила зв'язку була вищою для показнику ІЛ-10 (табл. 6.8, рис. 6.7).

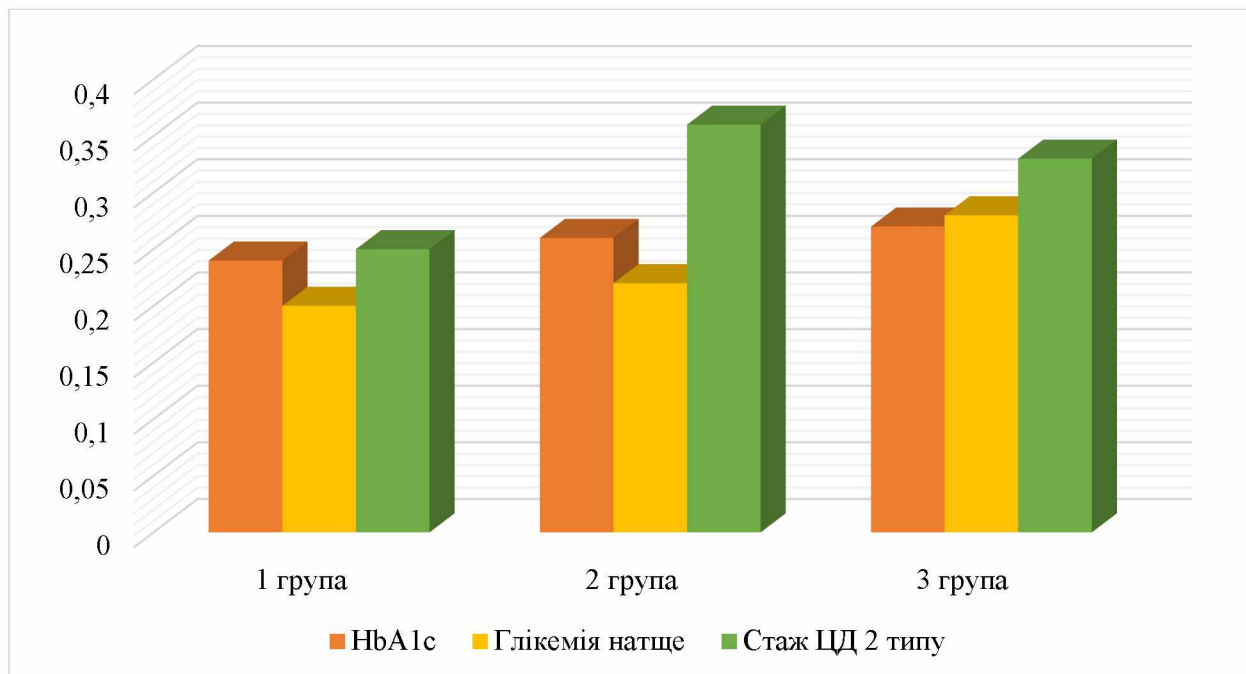


Рис. 6.8. Рівні коефіцієнту кореляції між значеннями HbA1c, глікемії натще та стажу ЦД 2 типу з результатами оцінювання за шкалою PainDetect.

Подальший кореляційний аналіз між значеннями HbA1c, глікемії натще з результатами оцінювання за шкалою PainDetect не виявив жодної достовірної кореляції для показників глікованого гемоглобіну та глікемії натще. У 2 та 3 групах було зафіксовано помірний прямий кореляційний зв'язок результатів за шкалою PainDetect та стажем ЦД 2 типу (рис. 6.8).

6.2. Особливості зв'язків між показниками патології вуглеводного обміну та електрофізіологічними параметрами.

З метою виявлення впливу декомпенсації вуглеводного обміну та інтенсивності запального процесу на розвиток структурно-функціональних порушень в периферичних нервах за даними ЕНМГ було проведено

кореляційний аналіз між значеннями глікованого гемоглобіну, рівнями ІЛ-6, ІЛ-10 та показниками ЕНМГ дослідження. Результати проведеного аналізу наведено у таблицях 6.9, 6.10 та 6.11.

Таблиця 6.9

Кореляційні зв'язки між рівнями ІЛ-6 та різними показниками ЕНМГ дослідження на нижніх кінцівках

Показники			ІЛ-6 1 група	ІЛ-6 2 група	ІЛ-6 3 група
Амплітуда м'язових відповідей	Малогомілковий нерв у дистальній точці	r	-0,62	-0,67	-0,59
		p	<0,01	<0,01	<0,01
	Малогомілковий нерв у проксимальній точці	r	-0,24	-0,52	-0,46
		p	0,132	<0,01	<0,05
Дистальна латентність		r	0,64	0,52	0,65
		p	<0,01	<0,01	<0,01
Швидкість проведення нервового імпульсу на сегменті передплюсни		r	-0,4	-0,33	-0,42
		p	<0,05	<0,05	<0,05
Амплітуда м'язових відповідей	Стегновий нерв на рівні пахової складки	r	-0,18	-0,2	-0,13
		p	0,464	0,298	0,592
Дистальна латентність		r	0,39	0,52	0,49
		p	<0,05	<0,01	<0,05
Амплітуда сенсорних відповідей	Литковий нерв	r	-0,33	-0,35	-0,52
		p	<0,05	<0,05	<0,01
Швидкість проведення нервового імпульсу		r	-0,34	-0,32	-0,42
		p	<0,05	<0,05	<0,05

Таблиця 6.10

Кореляційні зв'язки між рівнями ІЛ-10 та різними показниками ЕНМГ дослідження на нижніх кінцівках

Показники			ІЛ-10 1 група	ІЛ-10 2 група	ІЛ-10 3 група
Амплітуда м'язових відповідей	Малогомілковий нерв у дистальній точці	r	-0,46	-0,32	-0,42
		p	<0,05	<0,05	<0,05
	Малогомілковий нерв у проксимальній точці	r	-0,22	-0,34	-0,43

		p	0,331	<0,05	<0,05
Дистальна латентність		r	0,55	0,37	0,62
		p	<0,01	<0,05	<0,01
Швидкість проведення нервового імпульсу на сегменті передплюсни		r	-0,42	-0,23	-0,53
		p	<0,05	0,307	<0,01
Амплітуда м'язових відповідей	Стегновий нерв на рівні пахової складки	r	-0,12	-0,23	-0,11
		p	0,622	0,364	0,659
Дистальна латентність		r	0,43	0,38	0,55
		p	<0,05	<0,05	<0,01
Амплітуда сенсорних відповідей	Литковий нерв	r	-0,34	-0,29	-0,46
		p	<0,05	0,074	<0,05
Швидкість проведення нервового імпульсу		r	-0,37	-0,27	-0,4
		p	<0,05	0,098	<0,05

Таблиця 6.11

Кореляційні зв'язки між показниками глікованого гемоглобіну та різними показниками ЕНМГ дослідження на нижніх кінцівках

Показники			HbA1c 1 група	HbA1c 2 група	HbA1c 3 група
Амплітуда м'язових відповідей	Малогомілковий нерв у дистальній точці	r	-0,67	-0,59	-0,55
		p	<0,01	<0,01	<0,01
	Малогомілковий нерв у проксимальній точці	r	-0,16	-0,58	-0,53
		p	0,398	<0,01	<0,01
Дистальна латентність		r	0,57	0,55	0,62
		p	<0,01	<0,01	<0,01
Швидкість проведення нервового імпульсу на сегменті передплюсни		r	-0,36	-0,31	-0,34
		p	<0,05	<0,05	<0,05
Амплітуда м'язових відповідей	Стегновий нерв на рівні пахової складки	r	-0,14	-0,08	-0,12
		p	0,421	0,644	0,465
Дистальна латентність		r	0,52	0,6	0,54
		p	<0,01	<0,01	<0,01

Амплітуда сенсорних відповідей	Литковий нерв	r	-0,38	-0,42	-0,64
		p	<0,05	<0,05	<0,01
Швидкість проведення нервового імпульсу		r	-0,28	-0,35	-0,39
		p	0,082	<0,05	<0,05

У ході проведеного дослідження здебільшого було виявлено зворотні кореляційні зв'язки між амплітудою м'язових відповідей у малогомілкового нерві, швидкістю проведення нервового імпульсу на сегменті передплюсни, амплітудою сенсорних відповідей та швидкістю проведення імпульсу по литковому нерву з показниками вмісту ІЛ-6, ІЛ-10 та глікованого гемоглобіну в крові. Також було встановлено прямі взаємозв'язки зазначених лабораторних показників з тривалістю дистальної латентності вищезазначених нервів, $p < 0,05$. Виключенням стала амплітуда м'язових відповідей у проксимальній точці, з якою не було верифіковано достовірних взаємозв'язків з вищевказаними лабораторними показниками, усі $p > 0,05$. Також не було встановлено достовірного зв'язку між швидкістю проведення нервового імпульсу литкового нерву та глікованим гемоглобіном, $p > 0,05$.

Серед досліджуваних пар показників найвищу силу кореляційних зв'язків було зафіксовано між амплітудою м'язових відповідей малогомілкового нерву у проксимальній точці у 1 та 2 групах з рівнями ІЛ-6 ($r = -0,62$, $p < 0,01$; $r = -0,67$, $p < 0,01$) та HbA1c ($r = -0,67$, $p < 0,01$; $r = -0,59$, $p < 0,01$); дистальною латентністю малогомілкового нерву у 3 групі з рівнями ІЛ-6 ($r = 0,65$, $p < 0,01$) та HbA1c ($r = 0,62$, $p < 0,01$), а також у 1 групі з рівнем ІЛ-6 ($r = 0,64$, $p < 0,01$); дистальною латентністю стегнового нерву у 2 групі зі значеннями HbA1c ($r = 0,6$, $p < 0,01$).

Окремо потрібно зазначити, що при аналізі кореляційних зв'язків між показниками ЕНМГ та рівнями ІЛ-10 хворих з ДДПН за демієлінізуючим типом у всіх парах значень було зафіксовано найнижчу силу взаємозв'язків.

Достовірних взаємозв'язків при аналізі показників стегового нерву на рівні пахової складки з досліджуваними лабораторними показниками зафіксовано не було, усі $p > 0,05$.

Окремо було проведено кореляційний аналіз зв'язків між роками стажу ЦД та значеннями амплітуди м'язових та сенсорних відповідей досліджуваних нервів. Результати проведеного аналізу наведено у таблиці 6.12 та рисунку 6.9.

Таблиця 6.12

Кореляційні зв'язки між роками стажу ЦД та значеннями амплітуди м'язових відповідей досліджуваних нервів

Показники		Стаж ЦД 1 група	Стаж ЦД 2 група	Стаж ЦД 3 група
Ліктьовий нерв у дистальній точці	r	-0,44	-0,48	-0,56
	p	<0,05	<0,05	<0,01
Ліктьовий нерв у проксимальній точці	r	-0,47	-0,4	-0,59
	p	<0,05	<0,05	<0,01
М'язовошкірний нерв на рівні точки Ерба	r	-0,35	-0,39	-0,52
	p	<0,05	<0,05	<0,01
Малогомілковий нерв у дистальній точці	r	-0,32	-0,37	-0,44
	p	<0,05	<0,05	<0,05
Малогомілковий нерв у проксимальній точці	r	-0,34	-0,36	-0,47
	p	<0,05	<0,05	<0,05
Стегновий нерв на рівні пахової складки	r	-0,17	0,08	-0,33
	p	0,366	0,651	<0,05

Подальший аналіз взаємозв'язків між рівнем амплітуди м'язових відповідей ліктьового нерву та стажем ЦД в обох точках та м'язовошкірного нерву виявив вірогідну зворотну кореляцію у 1 та 2 групах (усі $p < 0,05$), а також зворотній зв'язок середньої сили при дослідженні пацієнтів зі змішаним типом периферичної ПНП (усі $p < 0,01$). Також було констатовано наявність вірогідного зворотного кореляційного зв'язку між рівнями амплітуди м'язових відповідей малогомілкового нерву в обох досліджуваних точках та тривалістю анамнезу

ЦД, усі $p < 0,05$. При аналізі показників стегнового нерву вірогідний взаємозв'язок зворотного характеру було встановлено тільки у групі хворих з аксонально-дем'єлінізуючим типом ПНП, $p < 0,05$.

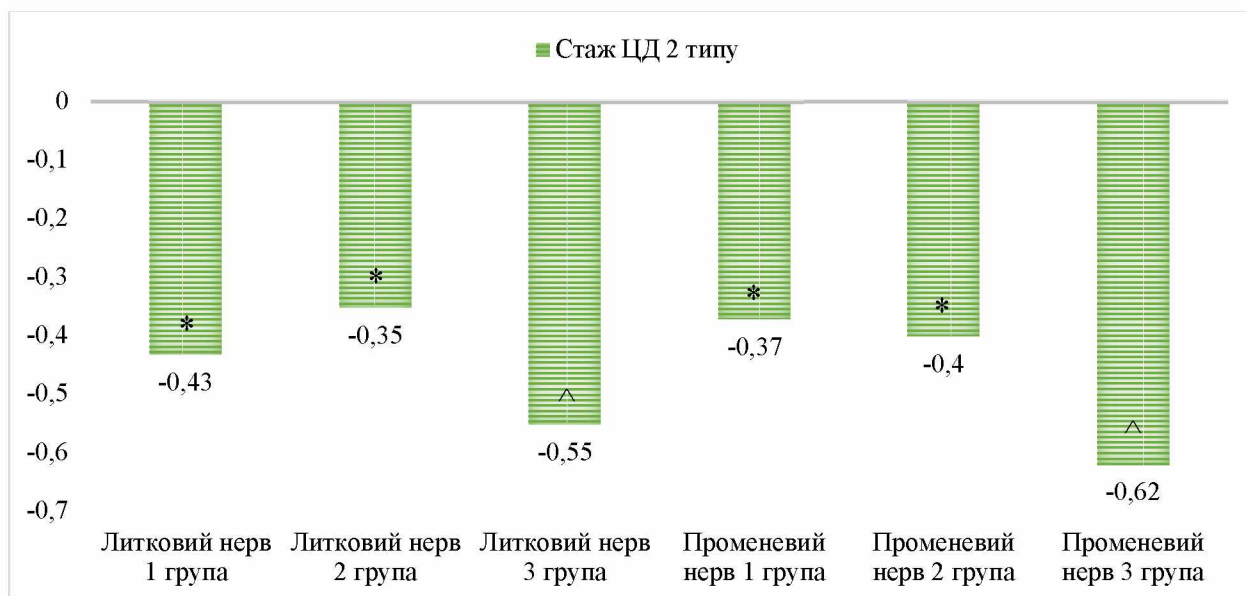


Рис. 6.9. Кореляційні зв'язки між тривалістю анамнезу ЦД та значеннями амплітуди сенсорних відповідей досліджуваних нервів.

