

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ФАКУЛЬТЕТ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ТЕХНОЛОГІЙ
КАФЕДРА КЛІНІЧНОЇ ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: «Цукровий діабет: особливості ранньої клініко-лабораторної
діагностики»

Виконав: здобувач вищої освіти 2 курсу 2 групи
спеціальності «224 Технології медичної
діагностики та лікування»
освітньої програми «Лабораторна діагностика»
Олексій КОВТУН

Керівник: завідувач кафедри клінічної
лабораторної діагностики, доктор біологічних
наук, професор Римма ЄРЬОМЕНКО
Рецензент:

АНОТАЦІЯ

Олексій КОВТУН. Кваліфікаційна робота на тему: «Цукровий діабет: особливості ранньої клініко-лабораторної діагностики»

Цукровий діабет є важким соціально-економічним тягарем для будь-якої країни світу та посідає одне із провідних місць в рейтингу хронічних захворювань. Згідно прогнозам ВООЗ до 2040 року кількість осіб, що страждають на цукровий діабет віком 20-79 років, збільшиться до 642 мільйонів. Найсерйозніша небезпечність цукрового діабету пов'язана із ускладненнями, що розвиваються при пошкоджуючій дії на судини. Важливе місце серед хронічних діабетичних ускладнень займає цереброваскулярна патологія, яка охоплює широкий спектр патологічних станів – від м'яких когнітивних розладів до деменції. Тому актуальним та доцільним є удосконалення алгоритмів ранньої клініко-лабораторної діагностики ускладнень цукрового діабету, яка включає як проведення нейропсихофізіологічних тестів, так і проведення вивчення додаткових маркерів стресу.

Кваліфікаційна робота викладена на 45 сторінках друкованого тексту та складається зі вступу, огляду літератури, 2 розділів власних експериментальних досліджень, висновків і списку використаних літературних джерел, який містить 54 джерела, з яких 11 – вітчизняних та 43 – іноземних авторів. Робота містить 4 таблиці та 8 рисунків.

Ключові слова: цукровий діабет, цереброваскулярні ускладнення, клінічна лабораторна діагностика, кортизол, С-реактивний білок.

SUMMARY

Oleksii KOVTUN. «Diabetes mellitus: features of early clinical and laboratory diagnostic»

Diabetes is a heavy socio-economic burden for any country in the world and occupies one of the leading places in the ranking of chronic diseases. According to WHO forecasts, by 2040, the number of people suffering from diabetes aged 20-79

will increase to 642 million. The most danger of diabetes is related to the complications that develop when the blood vessels are damaged. An important place among chronic diabetic complications is occupied by cerebrovascular pathology, which covers a wide range of pathological conditions - from mild cognitive disorders to dementia. Therefore, it is relevant and expedient to improve algorithms for early clinical and laboratory diagnosis of complications of diabetes, which includes both neuropsychophysiological tests and the study of additional stress markers.

The qualification work is presented on 45 pages of printed text and consists of an introduction, literature review, 2 chapters of own experimental research, conclusions and a list of used literature sources, which contains 54 sources, of which 11 – domestic and 43 – foreign authors. The work contains 4 tables and 8 figures.

Key words: diabetes mellitus, cerebrovascular complications, clinical and laboratory diagnosis, cortisol, C-reactive protein.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	5
ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1. ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНІ УСКЛАДНЕННЯ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ: КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ, ПЕРЕБІГУ ТА МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ (Огляд літератури).....	9
1.1. Цукровий діабет – сучасні уявлення про патогенез судинних ускладнень.....	9
1.2. Цереброваскулярні ураження на тлі цукрового діабету – найважливіша проблема сучасної медицини: епідеміологія та клінічні особливості протікання.....	14
1.3. Клініко-лабораторні та інструментальні методи діагностики церебральних порушень при цукровому діабеті.....	22
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	25
2.1. Клінічна характеристика хворих.....	25
2.2. Методи проведення психологічних тестів.....	27
2.3. Методи визначення біохімічних маркерів.....	31
РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ЗА ДОПОМОГОЮ НЕЙРОПСИХОЛОГІЧНИХ ТЕСТІВ.....	33
РОЗДІЛ 4. ДОСЛІДЖЕННЯ ДЕЯКИХ МАРКЕРІВ СТРЕСУ ТА ЗАПАЛЕННЯ ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ ПРЕДИКТОРІВ РОЗВИТКУ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНИХ УСКЛАДНЕНЬ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ	39
4.1. Вивчення показників вуглеводного обміну та рівня кортизолу у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу в першу добу дослідження.....	39
4.2. С-реактивний білок – як маркер регресу когнітивної функції на тлі цукрового діабету.....	42
ВИСНОВКИ.....	44
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	46
ДОДАТКИ	52

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АОЗ	—	антиоксидантний захист;
АГ	—	артеріальна гіпертонія;
АТ	—	артеріальний тиск;
АФК	—	активні форми кисню;
ВРО	—	вільно-радикальне окиснення;
ГПМК	—	гострі порушення мозкового кровотоку;
ДЕ	—	діабетична енцефалопатія
ЛПВЩ	—	ліпопротеїди високої щільності;
ЛПДНЩ	—	ліпопротеїди дуже низької щільності;
ЛПНЩ	—	ліпопротеїди низької щільності;
МІ	—	мозковий інсульт;
ОС	—	окиснювальний стрес;
СРБ	—	С-реактивний білок;
ЦВЗ	—	цереброваскулярні захворювання;
ЦД	—	цукровий діабет;
ЦНС	—	центральна нервова система;
AGEs	—	кінцеві продукти глікації;
GAPDH	—	гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогеназа;
PARP	—	полі(АДФ-рибоза) полімераза

ВСТУП

Актуальність теми. Цукровий діабет (ЦД) за розповсюдженістю займає друге місце в структурі загальної захворюваності, поступаючись лише патологіям серцево-судинної системи [2]. Згідно з даними Міжнародної Діабетичної Федерації (IDF) у 2017 році було зареєстровано 425 млн. хворих на ЦД та 352 млн. людей з порушеною толерантністю до глюкози, які мають високий ризик розвитку діабету [5, 9]. У 2045 р. очікується збільшення кількості хворих на ЦД до 629 млн. В Україні за даними Центру медичної статистики МОЗ України кількість зареєстрованих хворих на діабет перевищує 1,8 млн. осіб, серед яких переважає ЦД 2-го типу (90 %) [5, 10, 25, 33].

Останнім часом ЦД в усьому світі представляє першочергову проблему, оскільки призводить до ранньої інвалідизації та смертності в зв'язку із розвитком судинних ускладнень: мікроангіопатій – ушкодження капілярів, артеріол і венул, клінічними проявами яких є діабетична ретинопатія та діабетична нефропатія; макроангіопатій – ураження судин крупного та середнього калібру, що призводить до розвитку інфаркта міокарду, інсульту, гангрени нижніх кінцівок [33, 34, 39]. Слова професора П. Кемпера (2004): «Ера діабетичних ком закінчилася, прийшла ера ускладнень» яскраво демонструють медико-соціальну значущість мікроангіопатичних ускладнень на тлі ЦД серед усіх хронічних неінфекційних захворювань [41, 46]. Так, до факторів ризику летальності при ЦД 1-го типу поряд із захворюваннями серцево-судинної системи відносять діабетичну нефропатію та діабетичну ретинопатію. При ЦД 2-го типу серед факторів ризику смерті також виділяють ураження ниркового апарату [48, 49, 52, 54].

За останні 10 років поширеність цереброваскулярних захворювань в Україні зросла приблизно в 1,8 рази. Даний ріст відбувається за рахунок збільшення хронічних повільно прогресуючих форм недостатності мозкового кровообігу. Ураження нервової системи у хворих на ЦД одне з частих проявів ЦД і може спостерігатись уже на початку захворювання. При тривалості

захворювання понад 5–7 років різні прояви уражень нервової системи виявляються майже у кожного пацієнта (навіть не зважаючи на повноцінність гіпоглікемічної терапії). В зв'язку з цим можна розглядати ці стани не як ускладнення, а як неврологічний прояв ЦД. Однією з розповсюджених форм центральної нервової системи є діабетична енцефалопатія (ДЕ). Іноді саме на її фоні формуються вогнища ішемічного некрозу, котрі, по суті представляють собою своєрідну форму мікроциркуляторного інсульту та призводять до тяжких інвалідизуючих наслідків [20, 22, 24, 25].

Незважаючи на сучасні клінічні та лабораторно-діагностичні можливості, більшість науковців вказують на несвоєчасне виявлення ДЕ через стерту суб'єктивну симптоматику, субклінічний перебіг та маскування клінічної маніфестації.

Мета дослідження – встановити найбільш інформативні клініко-лабораторні показники та тести у формуванні алгоритмів ранньої діагностики цереброваскулярних ускладнень на тлі ЦД 2-го типу.

Завдання дослідження:

1. Провести літературний патентний пошук існуючих даних вітчизняних та зарубіжних клінічних досліджень щодо алгоритмів патогенезу судинних ускладнень на тлі ЦД 2-го типу, особливостей цереброваскулярної патології та її діагностики.

2. Встановити можливі когнітивні розлади у хворих на цукровий діабет з використанням нейропсихологічних тестів в першу добу перебування у стаціонарі.

3. Проаналізувати зміни рівня концентрації кортизолу як раннього предиктора розвитку когнітивних розладів у пацієнтів із ЦД 2-го типу.

4. Провести дослідження рівня С-реактивного білка у пацієнтів із ЦД 2-го типу як додаткового маркеру розвитку гострого порушення мозкового кровообігу.

Об'єкт дослідження – когнітивні розлади на тлі цукрового діабету 2-го типу.

Предмет дослідження – психофізіологічні тести: тест запам'ятовування 10 слів, тест малювання годинника, MMSE тест, рівень кортизолу та С-реактивного білка крові у хворих на ЦД 2-го типу.

Методи дослідження: нейропсихологічні, клініко-лабораторні, інструментальні, гематологічні, біохімічні, описові та статистичні.

Практичне значення отриманих результатів. В результаті проведеного дослідження запропоновано удосконалення алгоритму клініко-лабораторної діагностики пацієнтів з ЦД 2-ого типу та порушенням ментальних функцій. Підтверджена доцільність використання нейропсихологічних тестів для визначення когнітивних розладів у пацієнтів з ЦД 2-го типу в першу добу дослідження, що дозволить починати фармакокорекцію порушень вже на ранньому етапі.

Визначення таких маркерів як кортизолу та СРБ може слугувати додатковими критеріями в ранній прогностичній оцінці цереброваскулярних сукладень у пацієнтів з ЦД 2-го типу.

Апробація результатів дослідження і публікації. Результати кваліфікаційної роботи представлено на VI Міжнародній науково-практичній конференції «Теорія і практика сучасної науки та освіти», м. Львів, 11-12 грудня 2022 р.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота викладена на 45 сторінках друкованого тексту та складається зі вступу, огляду літератури, 2 розділів експериментальних досліджень, висновків і списку використаних літературних джерел, який містить 54 джерел, з яких 11 – вітчизняних та 43 – іноземних авторів. Робота містить 4 таблиці та 8 рисунків.

РОЗДІЛ 1

ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНІ УСКЛАДНЕННЯ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ: КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ, ПЕРЕБІГУ ТА МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ (Огляд літератури)

1.1. Цукровий діабет – сучасні уявлення про патогенез судинних ускладнень

ЦД у всьому світі визнаний одним з найсерйозніших неінфекційних захворювань. Він займає четверте місце серед лідируючих причин смертності в розвинених країнах. Кількість хворих на ЦД постійно збільшується у зв'язку із зростанням чисельності і віку населення, урбанізації, зростання поширеності ожиріння і малорухливого способу життя [2, 3, 5, 25, 33].

За останніми даними Міжнародної діабетичної федерації (The International Diabetes Federation), число хворих на ЦД серед дорослого населення (20-79 років) в світі до 2030 р. буде складати 439 млн. осіб [33, 34].

Незважаючи на різноманіття форм ЦД, основну частку хворих складають особи з ЦД 2-го типу, в різних популяціях та етнічних групах їх кількість досягає 80-95 %. За даними IDF, поширеність ЦД серед дорослих (20-79 років) в середньому становить 5,1 % (з них 90 % припадає на частку ЦД 2-го типу). Зокрема, у країнах Північної Америки цей показник відповідає 7,9 %, в Європейському регіоні середня поширеність ЦД становить 7,8 %, у Західно-Тихоокеанському регіоні середня поширеність ЦД складає 3,1 %. Протягом останніх двох десятиліть за умов неприборканого зростання числа хворих на ЦД 2-го типу проблемою залишається його пізнє діагностування. За даними літератури, частка недіагностованого ЦД складає 29-32 % від загальної поширеності діабету. Як правило, ЦД 2-го розвивається поступово у осіб старше 35-40 років. Однак в останні десятиліття намітилася тенденція до

підвищення поширеності ЦД 2-го типу у осіб молодше 30 років [1, 5, 17, 22, 25, 28, 36, 39].

Якість життя хворих на ЦД в даний час визначається розвитком і прогресуванням ускладнень цього захворювання. Ризик розвитку сліпоти і хронічної ниркової недостатності (ХНН) у хворих на ЦД в 20 і 25 разів вище порівняно з особами без діабету [Ошибка! Источник ссылки не найден.]. Залежно від розмірів уражених судин виділяють мікросудинні (ураження судин дрібного калібру - капілярів, артеріол і венул) і макросудинні ускладнення (ураження судин середнього і великого калібру) [41]. На відміну від макроангіопатичних ускладнень мікросудинні розвиваються лише при ЦД і мають специфічну клінічну і морфологічну картину [42, 47, 48, 50, 52].

Згідно сучасним уявленням щодо патогенезу ускладнень ЦД 2-го типу, окрім гіперглікемії, інсулінової резистентності та гіперінсулінемії, беруть участь додаткові групи факторів ризику (рис. 1.1) [5, 6, 9].



Рис. 1.1. Патогенез судинних ускладнень на тлі ЦД 2-го типу [5, 6, 9].

Як і основне захворювання, судинні ускладнення ЦД є клінічно гетерогенними та етіологічно мультифакторіальними. В їх етіопатогенезі задіяні порушення мікроциркуляції, ліпідного обміну, системи зсідання та фібринолізу, іонного та кислотно-лужного гомеостазу, обміну білкових компонентів судинної стінки та проникності судин. Тобто, «коренем» всіх діабетичних мікро- та макроангіопатій та найбільш раннім їх проявом є зміни роботи клітин ендотелію судин – ендотеліальна дисфункція [9, 10]. Окрім цього, не менш важливе значення в розвитку ЦД належить окиснювальному стресу (ОС) (рис. 1.2) [12, 13, 15, 17, 22, 24, 28].

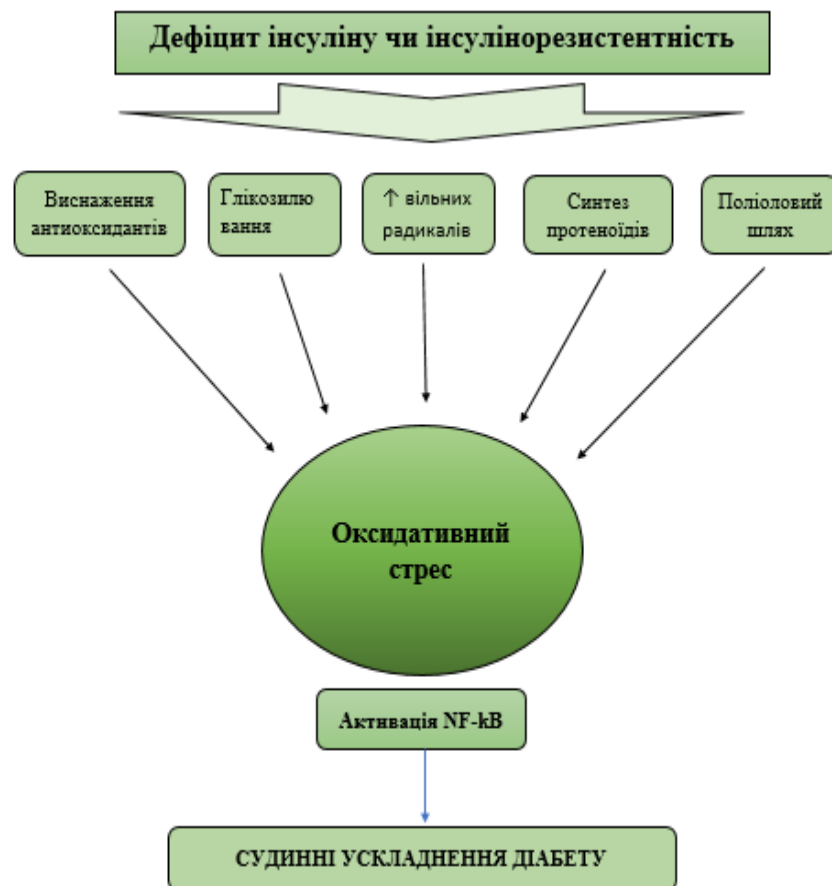


Рис. 1.2. Окиснювальний стрес – одна із ключових ланок в розвитку ЦД

Ендотеліальні клітини, що вистилають русло всіх кровоносних судин тіла, забезпечують регуляцію судинного тонуусу (зміна просвіту судин за рахунок скорочення або розслаблення клітин гладкої мускулатури) і,

відповідно, регуляцію артеріального тиску (АТ), перерозподіл кровотоку, постачання тканин і органів киснем і продуктами метаболізму в залежності від їх потреб. Ендотелій бере активну участь у багатьох локальних і системних метаболічних процесах, у регуляції гемостазу, проліферації і міграції клітин різних типів, в забезпеченні цілісності судинної стінки, її проникності, у відновленні пошкоджених судин і неоваскуляризації тканин при ішемії. Ці функції ендотелію реалізуються через різні механізми, в першу чергу за допомогою факторів, які синтезуються власне ендотелієм (судинозвужувальних і ростових факторів, факторів зсідання крові та компонентів фібринолітичної системи), що дозволяє віднести ендотелій до паракринних органів. Зміни (зазвичай підвищення) концентрації багатьох з цих чинників в крові хворих на ЦД прийнято вважати маркерами ушкодження ендотелію [12, 13, 15, 17, 22, 24, 28].