Примітка: ^ – $p < 0,01$, * – $p < 0,05$.

Таким чином, було виявлено вірогідні зворотні зв'язки між амплітудою сенсорних відповідей обох досліджуваних нервів та стажем ЦД 2 типу у 1 та 2 групах, усі $p < 0,05$, а також зворотну кореляцію середньої сили серед хворих зі змішаним типом периферичної ПНП, обидва $p < 0,01$.

Резюме. У ході проведеного дослідження було виявлено, що рівень IL-6 у пацієнтів з ЦД 2 типу, ускладненим ДДПН незалежно від патогенетичного типу ураження мав прямі вірогідні кореляційні зв'язки з вираженістю неврологічної симптоматики, об'єктивованою за шкалами MNSI, TSS та NIS-LL.

Однак, у хворих з дем'єлінізуючим механізмом ураження периферичних нервів не було зафіксовано достовірних зв'язків рівню IL-10 з кількостями балів

за шкалами MNSI та TSS. Також не було виявлено верифіковано кореляційний зв'язок між рівнем IL-6 у 3 групі з результатами анкетування за шкалою MNSI.

Проведений кореляційний аналіз довів наявність зворотних кореляційних зв'язків між амплітудою м'язових відповідей у малогомілковому нерві, швидкістю проведення нервового імпульсу на сегменті передплюсни, амплітудою сенсорних відповідей та швидкістю проведення імпульсу по литковому нерву та показниками вмісту IL-6, IL-10 та глікованого гемоглобіну в крові, а також прямі взаємозв'язки зазначених лабораторних показників з тривалістю дистальної латентності вищезазначених нервів. При цьому, найнижча сила зв'язків між нейрофізіологічними та біохімічними показниками була зафіксована для IL-10 у 2 групі, а достовірних взаємозв'язків між рівнями досліджуваних лабораторних маркерів та амплітудою м'язових відповідей стегнового нерву у жодній з груп виявлено не було.

Було виявлено, що амплітуди моторних та сенсорних відповідей у більшості досліджуваних у ході електронейрофізіологічного дослідження точок мали зворотну кореляцію з тривалістю анамнезу ЦД 2 типу.

Основні положення та результати цього розділу висвітлені в таких публікаціях і виступах:

1. Сушецька, Д., і О. ТОВАЖНЯНЬСЬКА. «Роль прозапальних та протизапальних факторів у формуванні полінейропатій у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу». Int Neurol J. 2025; 21(3):192-199., doi: 10.22141/2224-0713.21.3.2025.1174.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

ЦД – це група гетерогенних захворювань, спільним для яких є підвищення концентрації глюкози в крові, частота виявлення яких останніми десятиріччями стрімко зростає [1,2,3]. Вже наразі вважається, що приблизно 9% дорослих мають ознаки даної патології, а 9 з 10 таких випадків припадають саме на ЦД 2 типу [4]. Патолофізіологічним підґрунтям розвитку даного захворювання є формування стану периферичної ІР, що у свою чергу призводить до розладу усіх ланок метаболізму та в першу чергу хронічної гіперглікемії [5,6,7].

Поступові зміни на тлі декомпенсації вуглеводного обміну призводять до формування різних ускладнень ЦД 2 типу: макроангіопатій та мікроангіопатій (діабетична нефропатія, ретинопатія та мікроангіопатія судин нижніх кінцівок). Однак, патологічні зміни, що базуються на хронічній ішемізації периферичних тканин також спостерігаються у ендоневральних судинах, що є основою для розвитку хронічної діабетичної ПНП. Виділяють два провідні патолофізіологічними механізмами ураження периферичних нервів: аксональна дегенерація та демієлінізація. Таким чином, ДДПН на тлі ЦД 2 типу класифікують в залежності від домінації того чи іншого характеру ураження, або їх рівнозначної комбінації [8,9,10,11,12].

Усі вказані типи периферичної ДДПН мають характерні клініко-неврологічні прояви, однак наразі активно вивчаються електрофізіологічні та молекулярні особливості розвитку даних ускладнень ЦД 2 типу. Серед провідних маркерів запального процесу з формуванням зазначеної патології виділяють: TLR 4, TNF α , TGF β , CXCL-10, MCP-1, IFN-G, IP-10 Е-селектин та інтерлейкіни (IL-6, IL-9, IL-10, IL-1, IL12p70, IL-13 та IL-17A) [13,14,15]. Особливої уваги заслуговують прозапальний цитокін IL-6 та протизапальний IL-10. Є дані, що їх баланс корелює зі ступенем порушення клініко-неврологічного статусу пацієнтів з периферичної ПНП на тлі ЦД 2 типу [16, 17].

Незважаючи на велику кількість досліджень стосовно клініко-неврологічних, електрофізіологічних та молекулярних особливостей перебігу

різних типів ПНП на тлі ЦД 2 типу в залежності від домінації певного патофізіологічного механізму ураження периферичних нервів, наразі дане питання є недостатньо вивченим, а отриманні знання не структурованими. Подальшого дослідження потребує аналіз взаємозв'язків між клінічними, електрофізіологічними та лабораторними параметрами даної нозології з метою модернізації підходів до діагностики, лікування та динамічного спостереження пацієнтів з периферичної ПНП на тлі ЦД 2 типу.

Метою дослідження було удосконалення діагностики, диференційної діагностики та прогнозу діабетичної дистальної полінейропатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу з урахуванням ролі запальних цитокінів.

Для реалізації поставленої мети вирішували такі завдання:

1. Дослідити клінічну варіабельність, структуру та вираженість діабетичної ПНП у хворих на ЦД 2 типу.

2. Визначити особливості нервової провідності периферичних нервів у хворих на ЦД 2 типу за допомогою ЕНМГ дослідження. Провести співставлення клінічної варіабельності та структурних порушень периферичних нервів у хворих на ЦД 2 типу за даними ЕНМГ дослідження в залежності від патофізіологічного патерну.

3. Визначити роль про- та протизапальних факторів у формуванні ДДПН у хворих на ЦД 2-го типу.

4. Провести кореляційний аналіз між клінічними проявами, показниками нейроміографічного дослідження та вмісту про- та протизапальних факторів у хворих на ЦД 2 типу з ДДПН в залежності патофізіологічного патерну.

5. Виділити діагностично-прогностичні маркери розвитку ДДПН у хворих на ЦД 2 типу в залежності від патофізіологічного патерну.

Об'єкт дослідження: діабетична дистальна полінейропатія при ЦД 2 типу.

Предмет дослідження: клінічні особливості, нейрофізіологічні показники структурних порушень периферичних нервів, показники протизапальних та прозапальних цитокінів у сироватці крові пацієнтів (IL-6 та IL-10).

Для досягнення мети та вирішення задач дослідження були використані ряд методів та методик. Для оцінки вираженості клінічних проявів діабетичної дистальної ПНП було використано клінічне інтерв'ю, оцінку неврологічного статусу; для кількісної оцінки вираженості симптомів – аналогову шкалу болю ВАШ, шкалу «Загальний підрахунок симптомів невропатій (Total Symptom Score, TSS) та Мічиганський опитувальник для скринінгу невропатій (Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI), для оцінки неврологічного дефіциту в ногах – шкалу «Підрахунок невропатичної симптоматики в ногах» (Neuropathy Impairment Score of the Lower Limb, NIS-LL), для визначення наявності невропатичного компонента больового синдрому – валідований опитувальник «PainDETECT»; для оцінки стану нервової провідності – електронейроміографічне дослідження; для оцінки стану біохімічних процесів – визначення рівня глюкози за допомогою глюкозооксидазного методу, рівня глікованого гемоглобіну фотометричним методом, рівнів інтерлейкіну-6 та інтерлейкіну-10 за допомогою імунохемилюмінесцентного методу; для представлення даних – методи описової статистики; для порівняння груп та оцінки даних в динаміці – параметричні та непараметричні методи порівняння груп; для виявлення взаємозв'язків – кореляційний аналіз; для оцінки впливу факторів – дисперсійний аналіз; для оцінки прогностичної ролі факторів – регресійний аналіз.

Наукова новизна одержаних результатів. У ході даного дослідження вперше систематизовано відмінності формування та клініко-неврологічні особливості перебігу аксонального, демієлінізуючого та аксонально-демієлінізуючого типів ДДПН на тлі ЦД 2 типу. Аксональний тип ДДПН характеризувався вищим балом за шкалою TSS ($8,32 \pm 1,27$); середньою інтенсивністю больового синдрому у нижніх кінцівках $5,4 \pm 0,6$ балів за ВАШ; домінуванням серед об'єктивних ознак порушень поверхневих видів чутливості; асиметричністю клінічних та неврологічних проявів. При демієлінізуючому типі ДДПН у хворих спостерігалися найнижчий бал за шкалою TSS ($5,14 \pm 0,95$ балів); легка інтенсивність больового синдрому $3,2 \pm 0,8$ балів за ВАШ; домінування

об'єктивних порушень рухових функцій та глибокої (вібраційної) чутливості в нижніх кінцівках; симетричність суб'єктивної та об'єктивної симптоматики. Формування змішаного варіанту ДДПН супроводжувалося збільшенням частоти та вираженості всіх суб'єктивних скарг та об'єктивних синдромів; найбільшою інтенсивністю больового синдрому $8,1 \pm 1,2$ балів за ВАШ; домінуванням порушень моторних функцій, больової та вібраційної чутливості.

Уперше проведено оцінку ролі про- та протизапальних факторів у процесі формування ДДПН у хворих на ЦД 2-го типу. Виявлено, що найвищі рівні як IL-6, так і IL-10 є характерними для пацієнтів зі змішаним типом ДДПН ($16,4 \pm 2,89$ пг/мл та $77,1 \pm 19,12$ пг/мг відповідно), а найнижчі для хворих з переважанням аксональної дегенерації у патогенезі полінейропатії – $7,44 \pm 0,52$ пг/мл та $18,56 \pm 8,38$ пг/мг відповідно. При демієлінізуючому типі ДДПН рівні IL-10, на відміну від значень IL-6, були не проміжними, а співставними з аналогічними значеннями у представників 3 групи, $p > 0,05$.

Верше було визначено різну силу кореляційного зв'язку між рівнями про- та протизапальних цитокінів у пацієнтів з ДДПН. Розвиток аксонального типу діабетичної ПНП відбувався у поєднанні із підвищенням вмісту обох цитокінів у крові із сильним кореляційним зв'язком між ними ($r = 0,77$, $p < 0,005$). Такі ж дані були отримані й у групі пацієнтів зі змішаним варіантом діабетичної ПНП ($r = 0,83$, $p < 0,005$). У хворих з демієлінізуючим варіантом діабетичної дистальної ПНП збільшенням вмісту обох цитокінів супроводжувалося наявністю між ними прямого зв'язку, проте меншої сили ($r = 0,42$, $p < 0,05$).

Встановлений кореляційний зв'язок між формуванням певних патофізіологічних патернів ДДПН та стадією діабетичної дистальної ПНП ($\chi^2 = 7,03$, $p < 0,05$), стадією ЦД 2 типу ($\chi^2 = 16,939$, $p < 0,01$), ступенем декомпенсації вуглеводного обміну ($\chi^2 = 9,488$, $p < 0,05$).

На підставі кореляційного аналізу клінічних, електронейроміографічних та біохімічних показників встановлені діагностично-прогностичні маркери формування ДДПН у хворих на ЦД 2 типу в залежності від співвідношення активності процесів аксональної дегенерації та демієлінізації.

Практичне значення одержаних результатів. В роботі обгрунтовано новий підхід до діагностики та диференційної діагностики ДДПН на тлі ЦД 2 типу з урахуванням патофізіологічного паттерну та встановлена доцільність комплексної оцінки клініко-анамнестичних, нейрофізіологічних даних, стану метаболічних та запальних процесів для прогнозу перебігу ДДПН при ЦД 2 типу. Вперше встановлено наявність та особливості взаємозв'язків між даними клініко-неврологічного статусу, даними електрофізіологічного дослідження, рівнями про- та протизапальних факторів, а також ступенем декомпенсації метаболічного статусу у хворих з ДДПН на тлі ЦД 2 типу в залежності від патофізіологічного характеру ураження периферичних нервів, що удосконалює процеси діагностики, прогнозу та менеджменту даної патології в клінічній практиці.

Дослідницька робота, представлена у дисертації, була здійснена на кафедрі неврології Харківського національного медичного університету в Харкові, Україна. Процес обстеження пацієнтів проходив з 2021 по 2023 рік та відбувався у неврологічному та ендокринологічному відділеннях в Філії «Університетська лікарня» Харківського національного медичного університету у місті Харків. Перед ініціацією дослідження усі учасники надавали письмову інформовану згоду на свою участь у ньому та обробку персональних даних.

З метою нівелювання впливу неврахованих факторів на результати дослідження та подальшої достовірної оцінки результатів відбір пацієнтів проводився згідно з встановленими критеріями включення та виключення. Критеріями включення стали: особи віком від 40 до 60 років, чоловіки та жінки з ЦД 2-го типу, які страждають ДДПН та відповідають рекомендаціям EFNS/PNS 2010, EASD 2019, ADA 2020; пацієнти, які самостійно підписали інформовану згоду на участь у науковому клінічному дослідженні. Також було сформульовано наступні критерії виключення: особи віком до 40 років та понад 60 років, наявність іншої неврологічної патології, психічних захворювань, важкої соматичної патології; відмова пацієнта приймати участь у науковому

клінічному дослідженні на будь-якому етапі та небажання підписати інформовану згоду на участь у ньому; вагітність.

Отже, згідно з вищевказаними критеріями було відібрано 96 пацієнтів з встановленим діагнозом ЦД 2 типу та ДДПН. Результати комплексного обстеження даної групи хворих і стали основою для даної дисертаційної роботи. Усім пацієнтам було проведено об'єктивне клініко-неврологічне, електронеурологічне та лабораторне обстеження.

Згідно з результатами дослідження клініко-неврологічного статусу відібраних хворих було зроблено висновок, що для пацієнтів з периферичною ПНП на тлі ЦД 2 типу більш притаманним є порушення моторної функції та поява суб'єктивної неврологічної симптоматики у кінцівках, ніж порушення чутливості. Також було констатовано, що представникам даної групи хворих поява суб'єктивної та об'єктивної симптоматики на нижніх кінцівках є більш притаманною ніж на верхніх кінцівках.

Надалі усім пацієнтам було визначено домінуючий патофізіологічний патерн ураження периферичних нервів за допомогою методу ЕНМГ. Згідно з отриманими результатами 96 учасників дослідження було розподілено на 3 групи. До 1 групи увійшло 37 пацієнтів з аксональною ДДПН на тлі ЦД 2 типу. 2 групу склали 29 хворих, у яких за даними електронеурологічного дослідження було виявлено переважно ознаки демієлінізуючого процесу в периферичних нервах. 30 пацієнтів зі змішаним типом ДДПН сформували 3 групу. Також з метою оцінки особливостей стану хворих з ДДПН на тлі ЦД 2 типу було відібрано 30 відносно здорових осіб відповідного віку, що склали КГ.

Аналіз отриманих електронеурологічних особливостей представників 3 експериментальних груп виявив ряд достовірних відмінностей. Наприклад, амплітуда м'язових відповідей при стимуляції ліктьового нерву у дистальній та проксимальній точках, а також м'язово-шкірного нерву на рівні точки Ерба достовірно різнилась тільки між хворими з аксональним та змішаним типами ДДПН: $4,6 \pm 0,6$ мВ, $4,5 \pm 0,6$ мВ, $5,1 \pm 0,4$ мВ відповідно та $3,2 \pm 0,3$ мВ, $3,1 \pm 0,3$ мВ, $3,5 \pm 0,5$ мВ відповідно, усі $p < 0,05$. Дистальна латентність при

стимуляції ліктьового та м'язово-шкірного нервів виявилась найнижчою у представників 1 групи: $5 \pm 0,2$ мс та $4,1 \pm 0,3$ мс відповідно, усі $p < 0,05$. Достовірної різниці між швидкістю проведення нервового імпульсу по ліктьовому нерву у представників різних груп виявлено не було. Також було відмічено, що тривалість F хвилі при стимуляції ліктьового нерву у 3 групі були вище при порівнянні з пацієнтами 1 груп: $42,1 \pm 3,1$ мс та $34,6 \pm 2,2$ мс відповідно, $p < 0,05$.

У ході подальшого дослідження променевого нерву було виявлено, що як показник амплітуди сенсорних відповідей, так і швидкість проведення нервового імпульсу були найвищими у 1 групі ($7,38 \pm 0,52$ мкВ та $45,13 \pm 1,72$ м/с відповідно) та найнижчими у представників 3 групи ($3,97 \pm 0,45$ мкВ та $33,75 \pm 0,95$ м/с відповідно), усі $p < 0,05$ для амплітуди сенсорних відповідей та усі $p < 0,01$ для швидкості проведення імпульсу.

Серед сенсорних нервів на нижніх кінцівках було обрано литковий нерв. У ході аналізу результатів, отриманих при його стимуляції було отримано аналогічні дані: найвищі рівні амплітуди сенсорних відповідей та швидкості проведення нервового імпульсу було зафіксовано у пацієнтів з аксональним типом ДДПН ($2,98 \pm 0,27$ мкВ та $39,31 \pm 0,88$ м/с) відповідно, усі $p < 0,001$, а найнижчі у представників 3 групи: $0,82 \pm 0,29$ мкВ та $29,39 \pm 1,27$ м/с відповідно, усі $p < 0,01$.

У ході дослідження рівнів амплітуди м'язових відповідей малогомілкового нерву було виявлено, що найнижчі рівні даного показнику при стимуляції у дистальній точці були характерними для представників 3 групи – $0,91 \pm 0,12$ мВ, обидва $p < 0,005$. При стимуляції у проксимальній точці достовірна різниця показнику була виявлена тільки між 2 та 3 групами: $1,34 \pm 0,1$ мВ та $0,54 \pm 0,1$ мВ відповідно, $p < 0,001$. Також зазначимо, що достовірної різниці між рівнем амплітуди м'язових відповідей при стимуляції стегового нерву між 3 експериментальними групами виявлено не було. Згідно з отриманими даними електронейрофізіологічного дослідження, дистальна латентність при стимуляції малогомілкового та стегового нервів була найнижчою у пацієнтів з

аксональним механізмом ураження периферичних нервів: $4,62 \pm 0,34$ мс та $4,89 \pm 0,42$ мс відповідно, усі $p < 0.001$, окрім значення для малогомілкового нерву $p_{1\text{та}2} < 0.05$. За результатами проведеного статистичного аналізу достовірної різниці між показниками швидкості проведення імпульсу та тривалості F хвилі при стимуляції малогомілкового нерву верифіковано не було.

Після проведення розподілу на групи згідно з результатами електронеурологічного дослідження було проведено оцінку даних клініко-неврологічного статусу пацієнтів з ДДПН на тлі ЦД 2 типу в залежності від домінуючого механізму ураження периферичних нервів. Серед суб'єктивних скарг було оцінено мерзлякуватість, парестезії, оніміння, печіння, простріли та біль у верхніх та нижніх кінцівках. У ході статистичного аналізу достовірних ознак факторного впливу типу ДДПН на формування вищевказаних скарг у верхніх кінцівках виявлено не було, $p > 0,05$.

Напроти, згідно з отриманими результатами поява досліджуваних скарг у нижніх кінцівках залежала від домінації процесів аксональної дегенерації, або демієлінізації. Більшість пацієнтів з демієлінізуючою ДДПН на тлі ЦД 2 типу не відмічали досліджуваних скарг.

На відміну від них, групи пацієнтів, у яких за даними електронеурологічного дослідження (1 та 3 групи) у нижніх кінцівках відмічали мерзлякуватість у 37,8% та 33,3% випадків відповідно, оніміння у 89,2% та 93,3% випадків відповідно, парестезії у 81,1% та 86,7% випадків відповідно, простріли у 62,2% та 83,3% випадків відповідно, печіння у 86,5% та 93,3% випадків відповідно.

Інтенсивність больового синдрому було оцінено з використанням ВАШ. Таким чином, найбільш виражений біль у верхніх та нижніх кінцівках зафіксовано було у групі хворих зі змішаним типом ДДПН – $6,4 \pm 1$ балів та $8,1 \pm 1,2$ бали відповідно, обидва $p < 0,05$. Інтенсивність болю за ВАШ у верхніх та нижніх кінцівках у представників 1 групи також була вище ніж у хворих з демієлінізуючою ПНП: $3,8 \pm 0,8$ балів та $5,4 \pm 0,6$ балів проти $1,4 \pm 0,7$ балів та $3,2 \pm 0,8$ балів відповідно, усі $p < 0,05$.

Результати візуальної оцінки стану шкірних покривів пацієнтів не виявили достовірного впливу типу ДДПН на формування виявлених змін. Таким чином, у представників 1, 2 та 3 груп деформація стоп була виявлена у 16 (43,2%), 10 (34,5%) та 14 (46,7%) хворих відповідно ($\chi^2 = 0.962$, $p > 0,05$), сухість шкіри у 29 (78,4%), 18 (62,1%) та 20 (66,7%) пацієнтів відповідно ($\chi^2 = 2.253$, $p > 0,05$), інфікування у 3 (8,1%), 1 (3,4%) та 4 (13,3%) хворих відповідно ($\chi^2 = 1.89$, $p > 0,05$), тріщини шкіри дистальних відділів нижніх кінцівок у 22 (59,5%), 13 (44,8%) та 18 (60%) хворих відповідно ($\chi^2 = 1.813$, $p > 0,05$), виразкування у 7 (18,9%), 3 (10,3%) та 7 (23,3%) пацієнтів відповідно ($\chi^2 = 1.768$, $p > 0,05$).

Надалі у ході клініко-неврологічного дослідження було проведено оцінку таких сухожилкових рефлексів верхніх та нижніх кінцівок, як: рефлeksi з сухожилля біцепса та трицепса, карпорадіальний, колінний та ахіллів рефлeksi. Статистичний аналіз отриманих даних не виявив достовірного впливу типу ДДПН на порушення сухожилкових рефлексів у верхніх кінцівок виявлено не було, $\chi^2 = 4.016$, $p > 0,05$. Серед пацієнтів 1 та 3 груп було виявлено зниження рефлeksu з сухожилля двоголового м'яза плеча у 5,4% та 10% випадків відповідно, зниження рефлeksu з сухожилля трицепса у 8,1% та 13,3% випадках відповідно та зниження карпорадіального рефлeksu у 2,7% та 10% випадках відповідно. Також було виявлено, що сухожилкові рефлeksi на верхніх кінцівках були збережені у всіх представників з демієлінізуючим типом ДДПН на тлі ЦД 2 типу.

Результати дослідження порушень колінного та ахіллів рефлексів проілюстрував наявність достовірного впливу домінуючого механізму ураження периферичних нервів на тлі ЦД 2 типу, $\chi^2 = 67.857$ та $\chi^2 = 86.241$ відповідно, обидва $p < 0,01$. Серед представників 1 та 3 груп було зафіксовано зниження колінного рефлeksu у 67,6% та 53,3% випадків відповідно, а також арефлeksiю у 16,2% та 33,3% пацієнтів відповідно. У 86,2% представників 2 групи було виявлено підвищення колінного рефлeksu, а у решти зафіксовано нормальний рівень рефлeksu. У більшості хворих з демієлінізуючою ДДПН (62,1%) також було зафіксовано підвищення ахіллів рефлeksu. Дослідження даного рефлeksu у

пацієнтів з аксональним та змішаним типами ДДПН вияви його зниження у 56,8% та 43,3% випадків відповідно, а також арефлексію у 10,8% та 30% хворих відповідно.

Дослідження м'язової сили пацієнтів з ДДПН на тлі ЦД 2 типу виявило парез верхніх кінцівок у 10,3% пацієнтів 2 групи та 10% представників 3 групи, парез нижніх кінцівок у 13,51% представників 1 групи, 75,9% хворих 2 групи та 73,3% пацієнтів з аксонально-дем'єлінізуючим типом ДДПН, а також плегію нижніх кінцівок у 13,8% пацієнтів з ураженням периферичних нервів за дем'єлінізуючим механізмом та 10% представників 3 групи. Згідно з результатами статистичного аналізу з використанням критерію χ^2 для довільних таблиць було зафіксовано достовірний факторний вплив домінуючого механізму ураження периферичних нервів на зниження м'язової сили тільки у нижніх кінцівках, $\chi^2 = 50.447$, $p < 0,001$.

Також усім хворим було оцінено порушення ходи. Згідно з отриманими даними 27% пацієнтів з аксональним типом ДДПН, 93,1% представників 2 групи та 73,3% хворих зі змішаним механізмом ураження периферичних нервів мали порушення ходи, що було пов'язано з гіпотонією нижніх кінцівок. Таким чином, порушення ходи було більш притаманним пацієнтам з ознаками дем'єлінізуючого процесу, що було підтверджено статистично, $\chi^2 = 32.564$, $p < 0,001$.

У подальшому в процесі клініко-неврологічного обстеження хворих з ДДПН на тлі ЦД 2 типу було дослідження порушення поверхневої (больової, температурної та тактильної) чутливості. Статистична обробка отриманих даних проілюструвала відсутність достовірного причинно-наслідкового зв'язку між впливом механізму ураження периферичних нервів та розладами больової та тактильної чутливості у верхніх кінцівках, а також температурної чутливості, усі $p > 0,05$.

Дослідження больової та тактильної чутливості на нижніх кінцівках виявило їх зниження по 18,9% пацієнтів 1 групи, 17,2% та 6,9% відповідно хворих з дем'єлінізуючим типом ДДПН, а також 50% та 43,3% відповідно

пацієнтів 3 групи (з яких у 3,3% хворих встановлено анестезію). Також доведено достовірний вплив типу ДДПН на формування розладів больової та тактильної чутливості на нижніх кінцівках – $\chi^2 = 50.447$, $p < 0,001$ та $\chi^2 = 14.431$, $p < 0,01$ відповідно.

Також було доведено наявність причинно-наслідкового зв'язку між факторною ознакою механізму ураження периферичних нервів на зниження вібраційної чутливості, $\chi^2 = 49.66$, $p < 0,001$. Зазначимо, що дані порушення виявились більш характерними для представників 2 та 3 груп – 75,9% та 70% хворих відповідно. Достовірного зв'язку при аналогічному дослідженні на верхніх кінцівках виявлено не було, $p > 0,05$.

Аналіз симетричності порушень клініко-неврологічного статусу виявив, що для пацієнтів з аксональним типом ДДПН на тлі ЦД 2 типу більш притаманним є асиметричність неврологічної симптоматики, а для хворих з демієлінізуючим та змішаним типами ДДПН навпаки – її симетричність.