Порушення метаболізму при цукровому діабеті можуть призвести не лише до функціональних зрушень в клітинах ендотелію судин. З часом вони викликають серйозні структурні зміни як в дрібних, так і в великих судинах. В першому випадку – це потовщення базальної мембрани, порушення її вибіркової проникності, проліферація клітин гладкої мускулатури судин, а у другому – також звуження просвіту судин, але за рахунок атеросклеротичних змін їх стінки. У розвитку структурно-функціональних аномалій, що лежать в основі діабетичних ангіопатій та асоційованих з ними патологій (порушення зсідання крові, артеріальної гіпертензії), бере участь велика кількість взаємодіючих між собою процесів [12, 20, 21, 22, 26].

Однією із ключових ланок в механізмі розвитку хронічних діабетичних ускладнень є тривалий і неконтрольований при ЦД вплив глюкози на різні структури клітин, тканин і органів (глюкозотоксичність). Існує декілька шляхів реалізації феномена глюкозотоксичності. Найважливішими з них є наступні: а) неферментативне глікозилювання білків і інших сполук, що містять вільні аміногрупи; б) пов'язане з неферментативним глікозилюванням аутоокиснення (більш відоме, як перекисне окиснення) глюкози, а також

ліпідів і білків, що супроводжується підвищенням рівня вільних радикалів. Крім того, стан гіперглікемії призводить до того, що окремі ланки системи антиоксидантного захисту (АОЗ) організму не справляються із збільшеним навантаженням. Порушення балансу окисно-відновних процесів і посилення неконтрольованих вільнорадикальних реакцій називають окиснювальним стресом (ОС), який проявляє безпосередньо негативний вплив на ендотелій судин та нейрони. Ще одним механізмом глюкозотоксичності є посилення поліолового (сорбітолового) шляху обміну глюкози [12, 26, 28, 34, 35, 36].

Отже, хронічна гіперглікемія проявляє пряму шкідливу дію і може безпосередньо приводити до структурних змін різних компонентів клітинних мембран ендотелію судин і міжклітинної речовини (глікозилювання, перекисне окислення білків і ліпідів). Оскільки клітини судинного ендотелію є не залежними від інсуліну споживачами глюкози, при гіперглікемії різко зростає і внутрішньоклітинний вміст цього моносахарида, тому клітини ендотелію стають одними із мішеней глюкозотоксичності. Окрім безпосереднього пошкоджуючого впливу на різні структури організму, глюкоза може впливати на метаболізм клітин і тканин за рахунок експресії різних генів, в тому числі і тих, білкові продукти яких беруть участь в розвитку судинної патології при ЦД. Так, підвищення концентрації глюкози призводить до посилення біосинтезу таких компонентів базальної мембрани ендотеліальних клітин, як фібронектин, колаген IV і ламінін, що, ймовірно, і обумовлює її потовщення – важлива патоморфологічна ознака зміни судинної стінки при ЦД. Збільшення маси міжклітинного матриксу в ниркових клубочках і потовщення базальної мембрани ендотелію відбувається не тільки за рахунок стимуляції біосинтезу білків, але і внаслідок зниження їх деградації при підвищеному вмісті глюкози. Концентрація глюкози може, ймовірно, також регулювати рівень експресії генів глюкозного транспортера і ферменту альдозоредуктази в клітинах ендотелію мікро- і макросудин та в перицитах сітківки ока. Ці дані ще раз підкреслюють, що в розвитку судинної патології при ЦД метаболічні і генетичні фактори можуть тісно взаємодіяти,

проявляючи як синергічний, так і антагоністичний ефект [Ошибка! Источник ссылки не найден., 36, 39, 40, 42, 45, 47, 52, 53, 54].

1.2. Цереброваскулярні ураження на тлі цукрового діабету – найважливіша проблема сучасної медицини: епідеміологія та клінічні особливості протікання

Судинна патологія головного мозку становить одну з найважливіших проблем сучасної медицини внаслідок зростання захворюваності, негативного впливу на якість життя, ранньої інвалідизації пацієнтів [40].

Згідно з офіційною статистикою МОЗ України, у 2020 році в нашій державі зареєстровано понад 2,5 мільйонів осіб із цереброваскулярними захворюваннями (ЦВЗ), з них 11,2 % – пацієнти працездатного віку. При цьому смертність від ЦВЗ становила 186,6 на 100 тис. населення. Це означає, що впродовж року майже 80 тис. жителів України померли від різних форм ЦВЗ. Найтяжчою формою ЦВЗ вважається мозковий інсульт (МІ). Незважаючи на зусилля світової наукової спільноти в боротьбі із судинною патологією, число гострих порушень мозкового кровообігу (ГПМК) продовжує зростати. Сьогодні у світі щорічно реєструється 16,8 млн інсультів, з якими пов'язано 10 % смертей населення планети (5,9 млн осіб щороку). Це друга або третя (за даними різних країн світу) причина смертності населення. Соціально-економічна значущість проблеми МІ зумовлена насамперед значною інвалідизацією хворих, число яких у світі сягає понад 60 млн. Проте в різних країнах показники захворюваності на МІ суттєво відрізняються [2, 4, 9, 18, 23].

В Україні у 2020 р. уперше захворіли на МІ 96 319 осіб, 33 % з яких – особи працездатного віку. Якщо не змінити ситуацію на краще, кожен п'ятий житель нашої країни помре від інсульту і ще кожен п'ятий після нього стане залежним від сторонньої допомоги [25, 27, 32].

Загальновідомо, що частота розвитку й особливості перебігу інсульту залежать від доінсультного (фонового) стану церебральної гемодинаміки й

метаболізму головного мозку, його енергетичних потреб і реактивності нейроімуноендокринної системи організму. До головних модифікованих чинників ризику ГПМК відносять артеріальну гіпертензію (АГ), ЦД, куріння й дисліпідемію. За результатами епідеміологічних досліджень ЦД визнаний незалежним і водночас модифікованим чинником ризику як ішемічного, так і геморагічного інсульту. Так, за даними численних спостережень, наявність ЦД підвищує ризик ГПМК серед чоловіків у 1,5–4 рази, серед жінок – у 2–6 разів, причому ці показники є особливо високими у пацієнтів молодого працездатного віку. У свою чергу кожен третій-п'ятий пацієнт із ГПМК страждає на ЦД 2-го типу [35, 38, 39, 44].

Складність проблеми полягає в тому, що на кожний діагностований випадок ЦД припадає принаймні один недіагностований, отже, щонайменше половина хворих через несвоєчасне встановлення діагнозу не отримує адекватних заходів, спрямованих як на лікування ЦД, так і на усунення пов'язаних з ним додаткових чинників ризику ГПМК, таких як ожиріння, АГ, дисліпідемія тощо. Так, Копенгагенським дослідженням інсульту показано, що тільки в 75 % пацієнтів із ГПМК ЦД був діагностований до цереброваскулярної події, на той час як у решти захворювання не було своєчасно виявлено. Наявність ЦД не тільки підвищує ризик, а й значно обтяжує перебіг ГПМК, підвищує ризик смертності й погіршує подальший прогноз захворювання. За даними Фремінгеймського дослідження, частота повторних випадків інсультів у цих хворих зростає майже вдвічі порівняно з показником в основній популяції [43, 44, 47, 48, 51].

ГПМК при ЦД є багатофакторним патологічним станом, а механізм його розвитку є складним і багатокомпонентним. Висунуті теорії патогенезу уражень головного мозку за ЦД можна умовно об'єднати в ішемічну (мікро- та макроангіопатії) й метаболічну. Водночас беззаперечним вважається той факт, що ішемія головного мозку внаслідок мікро- та макросудинних уражень має метаболічне підґрунтя розвитку. Основні можливі механізми розвитку ГПМК у хворих на ЦД наведені на рис. 1.3 [43, 44, 47, 48, 51].

Численні дослідження показали, що в патогенезі діабетичних церебральних порушень, зокрема при ЦД 2-го типу, провідну роль відіграє хронічна гіперглікемія. Спричинені нею патогенетичні зміни ведуть як до метаболічних, так і до зумовлених ними судинних змін головного мозку при ЦД. Індукована гіперглікемією гіперпродукція активних форм кисню (АФК) спричиняє «оксидативний стрес», інгібує дію гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогенази (GAPDH) – ключового ферменту гліколізу. Вільні радикали індукують розрив ДНК, у свою чергу АФК активують фермент репарації ДНК полі(АДФ-рибоза)-полімераза (PARP) [43, 51].