Окрім дослідження клініко-неврологічного статусу усім пацієнтам було проведено лабораторне обстеження з визначенням рівнів про- та призапальних цитокінів, показників вуглеводного обміну. Значення ІЛ-6 були найвищими у хворих зі змішаним типом ДДПН – $16,4 \pm 2,89$ пг/мл. Рівні даного цитокіну у 2 групі були вищими ніж у 1 групі – $8,89 \pm 0,5$ пг/мл та $7,44 \pm 0,52$ пг/мл відповідно, $p < 0,05$. Найнижчі результати виявлено у КГ – $6,89 \pm 0,37$ пг/мл. Це говорить про паралельний вплив як процесу аксональної дегенерації, так і демієлінізації на синтез ІЛ-6.

Аналіз рівнів ІЛ-10 у експериментальних групах виявив, що його рівні були співставні у 1 групі та КГ ($18,56 \pm 8,38$ пг/мг та $10,69 \pm 1,44$ пг/мг відповідно) та значно вищими серед пацієнтів 2 та 3 груп ($72,03 \pm 20,14$ пг/мг та $77,1 \pm 19,12$ пг/мг відповідно). Таким чином, на синтез ІЛ-10 у хворих з периферичною ДДПН на тлі ЦД 2 типу впливає в першу чергу демієлінізація, а значного впливу процесу аксональної дегенерації виявлено не було.

Також зазначимо, що сильні прямі кореляційні зв'язки між рівнями ІЛ-6 та ІЛ-10 було виявлено тільки у 1 та 3 групах, а у 2 групі та КГ встановлено прямі

кореляції середньої сили. Даний розподіл також пояснюється більшим впливом процесу демієлінізації ніж аксональної дегенерації на синтез IL-10.

Оцінка стану компенсації вуглеводного обміну проводилась за показниками глікемії натще та HbA1c. Закономірно, що в усіх експериментальних групах дані показники було вищими при порівнянні з КГ, обидва $p < 0,05$ для 1 групи, усі $p < 0,001$ для 2 та 3 груп. Серед пацієнтів з ЦД 2 типу найнижчі рівні даних лабораторних маркерів було зафіксовано у 1 групі: $6,22 \pm 0,67$ ммоль/л та $7,39 \pm 0,76\%$ відповідно, усі $p < 0,05$. Також зазначимо, що найвищі рівні глікованого гемоглобіну було зафіксовано серед пацієнтів зі змішаним типом ДДПН – $11,91 \pm 1,03\%$, $p < 0,05$.

Аналіз персональних даних пацієнтів проілюстрував, що найбільша тривалість стажу ЦД була характерна для хворих з аксонально-демієлінізуючим типом ДДПН – $14,94 \pm 2,74$ років, обидва $p < 0,05$. Достовірна різниця між віком була виявлена тільки при порівнянні 1 та 3 груп: $50,78 \pm 4,15$ років та $64,73 \pm 5,54$ років відповідно, $p < 0,05$.

Надалі було проведено аналіз достовірності впливу різних факторів на формування периферичної ДДПН на тлі ЦД 2 типу за тим, чи іншим патогенетичним патерном. Для цього усіх хворих було розподілено за стадією ДДПН (2 та 3 стадія), стажем ЦД (контрольні точки – 5; 10; 15 років), рівнями максимальної (контрольні точки – 11,1 та 15,5 ммоль/л) та мінімальної (контрольні точки – 3,0; 3,89; 7,8 ммоль/л) глікемії впродовж дня.

Згідно з результатами статистичної обробки даних з використання критерію χ^2 для довільних таблиць було підтвердження наявності факторного впливу на формування ДДПН за певним патогенетичним механізмом стадії ДДПН ($\chi^2 = 7,03$, $p < 0,05$), стажу ЦД ($\chi^2 = 16,939$, $p < 0,01$), максимального ($\chi^2 = 9,488$, $p < 0,05$) та мінімального ($\chi^2 = 13,825$, $p < 0,05$) рівнів глюкози крові.

Також усім пацієнтам було проведено оцінку їх стану за наступними валідованими шкалами: MNSI, TSS та NIS-LL. Кількість балів за усіма даними шкалами виявилась найнижчою у пацієнтів з демієлінізуючою ДДПН: $10,04 \pm 1,53$ балів, $5,14 \pm 0,95$ балів та $18,38 \pm 1,48$ балів відповідно, усі $p < 0,05$. Найвищі бали

було зафіксовано у пацієнтів 3 групи – $18,76 \pm 1,98$ балів, $12,51 \pm 1,66$ балів та $32,72 \pm 3,47$ балів відповідно, усі $p < 0,05$. Таким чином, найвища інтенсивність клініко-неврологічних змін була характерна хворим зі змішаним типом ПНП на тлі ЦД 2 типу.

Достовірної різниці між результатами анкетування за опитувальником PainDetect виявлено не було: $21,18 \pm 3,94$ балів у 1 групі, $17,3 \pm 4,8$ балів у 2 групі, $24,96 \pm 4,77$ балів у 3 групі.

Згідно з результатами кореляційного аналізу вищевказаних показників було виявлено, що рівень IL-6 у пацієнтів з ЦД 2 типу, ускладненим периферичною ПНП незалежно від патогенетичного типу ураження мав прямі вірогідні кореляційні зв'язки з показниками патології вуглеводного обміну та результатами обстеження за шкалами MNSI, TSS та NIS-LL, усі $p < 0,05$. Для показників IL-10 було відмічено аналогічні кореляції тільки для пацієнтів з аксональним та змішаним типами ДДПН. У хворих з демієлінізуючим механізмом ураження периферичних нервів не було зафіксовано достовірних зв'язків рівню IL-10 зі стажем ЦД 2 типу та кількостями балів за шкалами MNSI та TSS.

Подальший кореляційний аналіз зв'язків між ступенем порушення клініко-неврологічного статусу, об'єктивованого за обраними валідованими шкалами та показниками патології вуглеводного обміну (глікемія натще, глікований гемоглобін, стаж ЦД) виявив прямі вірогідні кореляції в усіх експериментальних групах, усі $p < 0,05$.

Достовірних взаємозв'язків результатів анкетування за опитувальником PainDetect з рівнями досліджуваних цитокінів та показниками порушення вуглеводного метаболізму виявлено не було, окрім вірогідної прямої кореляції з рівнем IL-6 у 3 групі ($r = 0,33$, $p < 0,05$) та стажу ЦД у 2 та 3 групах ($r = 0,36$ та $r = 0,33$ відповідно, обидва $p < 0,05$).

Проведений кореляційний аналіз зв'язків рівнів амплітуди м'язових та сенсорних відповідей досліджуваних нервів з показниками глікованого гемоглобіну, цитокінів IL-6 й IL-10 та стажем ЦД 2 типу виявив наступні

закономірності. Амплітуда м'язових відповідей у малогомілковому нерві, швидкість проведення нервового імпульсу на сегменті передплюсни, амплітуда сенсорних відповідей та швидкість проведення імпульсу по литковому нерву мали зворотний кореляційний зв'язок з показниками вмісту IL-6, IL-10 та глікованого гемоглобіну в крові. Також було встановлено прямі взаємозв'язки зазначених лабораторних показників з тривалістю дистальної латентності вищезазначених нервів, $p < 0,05$. Виключенням стала амплітуда м'язових відповідей у проксимальній точці, з якою не було верифіковано достовірних взаємозв'язків з вищевказаними лабораторними показниками, усі $p > 0,05$. Також не було встановлено достовірного зв'язку між швидкістю проведення нервового імпульсу литкового нерву та глікованим гемоглобіном, $p > 0,05$.

Серед досліджуваних пар показників найвищу силу кореляційних зв'язків було зафіксовано між амплітудою м'язових відповідей по малогомілковому нерву у проксимальній точці у 1 та 2 групах з рівнями IL-6 ($r = -0,62$, $p < 0,01$; $r = -0,67$, $p < 0,01$) та HbA1c ($r = -0,67$, $p < 0,01$; $r = -0,59$, $p < 0,01$); дистальною латентністю у малогомілковому нерві у 3 групі з рівнями IL-6 ($r = 0,65$, $p < 0,01$) та HbA1c ($r = 0,62$, $p < 0,01$), а також у 1 групі з рівнем IL-6 ($r = 0,64$, $p < 0,01$); дистальною латентністю у стегновому нерві у 2 групі зі значеннями HbA1c ($r = 0,6$, $p < 0,01$).

Окремо потрібно зазначити, що при аналізі кореляційних зв'язків між показниками ЕНМГ та рівнями IL-10 хворих з ДДПН за демієлінізуючим типом у всіх парах значень було зафіксовано найнижчу силу взаємозв'язків.

Достовірних взаємозв'язків при аналізі показників стегового нерву на рівні пахової складки з досліджуваними лабораторними показниками зафіксовано не було, усі $p > 0,05$.

У 1 та 2 групах було зафіксовано зворотні кореляції середньої сили показників глікованого гемоглобіну та стажу ЦД з амплітудою м'язових відповідей ліктьових нервів та м'язовошкірного нерву, а також стажу ЦД з амплітудою м'язових відповідей малогомілкового нерву. Згідно результатів дослідження показників пацієнтів зі змішаним типом ДДПН було виявлено

зворотні кореляції середньої сили амплітуди м'язових відповідей ліктювого нерву з глікованим гемоглобіном та стажем ЦД; м'язовошкірного нерву тільки зі стажем ЦД; малогомілкового нерву тільки з HbA1c, усі $p < 0,01$. Для показників амплітуди м'язових відповідей при стимуляції стегнового нерву імовірну зворотну кореляцію було зафіксовано тільки з тривалістю стажу ЦД ($r = 0,33$, $p < 0,05$).

Аналогічний кореляційний аналіз між амплітудою сенсорних відповідей досліджуваних нервів та показників вуглеводного обміну виявив сильні зворотні взаємозв'язки для литкового нерву, усі $p < 0,005$, а також зворотні кореляції середньої сили для променевого нерву, усі $p < 0,01$. Також було виявлено вірогідні зворотні зв'язки між амплітудою сенсорних відповідей обох досліджуваних нервів та стажем ЦД 2 типу у 1 та 2 групах, усі $p < 0,05$, а також зворотну кореляцію середньої сили серед хворих зі змішаним типом периферичної ДДПН, обидва $p < 0,01$.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі здійснено теоретичне узагальнення та представлено новий науково-практичний підхід до діагностики, диференційної діагностики та прогнозу діабетичної дистальної поліневропатії залежно від патофізіологічного типу ураження периферичних нервів у хворих на ЦД 2 типу. Основою запропонованого підходу стали результати комплексних клініко-анамнестичних, нейрофізіологічних та біохімічних досліджень.

1. Формування клінічної картини різних варіантів ДДПН відбувається за достовірним впливом домінуючого механізму ураження периферичних нервів ($p < 0,01$). У пацієнтів з аксональним та змішаним варіантами ДДПН суб'єктивні скарги зустрічаються в 2,4 рази частіше ніж при демієлінізуючому варіанті. Загальний бал за шкалою TSS достовірно ($p < 0,05$) збільшується при демієлінізуючому ($5,14 \pm 0,95$), аксональному ($8,32 \pm 1,27$) та змішаному ($12,51 \pm 1,66$) варіантах. Найбільш частою та вираженою об'єктивна симптоматика спостерігається при демієлінізуючому та змішаному варіантах ДДПН із достовірним ($p < 0,05$) збільшенням загального балу за шкалою NIS-LL при аксональному ($18,38 \pm 1,48$), демієлінізуючому ($24,05 \pm 2,38$), та змішаному ($32,72 \pm 3,47$) варіантах. Аксональний тип ДДПН характеризується асиметричністю суб'єктивних та об'єктивних проявів, демієлінізуючий та змішаний типи – симетричністю.

2. Клінічна картина при аксональному варіанті ДДПН характеризується домінуванням скарг на відчуття оніміння (89,2 %) та пекучості (86,5 %) в нижніх кінцівках; інтенсивністю больового синдрому у нижніх кінцівках $5,4 \pm 0,6$ балів за ВАШ; вищим балом за шкалою MNSI (14,03 бали); домінуванням серед об'єктивних ознак порушення поверхневих видів чутливості та зниження сухожилкових рефлексів. При демієлінізуючому типі ДДПН в клінічній картині спостерігається домінування скарг на відчуття оніміння та парестезії (41,4% та 37,9% відповідно) в нижніх кінцівках; менш виражена інтенсивність больового синдрому $3,2 \pm 0,8$ балів за ВАШ; нищий бал за шкалою

MNSI ($10,04 \pm 1,53$ балів); домінування об'єктивних порушень рухових функцій (зниження м'язової сили в стопах та відсутність ахілових рефлексів) та порушення глибокої (вібраційної) чутливості в нижніх кінцівках. Формування змішаного варіанту ДДПН супроводжується збільшенням частоти та вираженості всіх суб'єктивних скарг та об'єктивних синдромів; найбільшою інтенсивністю больового синдрому $8,1 \pm 1,2$ балів за ВАШ; найвищим балом за шкалою MNSI ($18,76 \pm 1,98$ балів); домінуванням порушень моторних функцій, больової та вібраційної чутливості.

3. Електронеуроміографічне дослідження підтверджує формування різних варіантів ураження периферичних нервів в нижніх кінцівках при ДДПН на тлі ЦД 2 типу, а також визначає наявність змін основних показників в периферичних нервах верхніх кінцівок на субклінічному рівні. Найбільш виражені зміни ЕНМГ-показників визначаються при змішаному варіанті ДДПН в усіх досліджених нервах. При аксональному варіанті ДДПН визначаються найнижчі показники зниження амплітуди м'язових відповідей по малогомілковому ($1,72 \pm 0,15$ мВ) і литковому нервах ($1,77 \pm 0,3$ мкВ). Формування демієлінізуючого варіанту ДДПН супроводжується збільшенням дистальної латентності по малогомілковому нерву ($5,5 \pm 0,31$ мс) та зменшенням швидкості проведення імпульсу по малогомілковому ($35,3 \pm 2,9$ м/с) й литковому ($34,4 \pm 1,13$ м/с) нервах. При дослідженні стегнового нерву зміни є більш характерними при ДДПН демієлінізуючого та змішаного варіанту у вигляді збільшення латентності та зниження швидкості проведення імпульсу.

4. Формування аксонального та змішаного типів ДДПН відбувається на тлі достовірного підвищення вмісту цитокінів ІЛ-6 та ІЛ-10 у крові однаковою мірою із сильним кореляційним зв'язком між ними ($r = 0,77$, $p < 0,005$; та $r = 0,83$, $p < 0,005$ відповідно). Розвиток демієлінізуючого типу ДДПН супроводжується нерівномірним підвищенням вмісту цитокінів із кореляційним зв'язком між ними меншої сили ($r = 0,42$, $p < 0,05$).

5. Збільшення вмісту у крові обох цитокінів у хворих з ДДПН відбувається у прямій кореляційній залежності із підвищенням рівнів глікемії

натще та HbA1c ($p < 0,05$), що в сукупності негативно впливає на тяжкість ДДПН за даними збільшення балів за шкалою NIS-LL ($r = 0,48, p < 0,05$; $r = 0,6, p < 0,01$; $r = 0,37, p < 0,05$ для показника HbA1c), ($r = 0,66, p < 0,001$; $r = 0,51, p < 0,01$; $r = 0,45, p < 0,05$ для цитокіну IL-6), ($r = 0,45, p < 0,05$; $r = 0,34, p < 0,05$; $r = 0,4, p < 0,05$ для цитокіну IL-10) при аксональному, демієлінізуючому та змішаному типах відповідно.

6. Негативний вплив збільшення вмісту цитокінів у крові та порушення вуглеводного обміну на структурно-функціональний стан периферичних нервів при ЦД 2 типу підтверджується наявністю достовірних кореляційних зв'язків між ЕНМГ-показниками та даними вмісту IL-6, IL-10 та глікованого гемоглобіну в крові, серед яких найвищу силу мають негативний зв'язок між амплітудою м'язових відповідей по малогомілкового нерву у проксимальній точці у 1 та 2 групах з рівнями IL-6 ($r = -0,62, p < 0,01$; $r = -0,67, p < 0,01$) та HbA1c ($r = -0,67, p < 0,01$; $r = -0,59, p < 0,01$); дистальною латентністю малогомілкового нерву у 3 групі з рівнями IL-6 ($r = 0,65, p < 0,01$) та HbA1c ($r = 0,62, p < 0,01$), а також у 1 групі з рівнем IL-6 ($r = 0,64, p < 0,01$); дистальною латентністю стегнового нерву у 2 групі зі значеннями HbA1c ($r = 0,6, p < 0,01$).

7. Діагностичне-прогностичними факторами, які впливають на розвиток різних типів ДДПН є стадія діабетичної дистальної ПНП ($\chi^2 = 7,03, p < 0,05$), стаж ЦД 2 типу ($\chi^2 = 16,939, p < 0,01$), ступень декомпенсації вуглеводного обміну ($\chi^2 = 9,488, p < 0,05$), підвищення рівню цитокінів IL-6 ($\chi^2 = 10,845, p < 0,01$) та IL-10 ($\chi^2 = 6,995, p < 0,05$) у крові.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

При обстеженні пацієнтів ЦД 2 типу з метою визначення наявності ДДПН й надалі при спостереженні за хворими доцільно одночасно використовувати оцінку за шкалами MNSI, TSS та NIS-LL, які мають високу специфічність та чутливість. Оцінювальні бали за цими шкалами мають сильні прямі кореляційні зв'язки й дозволяють отримати комплексне уявлення про наявність ДДПН та визначити її клінічний варіант (аксональний, демієлінізуючий або змішаний).

При використанні електронейроміографічного обстеження з метою визначення структурно-функціональних змін в периферичних нервах доцільно проводити дослідження стану нервів не тільки нижніх кінцівок, які значно частіше страждають при ЦД 2 типу, але й нервів верхніх кінцівок, зміни в яких вже наявні на доклінічній стадії.

Оцінка стану запальних процесів за даними рівнів цитокінів ІЛ-6 та ІЛ-10 у крові хворих на ЦД 2 типу дозволить визначити за збільшенням цих показників ризик розвитку ДДПН, а у разі наявності клінічної стадії ДДПН уточнити її варіант та прогноз.

При спостереженні за пацієнтами з ЦД 2 типу для діагностики та прогнозу важливо враховувати фактори, які впливають на розвиток різних варіантів ДДПН, а саме стаж ЦД 2 типу (< 5 років – ризик розвитку аксонального типу ДДПН; 6-10 років – демієлінізуючого типу; > 15 років – аксонально-демієлінізуючого типу ДДПН), ступень декомпенсації вуглеводного обміну (глікемія > 11,1 ммоль/л), підвищення рівню цитокінів ІЛ-6 та ІЛ-10 у крові.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Harreiter J, Roden M. Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2019) [Diabetes mellitus-Definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2019)]. Wien Klin Wochenschr. 2019 May;131(Suppl 1):6-15.
2. Glovaci D, Fan W, Wong ND. Epidemiology of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. Curr Cardiol Rep. 2019 Mar 4;21(4):21.
3. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. Nat Rev Endocrinol. 2018 Feb;14(2):88-98.
4. Tanase DM, Gosav EM, Costea CF, Ciocoiu M, Lacatusu CM, Maranduca MA, Ouatu A, Floria M. The Intricate Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), Insulin Resistance (IR), and Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). J Diabetes Res. 2020 Jul 31;2020:3920196.
5. Sacerdote A, Dave P, Lokshin V, Bahtiyar G. Type 2 Diabetes Mellitus, Insulin Resistance, and Vitamin D. Curr Diab Rep. 2019 Sep 10;19(10):101.
6. Rahman MS, Hossain KS, Das S, Kundu S, Adegoke EO, Rahman MA, Hannan MA, Uddin MJ, Pang MG. Role of Insulin in Health and Disease: An Update. Int J Mol Sci. 2021 Jun 15;22(12):6403.
7. Sakurai Y, Kubota N, Yamauchi T, Kadowaki T. Role of Insulin Resistance in MAFLD. Int J Mol Sci. 2021 Apr 16;22(8):4156.
8. Park SY, Gautier JF, Chon S. Assessment of Insulin Secretion and Insulin Resistance in Human. Diabetes Metab J. 2021 Sep;45(5):641-654.
9. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. Physiol Rev. 2018;98:2133–223
10. Gruntenko NE, Rauschenbach IY. The role of insulin signalling in the endocrine stress response in *Drosophila melanogaster*: A mini-review. Gen Comp Endocrinol. 2018 Mar 1;258:134-139.
11. Ortiz-Huidobro RI, Velasco M, Larqué C, Escalona R, Hiriart M. Molecular Insulin Actions Are Sexually Dimorphic in Lipid Metabolism. Front Endocrinol (Lausanne). 2021 Jun 18;12:690484.

12. Zhang D, Wei Y, Huang Q, Chen Y, Zeng K, Yang W, Chen J, Chen J. Important Hormones Regulating Lipid Metabolism. *Molecules*. 2022 Oct 19;27(20):7052.
13. Tessari P. Stepwise Discovery of Insulin Effects on Amino Acid and Protein Metabolism. *Nutrients*. 2023 Dec 29;16(1):119.
14. Fazakerley DJ, Krycer JR, Kearney AL, Hocking SL, James DE. Muscle and adipose tissue insulin resistance: malady without mechanism? *J Lipid Res*. 2019 Oct;60(10):1720-1732.
15. Zhao X, An X, Yang C, Sun W, Ji H, Lian F. The crucial role and mechanism of insulin resistance in metabolic disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Mar 28;14:1149239.
16. Yaribeygi H, Farrokhi FR, Butler AE, Sahebkar A. Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms. *J Cell Physiol*. 2019 Jun;234(6):8152-8161.
17. Liu Y, Neumann D, Glatz JFC, Luiken JJFP. Molecular mechanism of lipid-induced cardiac insulin resistance and contractile dysfunction. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2018 Sep;136:131-141.
18. Czech MP. Mechanisms of insulin resistance related to white, beige, and brown adipocytes. *Mol Metab*. 2020 Apr;34:27-42.
19. Szymczak-Pajor I, Drzewoski J, Śliwińska A. The Molecular Mechanisms by Which Vitamin D Prevents Insulin Resistance and Associated Disorders. *Int J Mol Sci*. 2020 Sep 11;21(18):6644.
20. Villalobos-Labra R, Subiabre M, Toledo F, Pardo F, Sobrevia L. Endoplasmic reticulum stress and development of insulin resistance in adipose, skeletal, liver, and foetoplacental tissue in diabetes. *Mol Aspects Med*. 2019 Apr; 66:49-61.
21. Ahmed B, Sultana R, Greene MW. Adipose tissue and insulin resistance in obese. *Biomed Pharmacother*. 2021 May; 137:111315.
22. Onyango AN. Cellular Stresses and Stress Responses in the Pathogenesis of Insulin Resistance. *Oxid Med Cell Longev*. 2018 Jul 9;2018:4321714.
23. Masenga SK, Kabwe LS, Chakulya M, Kirabo A. Mechanisms of Oxidative Stress in Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2023 Apr 26;24(9):7898.

24. Sudhakaran G, Rajesh R, Almutairi BO, Arokiyaraj S, Gopinath P, Arockiaraj J. Nimbin analogs stimulate glucose uptake and glycogen storage in the insulin signalling cascade by enhancing the IRTK, PI3K and Glut-4 mechanism in myotubes. *Tissue Cell*. 2023 Jun;82:102104.
25. Luiken JJFP, Nabben M, Neumann D, Glatz JFC. Understanding the distinct subcellular trafficking of CD36 and GLUT4 during the development of myocardial insulin resistance. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020 Jul 1;1866(7):165775.
26. Shu Y, Huang G, Mao Y. The Metabolic Score for Insulin Resistance Index is Superior to the Triglyceride and Glucose Index in Identifying Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Hyperuricemia Subjects. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2023 Dec 28;16:4235-4246.
27. Joshi RD, Dhakal CK. Predicting Type 2 Diabetes Using Logistic Regression and Machine Learning Approaches. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jul 9;18(14):7346.
28. Halalau A, Roy S, Hegde A, Khanal S, Langnas E, Raja M, Homayouni R. Risk factors associated with glycated hemoglobin A1c trajectories progressing to type 2 diabetes. *Ann Med*. 2023 Dec;55(1):371-378.
29. Zhang H, Colclough K, Gloyn AL, Pollin TI. Monogenic diabetes: a gateway to precision medicine in diabetes. *J Clin Invest*. 2021 Feb 1;131(3):e142244.
30. Walker JT, Saunders DC, Rai V, Chen HH, Orchard P, Dai C, Pettway YD, Hopkirk AL, Reihsmann CV, Tao Y, Fan S, Shrestha S, Varshney A, Petty LE, Wright JJ, Ventresca C, Agarwala S, Aramandla R, Poffenberger G, Jenkins R, Mei S, Hart NJ, Phillips S, Kang H, Greiner DL, Shultz LD, Bottino R, Liu J, Below JE; HPAP Consortium; Parker SCJ, Powers AC, Brissova M. Genetic risk converges on regulatory networks mediating early type 2 diabetes. *Nature*. 2023 Dec;624(7992):621-629.
31. Yu J, Lee SH, Kim MK. Recent Updates to Clinical Practice Guidelines for Diabetes Mellitus. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2022 Feb;37(1):26-37.
32. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2024 *Diabetes Care* 2024;47(Suppl. 1): S20–S42.

33. Wang M, Hng TM. HbA1c: More than just a number. *Aust J Gen Pract.* 2021 Sep;50(9):628-632.
34. De Sanctis V, Soliman A, Daar S, Tzoulis P, Di Maio S, Kattamis C. Oral glucose tolerance test: How to maximize its diagnostic value in children and adolescents. *Acta Biomed.* 2022 Oct 26;93(5):e2022318.
35. Mazidi M. Surrogate markers of insulin resistance and arterial stiffness. *J Diabetes Complications.* 2020 Jun;34(6):107491.
36. Gar C, Rottenkolber M, Prehn C, Adamski J, Seissler J, Lechner A. Serum and plasma amino acids as markers of prediabetes, insulin resistance, and incident diabetes. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2018 Jan;55(1):21-32.
37. Tahapary DL, Pratisthita LB, Fitri NA, Marcella C, Wafa S, Kurniawan F, Rizka A, Tarigan TJE, Harbuwono DS, Purnamasari D, Soewondo P. Challenges in the diagnosis of insulin resistance: Focusing on the role of HOMA-IR and Tryglyceride/glucose index. *Diabetes Metab Syndr.* 2022 Aug;16(8):102581.
38. Abate M, Luce A, Cossu AM, Scrima M, Misso G, Caraglia M, Zappavigna S. Molecular markers as a new tool for diagnostic and prognostic definition of type 2 diabetes mellitus. *Minerva Med.* 2022 Dec;113(6):910-912.
39. Ungurianu A, Zanfirescu A, Grădinaru D, Ionescu-Tîrgoviște C, Dănciulescu Miulescu R, Margină D. Interleukins and redox impairment in type 2 diabetes mellitus: mini-review and pilot study. *Curr Med Res Opin.* 2022 Apr;38(4):511-522.
40. Bener A, Al-Hamaq AOAA, Öztürk M, Tewfik I. Vitamin D and Elevated Serum Uric Acid as Novel Predictors and Prognostic Markers for Type 2 Diabetes Mellitus. *J Pharm Bioallied Sci.* 2019 Apr-Jun;11(2):127-132.
41. Szymczak-Pajor I, Śliwińska A. Analysis of Association between Vitamin D Deficiency and Insulin Resistance. *Nutrients.* 2019 Apr 6;11(4):794.
42. Singh A, Kukreti R, Saso L, Kukreti S. Mechanistic Insight into Oxidative Stress-Triggered Signaling Pathways and Type 2 Diabetes. *Molecules.* 2022 Jan 30;27(3):950.