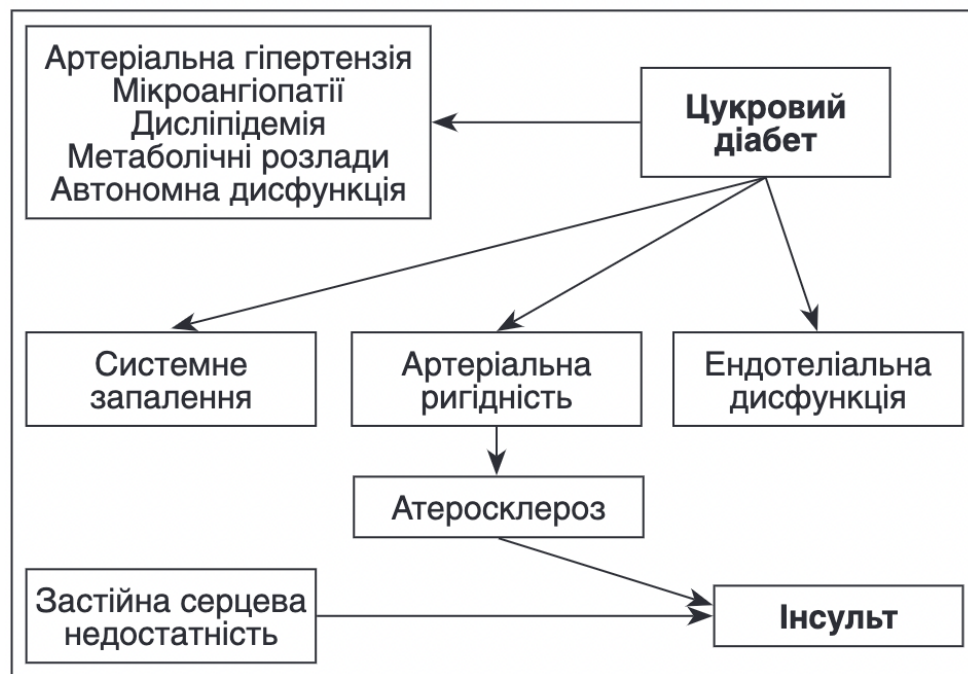


Рис. 1.3. Основні можливі механізми розвитку гострих порушень мозкового кровообігу у хворих на цукровий діабет

Активована PARP змінює GAPDH і пригнічує її активність. Це призводить до накопичення проміжних продуктів гліколізу, які реалізують основні патогенетичні механізми розвитку ендотеліальної дисфункції, серед яких активація поліолового шляху, збільшення утворення кінцевих продуктів глікації (AGEs), підвищення експресії рецепторів для AGEs, активація ізоформ протеїнкінази C. Зазначені процеси є особливо небезпечними для головного

мозку, у якому інтенсивність вільнорадикальних процесів є значно вищою. Багато в чому це визначається високим вмістом у мозку поліненасичених жирних кислот – субстратів вільнорадикального окиснення (ВРО). Так, вміст фосфоліпідів у мозку в 1,5 раза більший, ніж у печінці, і в 3–4 рази більший, ніж у серці. Ось чому порушення функціонування системи про- й АОЗ є особливо небезпечним для мозкової тканини. Крім того, головний мозок характеризується низьким рівнем АОЗ. Складаючи близько 2 % від загальної маси тіла, він утилізує 20–25 % усього кисню, що отримує організм, тому перехід до вільнорадикальної форми навіть 0,1 % кисню, що метаболізується нейронами, є токсичним для мозкової тканини [29, 30, 35, 37, 40].

Важливим механізмом розвитку церебральних уражень при ЦД є неферментативне глікозилювання білків, що полягає в здатності глюкози, фруктози й галактози вступати в реакції глікозилювання з аміногрупами, які входять до структури білків, ліпідів і нуклеїнових кислот, що призводить до різкої зміни властивостей останніх. За неможливості повністю метаболізуватися гліколітичним шляхом надлишок глюкози перетворюється на N-ацетил-глюкозамін, що призводить до розвитку ішемії й стимулює утворення факторів росту з посиленням гемокоагуляції й розвитком судинних уражень головного мозку. Окрім участі у формуванні ангіопатій, кінцеві продукти глікозилювання спричиняють порушення морфофункціональних властивостей нейронів. Гіперглікемія також призводить до посиленої активації поліолового шляху окиснення глюкози зі зростанням швидкості продукції сорбітолу й фруктози. Останні погано проникають через плазмолему й накопичуються в клітинах, підвищуючи осмолярність, що спричиняє розвиток дегенерації клітин через «гіперосмолярні «вибухи». Крім того, накопичення сорбітолу в нейронах пригнічує синтез найважливішого компоненту мієліну – міоїнозиту, що є субстратом для синтезу мембранного фосфатидилінозиту, а також для численних різноманітних сигнальних молекул-кіназ [42, 43, 44, 46, 48].

Важлива роль у патогенезі церебральних порушень при ЦД також належить порушенню продукції й метаболізму нейромедіаторів центральної нервової системи (ЦНС), нейротрофічних факторів, хоча й визнають, що ці процеси є вторинними щодо інших патогенетичних ланок. Зумовлене вищезазначеними чинниками пошкодження судинного ендотелію є ключовою ланкою у патогенезі як мікро-, так і макросудинних діабетичних цереброваскулярних змін. Неферментативне глікозилювання білків та інших сполук, що містять аміногрупи, автоокиснення глюкози з підвищенням утворення вільних радикалів, пряма глюкозотоксичність запускають каскад реакцій з боку імунної, зсідальної, фібринолітичної й інших систем. Це супроводжується системним запаленням із посиленням експресії прозапальних цитокінів і адгезивних молекул. Посилення вільнорадикальних процесів є одним з тригерних механізмів, що призводять до дефіциту оксиду азоту при ЦД. Виснаження ендотеліальної продукції оксиду азоту відбувається паралельно зі збільшенням утворення супероксиду в судинах на різних стадіях захворювання. Це призводить до зменшення ендотелійзалежного розслаблення судин, збільшення вазоконстрикції, гіперплазії клітин гладеньких м'язів, ремоделювання судин і розвитку атеросклерозу. При цьому ендотеліальна дисфункція супроводжується гіперпродукцією ендотелінів, які мають потужну судинозвужувальну дію [48].

У свою чергу, ураження судинного ендотелію спричиняє гемореологічні зміни внаслідок порушення синтезу й секреції чинників, що регулюють систему гомеостазу, до яких, окрім оксиду азоту, належать антитромбін III, простациклін, протеїн C, активатори плазміногену тощо. На цьому тлі відбувається гіперпродукція речовин, які сприяють тромбоутворенню, серед яких найбільше значення мають фібриноген, V, IX, X, XI і XII фактори зсідання крові, калікреїн, інгібітори фібринолізу, блокатори рецепторів плазміногену, тромбоксан A2 та ендотелін-1. Порушення гемостазу при ЦД має комплексний характер. Посилюється агрегаційна активність тромбоцитів і еритроцитів, антиагрегаційний потенціал ендотелію, знижується

антикоагулянтна й фібринолітична активність крові. Концентрація вазоактивних і тромбогенних похідних арахідонової кислоти у крові підвищується на тлі зниження вмісту речовин, що чинять антиагрегаційну й антитромбогенну дію [3, 6, 8, 9, 12, 14, 21, 24, 53, 54].

Важливу роль у формуванні макросудинних церебральних порушень відіграють ожиріння, інсулінорезистентність і зумовлені ними метаболічні порушення, що спричиняють АГ, а також сприяють розвитку дисліпідемії внаслідок посиленого надходження в кров вільних жирних кислот. Надмірна кількість останніх призводить до посилення продукції в печінці ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) з подальшим підвищенням концентрації в плазмі крові тригліцеридів, аполіпопротеїну В і зниженням вмісту антиатерогенних ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ). Суттєвим і незалежним чинником ризику розвитку запалення судинної стінки й атеросклерозу є α -ліпопротеїни, або «малі щільні» ЛПНЩ. Як антагоністи плазміногену, вони відзначаються підвищеною здатністю до тромбоутворення й окиснення порівняно із ЛПНЩ, мають імуногенні й антигенні властивості й тому захоплюються макрофагами, сприяють подальшій їх трансформації в тучні клітини. Останні, як відомо, є основою утворення атероматозної бляшки, або атероми. Унаслідок цього відбувається захоплення збагачених аполіпопротеїном Е ЛПДНЩ макрофагами з перетворенням останніх на тучні клітини, утворення ліпідних плям з подальшим моделюванням атеросклеротичної бляшки [25, 26, 35, 39].

Реалізація зазначених вище механізмів спричиняє генералізоване ураження всіх ланок системи кровообігу, що проявляється дегенеративними змінами артеріол, вен, капілярів (мікроангіопатією), а також ушкодженням великих і середніх артеріальних судин (макроангіопатією). Порушення вуглеводного обміну призводить до зміни комплексу інтима-медіа: прогресування захворювання характеризується зростаючим витонченням м'язового шару поряд зі збільшенням товщини інтими. Надалі можливе формування гемодинамічно значущого стенозу великих артерій з підвищеним

ризиком пристінкового тромбоутворення й загрозою повної оклюзії судини. У випадку фрагментації тромба виникає загроза емболізації дистального судинного русла [41, 42, 46, 47].

Небезпека розвитку інсультів при ЦД зростає при недостатньому функціонуванні анастомозів, зокрема неповноцінності судин віллізієва кола. Поширене ураження артеріальної системи мозку супроводжується зниженням реактивності й еластичності і, відповідно, зростанням жорсткості судинної стінки, що також несприятливо позначається на стані мозкового кровообігу. Більшість авторів зазначають, що наявність мікроангіопатій та автономної нейропатії з порушенням регуляції судинного тонуусу в пацієнтів із ЦД обмежує можливості авторегуляції мозкового кровотоку. Коливання системного АТ за цих умов можуть виявитися вирішальними у виникненні як гострої, так і хронічної церебральної ішемії [31, 35, 40].