43. Guo X, Xing Y, Jin W. Role of ADMA in the pathogenesis of microvascular complications in type 2 diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Apr 21;14:1183586.
44. Faselis C, Katsimardou A, Imprialos K, Deligkaris P, Kallistratos M, Dimitriadis K. Microvascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020;18(2):117-124.
45. Viigimaa M, Sachinidis A, Toumpourleka M, Koutsampasopoulos K, Alliksoo S, Titma T. Macrovascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020;18(2):110-116.
46. Wu Y, Xiong T, Tan X, Chen L. Frailty and risk of microvascular complications in patients with type 2 diabetes: a population-based cohort study. *BMC Med*. 2022 Dec 8;20(1):473.
47. Poitras TM, Munchrath E, Zochodne DW. Neurobiological Opportunities in Diabetic Polyneuropathy. *Neurotherapeutics*. 2021 Oct;18(4):2303-2323.
48. Hicks CW, Selvin E. Epidemiology of Peripheral Neuropathy and Lower Extremity Disease in Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2019 Aug 27;19(10):86.
49. Iqbal Z, Azmi S, Yadav R, Ferdousi M, Kumar M, Cuthbertson DJ, Lim J, Malik RA, Alam U. Diabetic Peripheral Neuropathy: Epidemiology, Diagnosis, and Pharmacotherapy. *Clin Ther*. 2018 Jun;40(6):828-849.
50. Wu B, Niu Z, Hu F. Study on Risk Factors of Peripheral Neuropathy in Type 2 Diabetes Mellitus and Establishment of Prediction Model. *Diabetes Metab J*. 2021 Jul;45(4):526-538.
51. Ziegler D, Herder C, Papanas N. Neuropathy in prediabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2023 Nov;39(8):e3693.
52. Sloan G, Shillo P, Selvarajah D, Wu J, Wilkinson ID, Tracey I, Anand P, Tesfaye S. A new look at painful diabetic neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018 Oct;144:177-191.
53. Christensen DH, Knudsen ST, Gylfadottir SS, Christensen LB, Nielsen JS, Beck-Nielsen H, Sørensen HT, Andersen H, Callaghan BC, Feldman EL, Finnerup NB, Jensen TS, Thomsen RW. Metabolic Factors, Lifestyle Habits, and Possible

Polyneuropathy in Early Type 2 Diabetes: A Nationwide Study of 5,249 Patients in the Danish Centre for Strategic Research in Type 2 Diabetes (DD2) Cohort. *Diabetes Care*. 2020 Jun;43(6):1266-1275.

54. Truini A, Spallone V, Morganti R, Tamburin S, Zanette G, Schenone A, De Michelis C, Tugnoli V, Simioni V, Manganelli F, Dubbioso R, Lauria G, Lombardi R, Jann S, De Toni Franceschini L, Tesfaye S, Fiorelli M, Spagnoli A, Cruccu G; Neuropathic Pain Special Interest Group of the Italian Society of Neurology. A cross-sectional study investigating frequency and features of definitely diagnosed diabetic painful polyneuropathy. *Pain*. 2018 Dec;159(12):2658-2666.

55. Wu S, Han Y, Hu Q, Zhang X, Cui G, Li Z, Guan Y. Effects of Common Polymorphisms in the MTHFR and ACE Genes on Diabetic Peripheral Neuropathy Progression: a Meta-Analysis. *Mol Neurobiol*. 2017 May;54(4):2435-2444.

56. Yang Y, Lenzini PA, Pop-Busui R, Ray PR, Campbell H, Perkins BA, Callaghan B, Wagner MJ, Motsinger-Reif AA, Buse JB, Price TJ, Mychaleckyj JC, Cresci S, Shah H, Doria A. A Genetic Locus on Chromosome 2q24 Predicting Peripheral Neuropathy Risk in Type 2 Diabetes: Results From the ACCORD and BARI 2D Studies. *Diabetes*. 2019 Aug;68(8):1649-1662.

57. Galiero R, Caturano A, Vetrano E, Beccia D, Brin C, Alfano M, Di Salvo J, Epifani R, Piacevole A, Tagliaferri G, Rocco M, Iadicicco I, Docimo G, Rinaldi L, Sardu C, Salvatore T, Marfella R, Sasso FC. Peripheral Neuropathy in Diabetes Mellitus: Pathogenetic Mechanisms and Diagnostic Options. *Int J Mol Sci*. 2023 Feb 10;24(4):3554.

58. Sloan G, Selvarajah D, Tesfaye S. Pathogenesis, diagnosis and clinical management of diabetic sensorimotor peripheral neuropathy. *Nat Rev Endocrinol*. 2021 Jul;17(7):400-420.

59. Baum P, Toyka KV, Blüher M, Kosacka J, Nowicki M. Inflammatory Mechanisms in the Pathophysiology of Diabetic Peripheral Neuropathy (DN)-New Aspects. *Int J Mol Sci*. 2021 Oct 7;22(19):10835.

60. Bachewal P, Gundu C, Yerra VG, Kalvala AK, Areti A, Kumar A. Morin exerts neuroprotection via attenuation of ROS induced oxidative damage and

neuroinflammation in experimental diabetic neuropathy. *Biofactors*. 2018 Mar;44(2):109-122.

61. Schartner E, Sabbir MG, Saleh A, Silva RV, Roy Chowdhury S, Smith DR, Fernyhough P. High glucose concentration suppresses a SIRT2 regulated pathway that enhances neurite outgrowth in cultured adult sensory neurons. *Exp Neurol*. 2018 Nov;309:134-147.

62. Kazamel M, Stino AM, Smith AG. Metabolic syndrome and peripheral neuropathy. *Muscle Nerve*. 2021 Mar;63(3):285-293.

63. Kurisu S, Sasaki H, Kishimoto S, Hirayasu K, Ogawa K, Matsuno S, Furuta H, Arita M, Naka K, Nanjo K, Akamizu T. Clinical polyneuropathy does not increase with prediabetes or metabolic syndrome in the Japanese general population. *J Diabetes Investig*. 2019 Nov;10(6):1565-1575.

64. Zheng H, Sun W, Zhang Q, Zhang Y, Ji L, Liu X, Zhu X, Ye H, Xiong Q, Li Y, Lu B, Zhang S. Proinflammatory cytokines predict the incidence of diabetic peripheral neuropathy over 5 years in Chinese type 2 diabetes patients: A prospective cohort study. *EClinicalMedicine*. 2020 Dec 23;31:100649.

65. Lehmann HC, Burke D, Kuwabara S. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: update on diagnosis, immunopathogenesis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019;90:981–7.

66. Bozovic I, Perovic V, Basta I, Peric S, Stevic Z, Popadic D, Vukovic I, Stojanov A, Milosevic E. Cytokine Gene Polymorphisms in Patients with Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. *Cells*. 2023 Aug 10;12(16):2033.

67. Darbà J, Marsà A. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in Spain: a retrospective analysis of hospital incidence and medical costs. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2022 Jun;22(4):665-670.

68. Herder C, Kannenberg JM, Huth C, Carstensen-Kirberg M, Rathmann W, Koenig W, Strom A, Bönhof GJ, Heier M, Thorand B, Peters A, Roden M, Meisinger C, Ziegler D. Myeloperoxidase, superoxide dismutase-3, cardiometabolic risk factors, and distal sensorimotor polyneuropathy: The KORA F4/FF4 study. *Diabetes Metab Res Rev*. 2018 Jul;34(5):e3000.

69. Kuwabara S, Tsuneyama A, Misawa S. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and diabetes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 Oct;91(10):1035-1036.
70. Gwathmey KG, Pearson KT. Diagnosis and management of sensory polyneuropathy. *BMJ*. 2019 May 8;365:11108.
71. Tavee J. Nerve conduction studies: Basic concepts. *Handb Clin Neurol*. 2019;160:217-224.
72. Daley P, Pomares G, Gross R, Menu P, Dauty M, Fouasson-Chailloux A. Use of Electroneuromyography in the Diagnosis of Neurogenic Thoracic Outlet Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2022 Sep 2;11(17):5206.
73. Fabry V, Gerdelat A, Acket B, Cintas P, Rousseau V, Uro-Coste E, Evrard SM, Pavy-Le Traon A. Which Method for Diagnosing Small Fiber Neuropathy? *Front Neurol*. 2020 May 5;11:342.
74. Devigili G, Rinaldo S, Lombardi R, Cazzato D, Marchi M, Salvi E, Eleopra R, Lauria G. Diagnostic criteria for small fibre neuropathy in clinical practice and research. *Brain*. 2019 Dec 1;142(12):3728-3736.
75. Mücke M, Cuhls H, Radbruch L, Baron R, Maier C, Tölle T, Treede RD, Rolke R. Quantitative sensory testing (QST). English version. *Schmerz*. 2021 Nov;35(Suppl 3):153-160.
76. Ryan CS, Conlee EM, Sharma R, Sorenson EJ, Boon AJ, Laughlin RS. Nerve conduction normal values for electrodiagnosis in pediatric patients. *Muscle Nerve*. 2019 Aug;60(2):155-160.
77. Mauti E, Robinson LR. Radial motor nerve conduction studies recorded from triceps brachii and extensor carpi radialis longus: Techniques and reference values. *Muscle Nerve*. 2022 Mar;65(3):337-340.
78. Alanazy MH, Alkhawajah NM, Aldraihem MO, Muayqil T. Electrodiagnostic reference data for motor nerve conduction studies in Saudi Arabia. *Neurosciences (Riyadh)*. 2020 Jan;25(1):25-31.

79. Khodulev VI, Nechipurenko NI, Shcharbina NY. Radial motor nerve conduction studies in the upper arm. *Muscle Nerve*. 2020 Sep;62(3):363-368.
80. Nandedkar SD, Stålberg EV, Barkhaus PE. MeRef: Multivariable extrapolated reference values in motor nerve conduction studies. *Muscle Nerve*. 2021 May;63(5):737-744.
81. Ferrante MA. Neuromuscular electrodiagnosis. *Handb Clin Neurol*. 2023;195:251-270.
82. Niu J, Li Y, Liu T, Ding Q, Cui L, Guan Y, Zhang L, Liu M. Serial nerve ultrasound and motor nerve conduction studies in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve*. 2019 Sep;60(3):254-262.
83. Frenzel T, Baum AK, Krause H, Arens C, Haghikia A, Galazky I. Sensory nerve conduction studies in infants, children and teenagers - An update. *Clin Neurophysiol Pract*. 2024 Jan 8;9:63-68.
84. Bille MB, Ballegaard M. Sensory nerve conduction studies in probable painful neuropathy: comparing surface and near-nerve nerve conduction techniques. *BMJ Neurol Open*. 2022 Feb 19;4(1):e000227.
85. Leote J, Pereira P, Valls-Sole J. Double peak sensory nerve action potentials to single stimuli in nerve conduction studies. *Muscle Nerve*. 2017 May;55(5):619-625.
86. Burke D. Conduction studies on the sural nerve. *Clin Neurophysiol Pract*. 2021 Dec 13;7:23-24.
87. Ueno T, Baba M, Arai A, Suzuki C, Tomiyama M. Sensory Nerve Conduction Study with Inching Test in Palmar Digital Neuropathy. *Intern Med*. 2021 Feb 1;60(3):469-472.
88. Robinson LR. Traumatic injury to peripheral nerves. *Muscle Nerve*. 2022 Dec;66(6):661-670.
89. Martikkala L, Mäkelä K, Himanen SL. Reduction in median nerve cross-sectional area at the forearm correlates with axon loss in carpal tunnel syndrome. *Clin Neurophysiol Pract*. 2021 Jun 24;6:209-214.
90. Vazquez Do Campo R. Electrodiagnostic Assessment of Polyneuropathy. *Neurol Clin*. 2021 Nov;39(4):1015-1034.

91. Habib AA, Waheed W. Guillain-Barré Syndrome. *Continuum (Minneapolis)*. 2023 Oct 1;29(5):1327-1356.
92. Stone EJ, Kolb SJ, Brown A. A review and analysis of the clinical literature on Charcot-Marie-Tooth disease caused by mutations in neurofilament protein L. *Cytoskeleton (Hoboken)*. 2021 Mar;78(3):97-110.
93. Pitarokoili K, Kronlage M, Baumer P, et al. High -resolution nerve ultrasound and magnetic resonance neurography as complementary neuroimaging tools for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ther Adv Neurol Disord* 2018; 11: 1756286418759974
94. Jongbloed BA, Bos JW, Rutgers D, van der Pol WL, van den Berg LH. Brachial plexus magnetic resonance imaging differentiates between inflammatory neuropathies and does not predict disease course. *Brain Behav* 2017; 7: e00632.
95. Ishikawa T, Asakura K, Mizutani Y, et al. MR neurography for the evaluation of CIDP. *Muscle Nerve* 2017; 55: 483–89.
96. Goedee HS, Jongbloed BA, van Asseldonk JTH, et al. A comparative study of brachial plexus sonography and magnetic resonance imaging in chronic inflammatory demyelinating neuropathy and multifocal motor neuropathy. *Eur J Neurol* 2017; 24: 1307–13.
97. Goedee HS, Van Der Pol WL, Van Asseldonk JTH, et al. Diagnostic value of sonography in treatment -naive chronic inflammatory neuropathies. *Neurology* 2017; 88: 143–51.
98. Pitarokoili K, Kronlage M, Baumer P, et al. High -resolution nerve ultrasound and magnetic resonance neurography as complementary neuroimaging tools for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ther Adv Neurol Disord* 2018; 11: 1756286418759974.
99. Hartig F, Ross M, Dammeier NM, et al. Nerve ultrasound predicts treatment response in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy—a prospective follow-up. *Neurotherapeutics* 2018; 15: 439–51.