Клінічна маніфестація. Перебіг ГПМК у хворих на ЦД і осіб без діабету відрізняється. Відомо, що ЦД асоціюється з вищою захворюваністю і смертністю у пацієнтів з ішемічним і геморагічним інсультом. У хворих на ЦД частіше, ніж у популяції, діагностується ішемічний інсульт, на той час як частота геморагічного інсульту в цієї категорії пацієнтів є навіть дещо нижчою. За даними масштабного епідеміологічного дослідження, співвідношення ішемічний/ геморагічний інсульт у хворих на ЦД становило 11:1 (у загальній популяції – 5:1) [42, 43, 44].

Результати інших досліджень показали, що захворюваність на ішемічний інсульт серед пацієнтів з ЦД вдвічі вища, ніж у загальній популяції, тоді як частота геморагічного інсульту практично не відрізняється. У хворих на ЦД часто розвивається лакунарний інсульт, тобто інфаркт головного мозку розміром менше від 15 мм у діаметрі. Саме ЦД і АГ – основні чинники ризику розвитку лакунарних інфарктів. Варто зазначити, що подібні інфаркти мозку часто перебігають клінічно безсимптомно (так звані «німі інфаркти»). Водночас повторні лакунарні інсульти можуть призводити до виражених

порушень когнітивних функцій, аж до формування деменції, ризик розвитку якої в пацієнтів із ЦД значно підвищений [45, 46, 49, 50].

За результатами вітчизняних досліджень, у структурі ГПМК хворих на ЦД переважає ішемічний інсульт. Його частка у хворих на ЦД обох типів приблизно однакова й дорівнює 90 %. Водночас частота геморагічних інсультів у хворих на ЦД 1-го типу перевищує відповідний показник у хворих на ЦД 2-го типу, що вказує на менше значення церебрального атеросклерозу в розвитку ГПМК для цієї категорії пацієнтів. Заслужовує на увагу той факт, що ГПМК є повторним для більше ніж третини пацієнтів. При ЦД 1-го типу більшість випадків ГПМК припадає на осінньо-зимовий період, 2-го типу – на осінньо-весняний. Найбільша частота епізодів ГПМК у хворих на ЦД 2-го типу припадає на нічні й ранкові години, що в цілому відповідає загальним літературним даним щодо їх хроноритмологічних особливостей і пов'язується з особливостями функціонування симпатoadреналової системи й іншими чинниками. Водночас при ЦД 1-го типу такої чіткої тенденції не спостерігається, що можна пояснити не тільки десинхронозом функціонування регулювальних систем організму при ЦД, зумовленим основним захворюванням, а й ритмом проведення інсулінотерапії [26, 28].

У клінічній картині інфаркту мозку при ЦД обох типів на перший план виступають вогнищеві симптоми, характер яких визначається локалізацією пошкодження. Вивчення ступеня рухових порушень в осіб з ішемічним інсультом показало, що найбільш часто вони проявляються геміпарезом (близько 80 %), рідше – геміплегією. Слід зауважити, що частка геміплегій дещо більша у хворих на ЦД 2-го типу. Афазія частіше виникає в пацієнтів, які страждають від ЦД 2-го типу, переважають її кіркова сенсорна й моторна форми. Порушення свідомості різного ступеня прояву розвивається у хворих на ЦД обох типів приблизно з однаковою частотою, водночас вони більш глибокі у випадках ЦД 2-го типу [25, 35, 39, 41, 42, 44].

Клінічна картина геморагічного інсульту при первинному огляді практично не залежить від локалізації крововиливів і проявляється майже

однаково в усіх пацієнтів поєднанням загальномоозкових і вогнищевих симптомів. При крововиливах у мозок при ЦД відзначаються дуже висока смертність, помітна декомпенсація діабетичних порушень, у половини хворих спостерігаються тривалі коматозні стани. Водночас нерідко паренхіматозні крововиливи розвиваються поступово; при субарахноїдальному крововиливі початок негострий, супроводжується слабо вираженими менінгеальними симптомами і помірним психомоторним збудженням. Привертає увагу той факт, що частота летальних випадків внаслідок ГПМК у хворих на ЦД 1-го типу є майже втричі вищою порівняно з пацієнтами з ЦД 2-го типу, що пояснюється більш тяжким і лабільним перебігом основного захворювання й вищою часткою геморагічних інсультів при ЦД 1-го типу [45, 46, 47, 53].

У більшості пацієнтів на тлі ГПМК відзначається погіршення компенсації ЦД, що насамперед пояснюється масивною секрецією стресових гормонів, які чинять контрінсулярну дію. При цьому гіперглікемія часто реєструється в пацієнтів з гострим інсультом незалежно від діагнозу ЦД і асоціюється з тяжким перебігом захворювання й вищою летальністю [25].

Численні дослідження показали, що гостра гіперглікемія при інсульті (як за наявності попереднього ЦД, так і без нього) пов'язана з більшими обсягами інфаркту, більш тривалим перебуванням у стаціонарі, поганим функціональним відновленням і збільшенням смертності [1, 2, 3].

1.3. Клініко-лабораторні та інструментальні методи діагностики церебральних порушень при цукровому діабеті

Клініко-лабораторна та інструментальна діагностика ГПМК у хворих на ЦД не має особливої специфіки порівняно з такою в пацієнтів без ЦД і полягає, окрім стандартного фізичного й неврологічного обстеження, у проведенні нейровізуалізації (комп'ютерна/магнітно-резонансна томографія), ангиографії, сонографії екстра- й інтракраніальних артерій шиї й голови, електрокардіографії. Постійному контролю підлягають показники АТ і

діурезу. Обов'язковим є здійснення моніторингу глікемії, глюкозурії, ацетонурії. «Коридор» глікемії 4,4-6,1 ммоль/л являє собою зону ризику розвитку гіпоглікемії, особливо на фоні постійної інфузії інсуліну. European Stroke Initiative рекомендує цільові значення глікемії у найгострішому та гострому періодах гострого порушення мозкового кровообігу – 6-10 ммоль/л.

Окрім загальноклінічних аналізів крові й сечі, визначають показники коагуляційного гемостазу, іонограму, рівень азотистих шлаків, печінкові проби, ліпидограму [2, 5, 6, 8, 11].

ГПМК у хворих на ЦД часто маскуються під епізоди гіпоглікемії (реакція організму на швидке зниження глікемії й зменшення утилізації глюкози мозковою тканиною), і навпаки, симптоми останньої (адренергічні, що пов'язані з активацією симпатoadреналової системи, і нейроглікопенічні, що викликані енергетичним голодуванням мозкових клітин) у літніх хворих нерідко розцінюються як стигми МІ. До адренергічних симптомів відносять серцебиття, розширення зіниць, підвищення АТ. Прояви нейроглікопенічних симптомів – від легких порушень емоційно-психічної сфери до необоротних розладів регуляції серцево-судинної й дихальної систем. Кора й діенцефальні структури більш чутливі до гіпоглікемії, тому вже при рівні глікемії в крові нижче від 3 ммоль/л виникають дратівливість, порушення пам'яті, сонливість, апатія, неадекватні мовлення й вчинки. Нейропатологічні симптоми виникають внаслідок збільшення концентрації нейротоксину аспартату, який утворюється з амінокислот, коли ті використовуються клітинами мозку як джерело енергії за відсутності глюкози. При глибокій гіпоглікемії виникають патологічні рефлексії, тонічні й клонічні судоми, у подальшому – кома, що може ускладнитися інсультом, інфарктом міокарда, набряком мозку [12, 13].

Таким чином, аналіз літературних джерел вітчизняних та зарубіжних авторів дозволяє стверджувати, що порушення вуглеводного обміну визначаються у 70 % пацієнтів з гострим порушенням мозкового кровообігу, причому у частини пацієнтів з ЦД 2-го типу вперше виявляється у гострому

періоді інсульту, у тому числі без попереднього підвищення рівня глікемії, про що свідчить глікозильований гемоглобін. ЦД виявляється у 30 % пацієнтів з інсультами. Поряд з загальноприйнятими факторами ризику гострих порушень мозкового кровообігу, такими як АГ, дисліпідемія, патологія серця окреме важливе місце займає ЦД. Хоча ЦД не являється основним фактором ризику розвитку цереброваскулярних порушень, він може серйозно ускладнити перебіг та вплинути на реабілітацію пацієнтів, які перенесли інсульт. ЦД призводить до змін у діяльності нервової системи у результаті гострих та хронічних судинних та метаболічних порушень.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика пацієнтів

Нами було проведено вивчення медичних карт хворих, які перебували на стаціонарному лікуванні, з діагнозом ЦД, в Міській клінічній лікарні № 2 м. Харкова в період з 2020 по 2021 рік. Було вивчено 45 медичних карт дорослих хворих (28 чоловіків та 17 жінок) віком від 30 до 60 років (середній вік складав $53,1 \pm 2,2$ років).

Залежно від віку пацієнтів було розподілено на 3 групи:

- перша вікова група (30-40 років) – 5 (11,1 %) хворих, середній вік всіх пацієнтів складав $38,2 \pm 1,75$ років;
- друга вікова група (41-50 років) – 16 (35,6 %) хворих, середній вік пацієнтів складав $44,65 \pm 2,74$ років;
- третя вікова група (51-60 років) – 24 (53,3 %) пацієнти, середній вік яких складав $56,03 \pm 2,77$ років.