100. Vural A, Doppler K, Meinel E. Autoantibodies against the node of Ranvier in seropositive chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: diagnostic, pathogenic, and therapeutic relevance. *Front Immunol* 2018; 9: 1029.
101. Martínez-Martínez L, Lleixa MC, Boera-Carnicero G, et al. Anti-NF155 chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy strongly associates to HLA-DRB15. *J Neuroinflammation* 2017; 14: 224
102. Rossor AM, Reilly MM. Blood biomarkers of peripheral neuropathy. *Acta Neurol Scand*. 2022 Oct;146(4):325-331.
103. Baka P, Escolano-Lozano F, Birklein F. Systemic inflammatory biomarkers in painful diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications*. 2021;35(10):108017.
104. Ascaso P, Palanca A, Martínez-Hervás S, et al. Peripheral blood levels of CXCL10 are a useful marker for diabetic polyneuropathy in subjects with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract*. 2021;75(8):e14302.
105. Wang Z, Zhang L, Lu B, Sun H, Zhong S. Causal relationships between circulating inflammatory cytokines and diabetic neuropathy: A Mendelian Randomization study. *Cytokine*. 2024 May;177:156548.
106. Chanda D, Ray S, Chakraborti D, Sen S, Mitra A. Interleukin-6 Levels in Patients With Diabetic Polyneuropathy. *Cureus*. 2022 Feb 6;14(2):e21952.
107. Jin HY, Park TS. Role of inflammatory biomarkers in diabetic peripheral neuropathy. *J Diabetes Investig*. 2018 Sep;9(5):1016-1018.
108. Sun Q, Yan B, Yang D, et al. Serum adiponectin levels are positively associated with diabetic peripheral neuropathy in Chinese patients with type 2 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:1-6.
109. Sun Q, Tang DD, Yin EG, Wei LL, Chen P, Deng SP, Tu LL. Diagnostic Significance of Serum Levels of Nerve Growth Factor and Brain Derived Neurotrophic Factor in Diabetic Peripheral Neuropathy. *Med Sci Monit*. 2018 Aug 26;24:5943-5950.
110. Dong X, Li H, Pei M, Tan J, Chen G, Li S, Xie Z, Wang Q, Wang G, Chen YL, Wang C. Analgesic effects of nerve growth factor-directed monoclonal antibody on diabetic neuralgia in an animal model. *FEBS Open Bio*. 2022 Jul;12(7):1325-1335.

111. Ding XW, Li R, Geetha T, Tao YX, Babu JR. Nerve growth factor in metabolic complications and Alzheimer's disease: Physiology and therapeutic potential. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020 Oct 1;1866(10):165858.
112. Dewanjee S, Das S, Das AK, Bhattacharjee N, Dihingia A, Dua TK, Kalita J, Manna P. Molecular mechanism of diabetic neuropathy and its pharmacotherapeutic targets. *Eur J Pharmacol.* 2018 Aug 15;833:472-523.
113. Dong X, Li H, Pei M, Tan J, Chen G, Li S, Xie Z, Wang Q, Wang G, Chen YL, Wang C. Analgesic effects of nerve growth factor-directed monoclonal antibody on diabetic neuralgia in an animal model. *FEBS Open Bio.* 2022 Jul;12(7):1325-1335.
114. C. Martin. Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI). SEARCH MOP - Section 16. Phase 3. 2014 Aug 1-14.
115. Bril V. NIS-LL: the primary measurement scale for clinical trial endpoints in diabetic peripheral neuropathy. *Eur Neurol.* 1999;41 Suppl 1:8-13.
116. Bastyr EJ 3rd, Price KL, Bril V; MBBQ Study Group. Development and validity testing of the neuropathy total symptom score-6: questionnaire for the study of sensory symptoms of diabetic peripheral neuropathy. *Clin Ther.* 2005 Aug;27(8):1278-94.
117. Speck PJ, Alsouhibani A, Mustin DE, Cole EF, Harper DE, Orenstein LAV. Correlation between PainDETECT Questionnaire and Quantitative Sensory Testing for the Detection of Neuropathic Pain in Hidradenitis Suppurativa. *Dermatology.* 2024;240(1):152-155.
118. Wongwananuruk T, Prasongvej P, Chantrapanichkul P, Indhavivadhana S, Tanmahasamut P, Rattanachaiyanont M, Techatraisak K, Angsuwathana S. Measures of Serum Markers HbA1c, HOMA-IR, HOMA- β , QUICKI and G/I Ratio as Predictors of Abnormal Glucose Tolerance Among Thai Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Med.* 2025 Feb 21;14(5):1452.
119. Sergi D, Spaggiari R, Dalla Nora E, Angelini S, Castaldo F, Omenetto A, Stifani G, Sanz JM, Passaro A; PANGEA study group. HOMA-IR and TyG index differ for their relationship with dietary, anthropometric, inflammatory factors and capacity to predict cardiovascular risk. *Diabetes Res Clin Pract.* 2025 Apr;222:112103.

120. Mao Q, Zhang X, Zhu X, Tian X, Kong Y. Inflammation factors mediate the association between heavy metal and Homa-IR index: An integrated approach from the NHANES (2011~2016). *Am J Med Sci*. 2025 Mar 28;S0002-9629(25)00981-4.
121. Gad H, Petropoulos IN, Khan A, Ponirakis G, MacDonald R, Alam U, Malik RA. Corneal confocal microscopy for the diagnosis of diabetic peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Investig*. 2022 Jan;13(1):134-147.
122. Azmi S, Ferdousi M, Kalteniece A, Petropoulos IN, Alam U, Ponirakis G, Asghar O, Marshall A, Boulton AJ, Efron N, Malik RA. Corneal confocal microscopy identifies early and definite diabetic cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2025 Apr 11;224:112172.
123. Ma J, Zhang J, Tan M, Ji M, Yu J, Guan H. Alterations in Corneal Nerve Structure and Function in Prediabetes. *J Diabetes Res*. 2025 Apr 12;2025:4586856.
124. Hai Q, Wang Y, Li H, Pei H, Wang N, Zhang X, Fan M, Liao J, Wen W, Zhao J, Yang L, Cui H. Plantamajoside Promotes NGF/TrkA Pathway to Inhibit Neuronal Apoptosis and Improve Diabetic Peripheral Neuropathy. *J Cell Mol Med*. 2025 Apr;29(8):e70571.
125. Liu Y, Xu Z, Zheng H, Yang J, Wu M, Yang Q, Wang Y, Zong T, Yang X, Xie T, Cai J, Yao Y, Wang X. MiR-423-5p promotes Müller cell activation via targeting NGF signaling in diabetic retinopathy. *Life Sci*. 2023 Dec 1;334:122217.
126. Castoldi V, Zerbini G, Maestroni S, Viganò I, Rama P, Leocani L. Topical Nerve Growth Factor (NGF) restores electrophysiological alterations in the Ins2Akita mouse model of diabetic retinopathy. *Exp Eye Res*. 2023 Dec;237:109693.
127. Ashiquzzaman A, Lee E, Znaub BF, Sakib AN, Chung G, Kim SS, Kim YR, Kwon HS, Chung E. MoSeq based 3D behavioral profiling uncovers neuropathic behavior changes in diabetic mouse model. *Sci Rep*. 2025 Apr 29;15(1):15114.
128. Yang Y, Zhao B, Wang Y, Lan H, Liu X, Hu Y, Cao P. Diabetic neuropathy: cutting-edge research and future directions. *Signal Transduct Target Ther*. 2025 Apr 25;10(1):132.
129. Mooshage CM, Tsilingiris D, Schimpfle L, Fleming T, Herzig S, Szendroedi J, Heiland S, Bendszus M, Kopf S, Kurz F, Jende J, Kender Z. Intradermal Advanced

Glycation End-products Relate to Reduced Sciatic Nerve Structural Integrity in Type 2 Diabetes. *Clin Neuroradiol*. 2025 Jan 29.

130. Nguyen PBH, Garger D, Lu D, Maalmi H, Prokisch H, Thorand B, Adamski J, Kastenmüller G, Waldenberger M, Gieger C, Peters A, Suhre K, Bönhof GJ, Rathmann W, Roden M, Grallert H, Ziegler D, Herder C, Menden MP. Interpretable multimodal machine learning (IMML) framework reveals pathological signatures of distal sensorimotor polyneuropathy. *Commun Med (Lond)*. 2024 Dec 16;4(1):265.

131. Herder C, Thorand B, Strom A, Rathmann W, Heier M, Koenig W, Morrison H, Ziegler D, Roden M, Peters A, Bönhof GJ, Maalmi H. Associations between multiple neurological biomarkers and distal sensorimotor polyneuropathy: KORA F4/FF4 study. *Diabetes Metab Res Rev*. 2024 Jul;40(5):e3807.

132. Chong ZZ, Menkes DL, Souayah N. Targeting neuroinflammation in distal symmetrical polyneuropathy in diabetes. *Drug Discov Today*. 2024 Aug;29(8):104087.

133. Wang Y, Guo L, Yin X, McCarthy EC, Cheng MI, Hoang AT, Chen HC, Patel AY, Allard Trout D, Xu E, Yakobian N, Hugo W, Howard JF Jr, Sheu KM, Hoffmann A, Lechner MG, Su MA. Pathogenic TNF- α drives peripheral nerve inflammation in an Aire-deficient model of autoimmunity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022 Jan 25;119(4):e2114406119.

134. Karakulova YV, Filimonova TA. Biomarkery razvitiya i progressirovaniya diabeticheskoi polineuropatii [Biomarkers of the development and progression of diabetic polyneuropathy]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2020;120(8):70-75.

135. Zhang Y, Zhou H, Liu J, Zhou N. Identification of key genes and immune infiltration of diabetic peripheral neuropathy in mice and humans based on bioinformatics analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Nov 18;15:1437979.

136. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: *Standards of Medical Care in Diabetes—2022*. *Diabetes Care* 1 January 2022; 45 (Supplement_1): S185–S194. <https://doi.org/10.2337/dc22-S012>.

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, у яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Сушецька Д.А., ТОВАЖНЯНЬСЬКА О.Л. Клініко-неврологічні особливості пацієнтів з різним варіантом периферичної полінейропатії на тлі цукрового діабету 2 типу. ScienceRise: Medical Science. – 2024; 4(61):11-19; doi: 10.15587/2519-4798.2024.324683.
2. Сушецька Д.А., ТОВАЖНЯНЬСЬКА О.Л. Нейрофізіологічні особливості полінейропатій при цукровому діабеті 2-типу. Перспективи та інновації науки. 2025; 3(49):1829-1844., doi: 10.52058/2786-4952-2025-3(49)-1829-1844.
3. Сушецька, Д., і О. ТОВАЖНЯНЬСЬКА. «Роль прозапальних та протизапальних факторів у формуванні полінейропатій у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу». Int Neurol J. 2025; 21(3):192-199., doi: 10.22141/2224-0713.21.3.2025.1174.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Sushetska D. Features of the pathomorphological diagnosis of polyneuropathies in patients with type 2 diabetes mellitus, Intrnational scientific interdisciplinary conference, Харків. Харків: ХНМУ, 2022. с.138-139.
2. Сушецька Д.А. Патоморфологічні патерни полінейропатій при цукровому діабеті 2-типу. Медицина третього тисячоліття: фестиваль молодіжної науки, Харків. Харків: ХНМУ, 2023. с.268-269.
3. Sushetska D. Diagnostic features of polyneuropathy in patient with 2 type diabetes mellitus. 20th International Medical Doctoral Conference 2023. Hradec Kralove, Czech Republic. с. 93-94.
4. Сушецька Д.А. Морфологічні особливості полінейропатій при цукровому діабеті 2-типу. Медицина третього тисячоліття: фестиваль молодіжної науки, Харків. Харків: ХНМУ, 2024. с.120.
5. Сушецька Д.А. Особливості клінічного перебігу різних типів периферичної полінейропатії при цукровому діабеті 2 типу//Медицина третього

тисячоліття: фестиваль молодіжної науки, Харків. Харків: ХНМУ, 2025. с.242-244.

Акти впровадження у клінічну практику


 (ЗАТВЕРДЖУЮ)
 Проректор з наукової роботи
 Харківського національного
 медичного університету
 проф. Оксана Наконечна
 «03» червня 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** метод удосконалення діагностики та прогнозу уражень периферичних нервів у хворих на цукровий діабет 2 типу.
2. **Ким запропоновано, адреса виконавця:**
Харківський національний медичний університет, м. Харків, просп. Науки 4
Винахідники: Сушецька Д.А., ТОВАЖНЯНЬСКА О.Л.
3. **Джерела інформації:**
Сушецька Д.А., ТОВАЖНЯНЬСКА О.Л. Клініко-неврологічні особливості пацієнтів з різним варіантом периферичної полінейропатії на тлі цукрового діабету 2 типу. *Scientific Journal «ScienceRise: Medical Science»* 2024. No 4 (61). С. 11–19. DOI: <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2024.324683>.

Сушецька, Д., і О. ТОВАЖНЯНЬСКА. «Роль прозапальних та протизапальних факторів у формуванні полінейропатій у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу». МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ, вип. 21, вип. 3, Травень 2025, с.192-9, DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.21.3.2025.1174>.
4. **Де і коли впроваджено:** в науково-педагогічну діяльність кафедри неврології Харківського національного медичного університету.
5. **Результати застосування методу:** з 2021р. по 2025 роки.
6. **Галузь застосування:** діагностика уражень периферичних нервів у хворих на цукровий діабет 2 типу при надходженні до стаціонару.
7. **Ефективність впровадження згідно з положеннями, викладеними в джерелі інформації:** Покращення прогнозу розвитку полінейропатій при цукровому діабеті 2 типу.
8. **Зауваження, пропозиції:** відсутні.