Відбір пацієнтів ґрунтувався на критеріях включення та виключення. До початку проведення клінічного дослідження всі пацієнти були проінформовані та надали інформаційну письмову згоду.

Основний критерій включення пацієнтів у дослідження:

- 1) підтверджений діагноз «цукровий діабет 2-го типу» згідно з Уніфікованим клінічним протоколом первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу» (затверджений Міністерством охорони здоров'я України від 21 грудня 2012 року № 1118);
- 2) когнітивні розлади – предметні, деменції легкого та середнього ступеня вираженості (за тестами MMSE, тестом малювання годиннику, тестом запам'ятовування десяти слів).

До критеріїв виключення відносили:

- гострий інфаркт міокарда;
- інсульт мозку (геморагічний чи ішемічний);
- тяжкі форми серцево-судинної недостатності;
- цереброваскулярні порушення;
- вік менш ніж 30 років та старше 60 років;
- відмова пацієнта від участі в даному дослідженні;
- обтяжений неврологічний анамнез;
- психіатричні захворювання;
- черепно-мозкова травма в анамнезі;
- онкологічні патології, тяжкі захворювання печінки;
- захворювання системи крові;
- вагітність;
- медикаментозна, наркотична та алкогольна залежність.

Дослідження проводилося до вимог Гельсінської декларації прав людини (1964), Конференції з гармонізації належної клінічної практики (ICH GCP), Конвенції Ради Європи про захист та гідність людини в зв'язку із застосуванням досягнень біології та медицини: Конвенції про права людини і біомедицини (ETS-164), включаючи додатковий протокол до Конвенції щодо біомедичних досліджень від 25.01.2005 р. і законодавством України.

З метою лабораторної діагностики використовували стандартні методи збору анамнезу та дослідження хворих, з урахуванням скарг, даних об'єктивного огляду, клінічних, гематологічних, біохімічних та інструментальних методів досліджень, що характеризували стан життєво-важливих органів (печінка, нирки тощо) [8].

Лікування пацієнтів, що страждали на ЦД 2-го типу, починали відразу після надходження до стаціонару – відповідно рекомендаціям та уніфікованим клінічним протоколам первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги [2, 8, 53].

2.2. Методики проведення психологічних тестів

Когнітивні розлади у пацієнтів виявляли за допомогою нейропсихологічних тестів: шкали оцінки психічного статусу MMSE [43], тесту малювання годинника [51], тесту запам'ятовування десяти слів [44].

MMSE (Mini Mental State Examination) [43]

Коротка шкала є достатньо надійним інструментом для первинного скринінгу когнітивних пошкоджень, в тому числі деменцій. Окрім цього, результати тесту високо корелюють з інтегральними показниками когнітивних функцій.

Хід проведення: 1. просили хворого повністю назвати сьогоднішнє число, місяць, рік і день тижня. Максимальний бал (5) давали, якщо хворий самотійно і правильно називав число, місяць і рік. Якщо доводилося ставити додаткові питання, ставили 4 бали. Додаткові питання були такі: якщо хворий називав тільки число запитували «Якого місяця?», «Якого року?», «Який день тижня?». Кожна помилка або відсутність відповіді знижувала оцінку на 1 бал.

2. Орієнтування в місці. Задавали питання: «Де ми знаходимося?». Якщо хворий відповідав не повністю, задавали додаткові питання. Хворий повинен назвати країну, область, місто, установу в якому відбувалося обстеження, номер кімнати (або поверх). Кожна помилка або відсутність відповіді знижувала оцінку на один бал.

3. Сприйняття. Давали інструкцію: «Повторіть і постарайтеся запам'ятати три слова: олівець, будинок, копійка». Слова вимовляли максимально розбірливо зі швидкістю одне слово в секунду. Правильне повторення слова хворим оцінювали в один бал для кожного з слів. Повторювали слова стільки разів, скільки це необхідно, щоб випробуваний правильно їх повторив. Однак, оцінювали в балах лише перше повторення.

4. Концентрація уваги. Просили пацієнта послідовно віднімати з 100 по 7. Досить п'яти вирахувань (до результату «65»). Кожна помилка знижувала оцінку на один бал. Інший варіант: просили вимовити слово «земля» навпаки. Кожна помилка знижувала оцінку на один бал. Наприклад, якщо вимовляли

«ямлез» замість «ялмез» ставили 4 бали; якщо «ямлзе» - 3 бали і т.д.

5. Пам'ять. Просили хворого згадати слова, які заучували в пункті № 3. Кожне правильно назване слово оцінювали в один бал.

6. Мова. Показували ручку і запитували: «Що це таке?», Аналогічно - годинник. Кожна правильна відповідь оцінювалася в один бал.

Просили хворого повторити складну в граматичному відношенні фразу. Правильне повторення оцінювали в один бал.

Давали команду, яка передбачає послідовне здійснення трьох дій («Візьміть правою рукою аркуш паперу, складіть його вдвічі і покладіть на стіл»). Кожна дія оцінювалася в один бал.

Давали три письмових команди; хворого просили прочитати їх і виконати. Команди повинні були бути написані досить великими друкованими літерами на чистому аркуші паперу. Правильне виконання другої команди передбачало, що хворий повинен самостійно написати осмислене і граматично закінчене речення. При виконанні третьої команда хворому давали зразок (два пересічних п'ятикутника з рівними кутами), який він повинен перемалювати на нелінійованому папері (рис. 2.1).

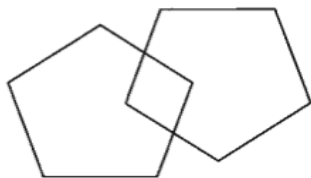


Рис. 2.1. Два пересічних п'ятикутника з рівними кутами

Якщо при перемальовуванні виникали просторові спотворення або несполучені лінії, виконання команди вважали неправильним. За правильне виконання кожної з команд нараховували один бал.

Інтерпретація результатів: результат тесту отримували шляхом сумації балів по кожному із пунктів. Максимальний показник в даному тесті – 30 балів, що відповідає найбільш високим когнітивним здатностям. Чим менше результат тесту, тим більш виражений когнітивний дефіцит:

28 – 30 балів: норма, порушення когнітивних функцій відсутні;

24-27 балів: когнітивні порушення;

20-23 бали: деменція легкого ступеня вираженості;

11-19 балів: деменція помірного ступеня вираженості;

0-10 балів – тяжка деменція.

Тест «малювання годинника» [51]

На даний час тест є швидким та легким тестом для оцінки наступних когнітивних функцій: зорово-конструктивної (конструктивний праксис); гностичних порушень; виконавчих функцій (довільна організація психічної діяльності: сприйняття, пам'ять, увага) та поведінки.

Хід проведення: хворому давали чистий аркуш паперу і олівець. Хворого треба було попросити: «Намалюйте, будь ласка, круглий годинник з цифрами на циферблаті. Стрілки годинника повинні були показувати без п'ятнадцяти два». Хворий самостійно повинен був намалювати коло, поставити в потрібні місця всі 12 чисел і намалювати стрілки, що вказують на правильні позиції.

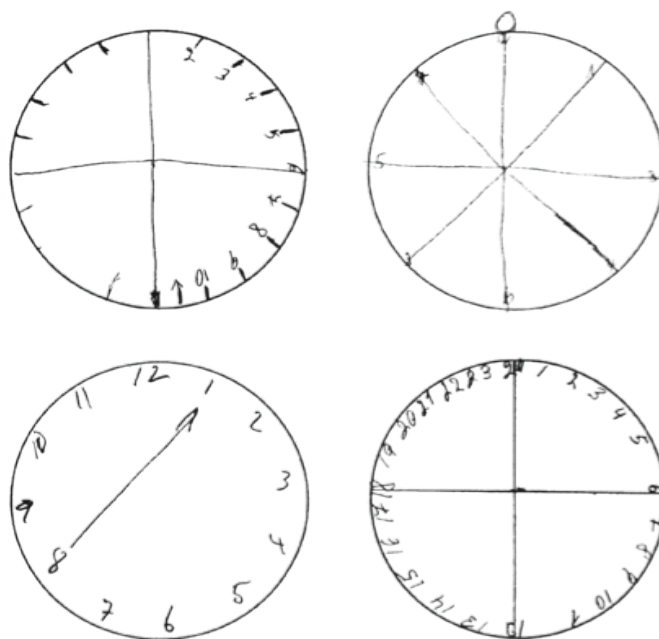


Рис. 2.2. Приклади малювання годинників пацієнтами

У нормі це завдання ніколи не викликає ускладнень. Однак при виникненні когнітивних розладів пацієнт може допускати помилки, які оцінювалися за десятибальною шкалою (рис. 2.2).

Інтерпретація результатів: 10 балів - норма, намальоване коло, цифри в

правильних місцях, стрілки показують заданий час; 9 балів - незначні неточності в розташуванні стрілок; 8 балів – більш помітні помилки в розташуванні стрілок; 7 балів - стрілки показували неправильний час; 6 балів - стрілки не виконують свою функцію (наприклад, потрібний час обведено кружком); 5 балів – неправильне розташування чисел на циферблаті: вони слідуєть в зворотному порядку (проти годинникової стрілки) або відстань між числами неоднакова; 4 бали - втрачена цілісність годин, частина чисел відсутня або розташована поза колом; 3 бали – числа і циферблат не пов'язані один з одним; 2 бали - хворий намагається виконати інструкцію, але безуспішно; 1 бал - хворий не робить ніяких спроб виконати інструкцію.

Тест «запам'ятовування 10 слів» (тест А. Р. Лурія) [44]

Даний метод дозволяє оцінити стан мимовільної вербальної пам'яті, втомлюваності, активності уваги. Методика дозволяє досліджувати процеси запам'ятовування, зберігання та відтворення інформації.

Хід проведення: стимульний матеріал – 10 балів, не пов'язаних між собою за смислом та емоційно нейтральних. Інструкція: «Я назву слова, які Ви повинні запам'ятати. Після того, як я їх назву, Ви їх повторите в будь-якому порядку». Слова читали чітко, без емоцій, з інтервалом часу між словами в 1 секунду.

Цифри у зразку відображають порядок відтворення слів. Після першого відтворення слів пацієнтом незалежно від його результату говорили наступне: «Процедура дослідження така, що я ще раз буду повторювати ці слова, які Ви запам'ятали в перший раз і які Ви запам'ятаєте зараз». Слова читали стільки разів, скільки це було необхідним, аби хворий їх повністю запам'ятав в будь-якій послідовності, але не більше 5 разів. Дослідження зупиняли після 5-го відтворення незалежно від його результатів чи раніше, після того, як пацієнт відтворив всі слова. Відстроковане відтворення оцінювали через 51-60 хв, хворого про це не попереджували. В цей період виконували інші тести, однак методи, направлені на оцінку мнестичних функцій в цей час не проводили.

Інтерпретація результатів: 1) об'єм безпосереднього відтворення –

кількість слів, відтворений після 1-ї спроби (норма - 7 ± 2 слова); 2) об'єм відстрокованого відтворення (довготривала пам'ять) – кількість слів, відтворених через 51-60 хв; 3) ефективність запам'ятовування – на основі одержаних результатів будували графік («крива запам'ятовування»), що відображала динаміку запам'ятовування 10 слів (об'єм відстроченого запам'ятовування не включали). Оцінювали характер «кривої запам'ятовування»: платоподібний, ломаний, зростаючий та ін.

2.3. Методи визначення біохімічних показників

Рівень глюкози натще та після навантаження визначали глюкозооксидазним методом. Принцип методу: глюкоза в присутності глюкозооксидази окислюється киснем повітря до глюконової кислоти та перекису водню, який у присутності пероксидази реагує з фенолом та 4-амінофеназоном з утворенням хіноніміна червоно-фіолетового забарвлення, який визначається фотометрично [8].

Визначення *кортизолу в сироватці крові* визначали за допомогою «Кортизол-ІФА» виробництва компанії «ГРАНУМ». У наданій тест-системі використовується принцип конкурентного імуноферментного аналізу. У лунку планшета з іммобілізованим антигеном (специфічні анти-кортизол-антитіла) вносять досліджуваний зразок та кон'югат (кортизол, мічений пероксидазою). Кортизол із зразка конкурує з кон'югатом за зв'язок з антигеном на поверхні лунки. Після відмивки активність ферменту, зв'язаного на поверхні лунки планшета, проявляється додаванням субстрату, та вимірюється при довжині хвилі 450 nm (nm). Інтенсивність кольорової реакції зворотно пропорційна кількості кортизолу в зразку [4].

Рівень С-реактивного білка визначали за допомогою «СРБ-латекс-тесту» виробництва компанії «ГРАНУМ», принцип якого базується на латексній аглютинації. Антиген (антитіла проти СРБ), що адсорбований на нейтральних частинках латексу, вступає в реакцію аглютинації з СРБ.

Проводили спочатку якісне, а потім напівкількісне визначення згідно інструкції до набору [18, 19, 29, 30, 31].

Оцінка результатів дослідження. Аглотинацію, яка відбулась після 3 min (хв), розцінюють як неспецифічну. Реакцію вважають позитивною, коли спостерігається аглютинація частин латексу. Величину реакції оцінюють в плюсах: 4 плюси – всі частини аглютиновані, розчин прозорий; 3 плюси – $\frac{3}{4}$ частин аглютиновані, розчин прозорий по краю; 2 плюси – $\frac{1}{2}$ частин аглютиновані, розчин мутнуватий; 1 плюс – слабка аглютинація, розчин мутний. При кількісному визначенні оцінку проводять згідно з останнім титром сироватки, який дав позитивний результат. Референтні величини – до 6 mg/l (мг/л).

Статистичний аналіз первинної бази даних проводили з використанням методів параметричної та непараметричної статистики за допомогою програми «Statistica 8.0». Вірогідність відмінностей між показниками контрольної та дослідних груп визначали за критеріями Стьюдента та Фішера. Рівень достовірності приймали при $p < 0,05$ [7].

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ЗА ДОПОМОГОЮ НЕЙРОПСИХОЛОГІЧНИХ ТЕСТІВ

Першим етапом нашої роботи було вивчення рівня когнітивної дисфункції у хворих працездатного віку на ЦД в першу добу госпіталізації з використанням нейропсихологічних тестів (MMSE, тест малювання годинника, тест Лурія) [43, 44, 51].

Всі когнітивні розлади згідно класифікації були розподілені на 3 види: предметні когнітивні порушення, деменція легкого ступеня вираженості, деменція помірного ступеня вираженості.

В першу добу дослідження когнітивні розлади різного ступеня тяжкості було виявлено у всіх пацієнтів із ЦД 2-го типу (100 %). Оскільки деменційні порушення виникають з віком, доцільним було розділити пацієнтів на 3 групи:

- перша вікова група (30-40 років) – 5 (11,1 %) хворих, середній вік всіх пацієнтів складав $38,2 \pm 1,75$ років;
- друга вікова група (41-50 років) – 16 (35,6 %) хворих, середній вік пацієнтів складав $44,65 \pm 2,74$ років;
- третя вікова група (51-60 років) – 24 (53,3 %) пацієнти, середній вік яких складав $56,03 \pm 2,77$ років.

Було проведено комплекс нейропсихологічних тестів, зокрема тест MMSE – дає змогу оцінити орієнтацію в часі та просторі, сприйняття, концентрацію уваги, пам'яті, мову; тест малювання годинника – зорово-просторові порушення, мнестичні функції; тест 10 слів – запам'ятовування та відтворення [43, 44, 51]. Таким чином, вищезазначені тести можуть вказувати на наявність не лише предметних порушень, а й деменції легкого та помірного ступенів тяжкості у пацієнтів із церебральною недостатністю на тлі ЦД 2-го типу.

Спочатку проводили дослідження когнітивних розладів за допомогою тесту за шкалою MMSE. Максимальна кількість балів – 30, нормальним вважається 27-30 балів.

За показниками тесту MMSE: у першій віковій групі (30-40 років) в першу добу госпіталізації кількість балів складала $24,94 \pm 0,34$; у 2-й групі (41-50 років) – $22,04 \pm 0,54$; у 3-й групі (51-60 років) – $20,86 \pm 0,34$.

Мінімальна зафіксована кількість балів – 11, максимальна – 27 (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Результати тесту MMSE у пацієнтів з ЦД 2-го типу в залежності від віку хворих в першу добу дослідження

Бали	Групи пацієнтів з ЦД 2-го типу (n=45)			Всього
	1 (30-40 р.) (n=5)	2 (41-50 р.) (n=16)	3 (51-60 р.) (n=24)	
11-19	—	2	10	12
20-23	—	11	12	23
24-27	5	3	2	10
28-30	—	—	—	—
$M \pm \sigma$	$24,94 \pm 0,34$	$22,04 \pm 0,54$	$20,86 \pm 0,34$	$22,61 \pm 0,41$

У 1-й групі пацієнтів мінімальної кількості балів не було зафіксовано, у 2-й групі – у 2 пацієнтів, у 3-й групі пацієнтів відмічалась найнижча кількість балів (11 балів) у 2 пацієнтів та у 8 пацієнтів – кількість балів за даним тестом коливалася в межах 12-19 балів.

Отже, за результатами тесту MMSE у пацієнтів всіх вікових груп 12 пацієнтів одержали мінімальну кількість балів (11-19 балів), однак у віковій групі 34-40 років таких пацієнтів не відмічалось.

Таким чином в першу добу госпіталізації в усіх вікових групах пацієнтів, керуючись тестом MMSE, встановлено показники нижче норми, але потребує застосування інших тестів для встановлення ступеня когнітивних розладів у

пацієнтів, що страждали на ЦД 2-го типу.

Наступним етапом нашого дослідження було вивчення когнітивної дисфункції за допомогою тесту малювання годинника.