Відповідальний за впровадження:
Завідувачка кафедри неврології

6.0



проф., д.м.н. Некрасова Н.О.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП
Мереф'янської міської ради
«Мереф'янська центральна районна лікарня»
Чеведа В.М.
2025 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** метод удосконалення діагностики та прогнозу уражень периферичних нервів у хворих на цукровий діабет 2 типу.
2. **Ким запропоновано, адреса виконавця:**
Харківський національний медичний університет, м. Харків, просп. Науки 4
Винахідники: Сушецька Д.А., Товажнянська О.Л.
3. **Джерела інформації:**
Сушецька Д.А., Товажнянська О.Л. Клініко-неврологічні особливості пацієнтів з різним варіантом периферичної полінейропатії на тлі цукрового діабету 2 типу. *Scientific Journal «ScienceRise: Medical Science»* 2024. No 4 (61). С. 11–19. DOI: <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2024.324683>.
Сушецька Д.А., Товажнянська О.Л. Нейрофізіологічні особливості полінейропатій при цукровому діабеті 2-типу. *Журнал «Перспективи та інновації науки» (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»)* № 3(49) 2025, С. 1829–1844. DOI: [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-3\(49\)-1829-1844](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-3(49)-1829-1844)
4. **Найменування установи:** Харківський національний медичний університет.
5. **Термін впровадження:** травень 2025 року.
6. **Галузь застосування:** діагностика уражень периферичних нервів у хворих на цукровий діабет 2 типу при надходженні до стаціонару.
7. **Ефективність впровадження згідно з положеннями, викладеними в джерелі інформації:** покращення ранньої діагностики та прогнозу уражень периферичних нервів у хворих на цукровий діабет 2 типу при різних патофізіологічних механізмах розвитку.
8. **Пропозиція:** Рекомендовано використання з початку захворювання та для діагностики та подальшого патогенетичного лікування полінейропатій при цукровому діабеті 2 типу наступних шкал: Опитувальник по болю «PainDetect», Мічиганський опитувальник для скринінгу нейропатії (MNSI), шкала «Загальний підрахунок симптомів нейропатії» (TSS), шкала «Підрахунок невропатичної симптоматики в ногах» (NIS LL).

Відповідальний за впровадження:

ЗАТВЕРДЖУЮ
Директор Філії «Університетська
лікарня» ХНМУ
Євген СІНЬКО
13 «травня» 2025 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ результатів науково-дослідної роботи

1. Назва пропозиції для впровадження: удосконалення діагностики та прогнозу різних варіантів периферичної полінейропатії у хворих на цукровий діабет 2 типу з урахуванням клініко-неврологічних та нейрофізіологічних особливостей.

2. Заклад, де проведена розробка, адреса, ПП авторів: Харківський національний медичний університет, 61000, м. Харків, просп. Науки 4, д.мед.н., професор кафедри неврології О.Л. ТОВАЖНЯНЬСЬКА, аспірант кафедри неврології Д.А.СУШЕЦЬКА

3. Джерела інформації:

1. Сушецька Д.А., ТОВАЖНЯНЬСЬКА О.Л. Клініко-неврологічні особливості пацієнтів з різним варіантом периферичної полінейропатії на тлі цукрового діабету 2 типу. *Scientific Journal «ScienceRise: Medical Science»* 2024. No 4 (61). С. 11–19. Doi: <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2024.324683>.
2. Сушецька Д.А., ТОВАЖНЯНЬСЬКА О.Л. Нейрофізіологічні особливості полінейропатій при цукровому діабеті 2-типу. *Журнал «Перспективи та інновації науки» (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»)* № 3(49) 2025, С. 1829–1844. doi: [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-3\(49\)-1829-1844](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-3(49)-1829-1844)

4. Базова установа, де впроваджено: Філія «Університетська лікарня» Харківського національного медичного університету.

5. Форма впровадження: у лікувально-діагностичний процес.

6. Результати впровадження: Використання результатів роботи надає розширення можливостей діагностики, лікування та прогнозу різних видів полінейропатій при цукровому діабеті 2 типу, що веде до зменшення витрат майнових та немайнових ресурсів пацієнта, його родини та соціальних структур.

7. Термін впровадження: з січня 2025р. по травень 2025р.

8. Зауваження і пропозиції: не вносилися.

9. Відповідальний за впровадження:

Зав. ендокринологічного
відділення

А.В.Загребельська

ЗАТВЕРДЖУЮ

**Директор Філії «Університетська
лікарня» ХНМУ**

Євген СІНЬКО

13 «травня» 2025 року

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
результатів науково-дослідної роботи**

1. Назва пропозиції для впровадження: удосконалення діагностики та прогнозу різних варіантів периферичної полінейропатії у хворих на цукровий діабет 2 типу з урахуванням клініко-неврологічних та нейрофізіологічних особливостей.

2. Заклад, де проведена розробка, адреса, ППІ авторів: Харківський національний медичний університет, 61000, м. Харків, просп. Науки 4, д.мед.н., професор кафедри неврології О.Л. ТОВАЖНЯНЬСЬКА, аспірант кафедри неврології Д.А.СУЩЕЦЬКА

3. Джерела інформації:

1. Сушецька Д.А., ТОВАЖНЯНЬСЬКА О.Л. Клініко-неврологічні особливості пацієнтів з різним варіантом периферичної полінейропатії на тлі цукрового діабету 2 типу. *Scientific Journal «ScienceRise: Medical Science»* 2024. No 4 (61). С. 11–19. Doi: <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2024.324683>.
2. Сушецька Д.А., ТОВАЖНЯНЬСЬКА О.Л. Нейрофізіологічні особливості полінейропатій при цукровому діабеті 2-типу. *Журнал «Перспективи та інновації науки» (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»)* № 3(49) 2025, С. 1829–1844. doi: [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-3\(49\)-1829-1844](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-3(49)-1829-1844)

4. Базова установа, де впроваджено: Філія «Університетська лікарня» Харківського національного медичного університету.

5. Форма впровадження: у лікувально-діагностичний процес.

6. Результати впровадження: Використання результатів роботи надає розширення можливостей діагностики, лікування та прогнозу різних видів полінейропатій при цукровому діабеті 2 типу, що веде до зменшення витрат майнових та немайнових ресурсів пацієнта, його родини та соціальних структур.

7. Термін впровадження: з січня 2025р. по травень 2025р.

8. Зауваження і пропозиції: не вносилися.

9. Відповідальний за впровадження:

Зав. неврологічного
відділення



к.м.н. І.О.Лапшина

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор ДУ
"Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова
національної академії медичних наук України"
Борис МАНЬКОВСЬКИЙ
06 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** метод удосконалення діагностики та прогнозу уражень периферичних нервів у хворих на цукровий діабет 2 типу.
2. **Ким запропоновано, адреса виконавця:**
Харківський національний медичний університет, м. Харків, просп. Науки 4
Винахідники: Сушецька Д.А., ТОВАЖНЯНЬСЬКА О.Л.
3. **Джерела інформації:**
Сушецька Д.А., ТОВАЖНЯНЬСЬКА О.Л. Клініко-неврологічні особливості пацієнтів з різним варіантом периферичної полінейропатії на тлі цукрового діабету 2 типу. *Scientific Journal «ScienceRise: Medical Science»* 2024. No 4 (61). С. 11–19. DOI: <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2024.324683>.
Сушецька, Д., і О. ТОВАЖНЯНЬСЬКА. «Роль прозапальних та протизапальних факторів у формуванні полінейропатій у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу». *МІЖНАРОДНИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ*, вип. 21, вип. 3, Травень 2025, с.192-9, DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.21.3.2025.1174>.
4. **Найменування установи:** Харківський національний медичний університет.
5. **Термін впровадження:** з січня 2025р. по червень 2025 року.
6. **Галузь застосування:** діагностика уражень периферичних нервів у хворих на цукровий діабет 2 типу при надходженні до стаціонару.
7. **Ефективність впровадження згідно з положеннями, викладеними в джерелі інформації:** Використання результатів роботи надає розширення можливостей діагностики, лікування та прогнозу різних видів полінейропатій при цукровому діабеті 2 типу, що веде до зменшення витрат майнових та немайнових ресурсів пацієнта, його родини та соціальних структур.
8. **Пропозиція:** Рекомендовано використання з початку захворювання та для діагностики та подальшого патогенетичного лікування полінейропатій при цукровому діабеті 2 типу наступних шкал: Опитувальник по болю «PainDetect», Мічиганський опитувальник для скринінгу нейропатії (MNSI), шкала «Загальний підрахунок симптомів нейропатії» (TSS), шкала «Підрахунок невропатичної симптоматики в ногах» (NIS LL).

Відповідальний за впровадження:
Керівник відділу вивчення вік асоційованих
кардіометаболічних захворювань


к.м.н. Саєнко Я.А.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Начальник госпіталю

ДУ «Територіальне медичне об'єднання

Міністерства внутрішніх справ України

по Харківській області»

Михайлова М.О.

червень 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** метод удосконалення діагностики та прогнозу уражень периферичних нервів у хворих на цукровий діабет 2 типу.
2. **Ким запропоновано, адреса виконавця:**
Харківський національний медичний університет, м. Харків, просп. Науки 4
Винахідники: Сушецька Д.А., ТОВАЖНЯНЬСЬКА О.Л.
3. **Джерела інформації:**
Сушецька Д.А., ТОВАЖНЯНЬСЬКА О.Л. Клініко-неврологічні особливості пацієнтів з різним варіантом периферичної полінейропатії на тлі цукрового діабету 2 типу. *Scientific Journal «ScienceRise: Medical Science»* 2024. No 4 (61). С. 11–19. DOI: <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2024.324683>.
Сушецька, Д., і О. ТОВАЖНЯНЬСЬКА. «Роль прозапальних та протизапальних факторів у формуванні полінейропатій у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу». *Int Neurol J.* 2025, 21(3):192-199., DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.21.3.2025.1174>.
4. **Найменування установи:** Харківський національний медичний університет.
5. **Термін впровадження:** квітень – червень 2025 року.
6. **Галузь застосування:** діагностика уражень периферичних нервів у хворих на цукровий діабет 2 типу при надходженні до стаціонару.
7. **Ефективність впровадження згідно з положеннями, викладеними в джерелі інформації:** Покращення ранньої діагностики та прогнозу розвитку полінейропатії при цукровому діабеті 2 типу.
8. **Пропозиція:** Рекомендовано використання з початку захворювання та для подальшого прогнозування розвитку полінейропатії при цукровому діабеті 2 типу наступних шкал: Опитувальник по болю «PainDetect», Мічиганський опитувальник для скринінгу нейропатії (MNSI), шкала «Загальний підрахунок симптомів нейропатії» (TSS), шкала «Підрахунок невропатичної симптоматики в ногах» (NIS LL).

Відповідальний за впровадження:

Г.В.О. Руденко Ю.К. *Горбул*
зав. бір.

ХАРКІВСЬКА ОБЛАСНА РАДА
КОМУНАЛЬНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО
ХАРКІВСЬКОЇ ОБЛАСНОЇ РАДИ
«ОБЛАСНИЙ ГОСПІТАЛЬ ВЕТЕРАНІВ ВІЙНИ»

вулиця Врубеля, 42-А, м. Харків, 61019, тел./факс (057)376-21-90
E-mail: hospital.vv.kharkiv@ukr.net, код ЄДРПОУ 02003617



Юрій ФЕДЧЕНКО

червень 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Назва пропозиції для впровадження:** метод удосконалення діагностики та прогнозу уражень периферичних нервів у хворих на цукровий діабет 2 типу.
- Ким запропоновано, адреса виконавця:**
Харківський національний медичний університет, м. Харків, просп. Науки 4
Винахідники: Сушецька Д.А., Товажнянська О.Л.
- Джерела інформації:**
Сушецька Д.А., Товажнянська О.Л. Клініко-неврологічні особливості пацієнтів з різним варіантом периферичної полінейропатії на тлі цукрового діабету 2 типу. *Scientific Journal «ScienceRise: Medical Science»* 2024, No 4 (61), С. 11–19. DOI: <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2024.324683>.
Сушецька Д.А., Товажнянська О.Л. Нейрофізіологічні особливості полінейропатії при цукровому діабеті 2-типу. *Журнал «Перспективи та інновації науки» (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»)* № 3(49) 2025, С. 1829–1844. DOI: [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-3\(49\)-1829-1844](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-3(49)-1829-1844)
- Найменування установи:** Харківський національний медичний університет.
- Термін впровадження:** травень 2025 року.
- Галузь застосування:** діагностика уражень периферичних нервів у хворих на цукровий діабет 2 типу при надходженні до стаціонару.
- Ефективність впровадження згідно з положеннями, викладеними в джерелі інформації:** покращення ранньої діагностики та прогнозу уражень периферичних нервів у хворих на цукровий діабет 2 типу при різних патофізіологічних механізмах розвитку.
- Пропозиція:** Рекомендовано використання з початку захворювання та для діагностики та подальшого патогенетичного лікування полінейропатій при цукровому діабеті 2 типу наступних шкал: Опитувальник по болю «PainDetect», Мічиганський опитувальник для скринінгу нейропатії (MNSI), шкала «Загальний підрахунок симптомів нейропатії» (TSS), шкала «Підрахунок невропатичної симптоматики в ногах» (NIS LL)

Відповідальний за впровадження: Мірошніченко В.П., Завідувач 2 терапевтичного відділення

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ

створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 17:06:00 26.06.2025

Назва файлу з підписом: Дисертація_Сушецька_Д_А_заклучний_варіант.pdf

Розмір файлу з підписом: 8.3 МБ

Перевірені файли:

Назва файлу без підпису: Дисертація_Сушецька_Д_А_заклучний_варіант.pdf

Розмір файлу без підпису: 8.2 МБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: СУШЕЦЬКА ДАРИНА АНДРІЇВНА

П.І.Б.: СУШЕЦЬКА ДАРИНА АНДРІЇВНА

Країна: Україна

РНОКПП: 3534610806

Організація (установа): ФІЗИЧНА ОСОБА

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 17:05:58

26.06.2025

Сертифікат виданий: КНЕДП АЦСК АТ КБ "ПРИВАТБАНК"

Серійний номер: 5E984D526F82F38F0400000023E68401135B4F06

Алгоритм підпису: ДСТУ 4145

Тип підпису: Удосконалений

Тип контейнера: Підписаний PDF-файл (PAdES)

Формат підпису: З повними даними для перевірки (PAdES-B-LT)

Сертифікат: Кваліфікований

Версія від: 2025.02.05 13:00