Максимальна кількість балів за цією шкалою дорівнює 10, при цьому годинник повинен бути намальований правильно і точно показувати заданий час; 9 балів – незначні неточності в розташуванні стрілок; 8 балів – більш помітні помилки в розташуванні стрілок; 7 балів та нижче – стрілки показують неправильний час (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Результати тесту малювання годинника у пацієнтів з ЦД 2-го типу в залежності від віку хворих в першу добу дослідження

Бали	Групи пацієнтів з ЦД 2-го типу (n=45)			Всього
	1 (30-40 р.) (n=5)	2 (41-50 р.) (n=16)	3 (51-60 р.) (n=24)	
5-6	—	1	6	7
7-8	2	13	16	31
9-10	3	2	2	7
M±σ	9,4±0,8	8,1±0,6	7,4±0,7	8,3±0,7

За показниками тесту малювання годинника в першу добу госпіталізації:

- у першій віковій групі (30-40 років) кількість балів складала 9,4±0,8;
- у віковій групі 41-50 років – 8,1±0,6;
- у віковій групі 51-60 років – 7,4±0,7.

Мінімальна кількість балів дорівнювала 5, тобто пацієнти неправильно розташовували числа на циферблаті. В основному вказані показники відзначалися у віковій групі 51-60 років.

Наступним етапом дослідження когнітивних розладів у пацієнтів з ГІМ був метод Лурія, що дає можливість оцінити стан мимовільної вербальної пам'яті, зокрема: об'єм безпосереднього відтворення після 1-ої спроби; об'єм

відстрокованого відтворення (стан довготривалої пам'яті) та ефективність запам'ятовування (табл. 3.3).

За показниками тесту Лурія в першу добу госпіталізації:

- у першій віковій групі (30-40 років) кількість балів складала $9,2 \pm 0,8$;
- у віковій групі 41-50 років – $8,2 \pm 0,9$;
- у віковій групі 51-60 років – $7,0 \pm 1,0$.

Мінімальна кількість балів зафіксована у 10 пацієнтів, серед яких переважали пацієнти вікової групи 51-60 років.

Таблиця 3.3

Результати тесту Лурія у пацієнтів з ЦД 2-го типу в залежності від віку хворих в першу добу дослідження

Бали	Групи пацієнтів з ЦД 2-го типу (n=45)			Всього
	1 (30-40 р.) (n=5)	2 (41-50 р.) (n=16)	3 (51-60 р.) (n=24)	
5-6	1	3	6	10
7-8	1	10	16	27
9-10	3	3	2	8
$M \pm \sigma$	$9,2 \pm 0,8$	$8,2 \pm 0,9$	$7,0 \pm 1,0$	$8,1 \pm 0,9$

Таким чином, за допомогою нейропсихологічних тестів у пацієнтів з ЦД 2-го типу в першу добу госпіталізації встановлено, що у віковій групі 34-40 років когнітивна дисфункція проявлялася у 30 % пацієнтів, зокрема, предметними когнітивними порушеннями у всіх пацієнтів. Деменції легкого та помірного ступеня вираженості в даній групі пацієнтів з ЦД 2-го типу встановлено не було.

У віковій групі 41-50 років серед усіх пацієнтів предметними когнітивними порушеннями страждали 10 (62,5 %) пацієнтів; деменцією легкого ступеня вираженості 5 (31,3 %) пацієнтів; деменцією помірного ступеня вираженості 1 (6,2 %) пацієнт.

У віковій групі 51-60 років виявлено, що предметними когнітивними порушеннями страждали 16 (66,7 %) пацієнтів; на деменцію легкого ступеня вираженості – 16,7 % пацієнтів (4 пацієнти); на деменцію помірного ступеня вираженості – 4 пацієнти (16,7 %).

Результати тестів показали, що когнітивна дисфункція проявлялася предметними когнітивними порушеннями – у 59 % (рис. 3.1). Зокрема, в цих пацієнтів спостерігали незначне затьмарення уваги, знижувалася рухова активність, дещо знижувалася інтелектуальна здатність, що проявлялось нездатністю робити висновки.

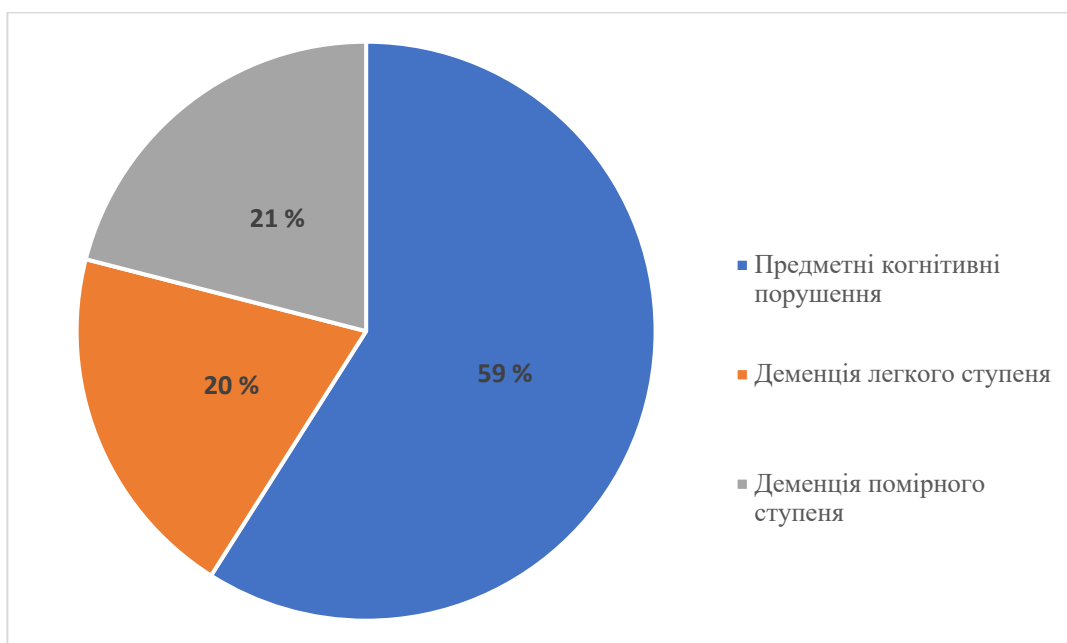


Рис. 3.1. Розподіл пацієнтів в залежності від ступеня вираженості когнітивних розладів

Деменція легкого ступеня вираженості виявлялася у 21 % пацієнтів з ЦД 2-го типу та мала нейродинамічний характер (зниження концентрації уваги, незначне погіршення пам'яті, підвищення втомлюваності при інтелектуальній роботі, деякі хворі могли забувати імена знайомих, важко підбирали слова). Окрім цього відмічалися порушення мнестичної діяльності, направленої на запам'ятовування та відтворення отриманого матеріалу в ході проведення досліджень. У деяких пацієнтів відмічалися тривожно-депресивні порушення.

Як результат усіх симптомів була порушена професійна та соціальна активність. Однак відмічалася відсутність масштабних змін в поведінковій та емоційній сфері, не було атрофії мозку.

Деменція помірного ступеня вираженості відзначалася у 20 % хворих на ЦД 2-го типу в першу добу госпіталізації та характеризувалася різким зниженням пам'яті, що носив прогресуючий характер, зниженням інтелекту, праксису, просторової орієнтації.

Отже, когнітивні розлади у пацієнтів з ЦД 2-го типу проявлялися предметними порушеннями та деменцією легкого ступеня і відмічалися не лише у пацієнтів 51-60 років, але й в 34-40 років, що вказує на тенденцію до «помолодшання» когнітивних розладів у хворих на ЦД 2-го типу.

РОЗДІЛ 4

ДОСЛІДЖЕННЯ ДЕЯКИХ МАРКЕРІВ СТРЕСУ ТА ЗАПАЛЕННЯ ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ ПРЕДИКТОРІВ РОЗВИТКУ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНИХ УСКЛАДНЕНЬ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Стрес є досить поширеним випадком загальної та неспецифічної реакції, викликаній страхом і невпевненістю пацієнтів в результаті лікування і перебігом захворювання, особливо хронічного [15]. У процесі стрес-реакції організму хворого в мозковій речовині надниркових залоз відбувається викид адреналіну, який секретується в кров і через гематоенцефалічний бар'єр потрапляє в гіпоталамус, де активує адренергічні елементи ЦНС й збуджує серотонінергічні і холінергічні елементи головного мозку [4, 51]. Саме так і проявляється ендокринна реакція на стрес. Тому в розвитку ускладнень на тлі ЦД 2-го типу особливе значення мають маркери стресу та запального процесу.

4.1. Вивчення показників вуглеводного обміну та рівня кортизолу у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу в першу добу дослідження

Існують літературні дані щодо взаємозв'язку рівня кортизолу та ЦД 2-го типу, при чому у хворих на ЦД 2-го типу із супутніми ускладненнями достовірно частіше виявляється підвищений рівень кортизолу в крові та сечі, асоційований як зі ступенем компенсації діабету, так і з кількістю ускладнень. В літературі є також дані про тісний взаємозв'язок гіперінсулінемії, гіперкортизолемії та абдомінальним ожирінням і метаболічним синдромом [16, 22, 25]. Саме це дозволяє стверджувати, що ендогенний кортизол є можливою причиною інсулінорезистентності та навпаки, тобто розвивається так зване «порочне коло».

Тому наступним етапом нашого дослідження було вивчення впливу рівня ендогенного кортизолу на вираженість інсулінорезистентності та стан вуглеводного обміну у хворих на ЦД 2-го типу різних вікових груп (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Показники вуглеводного обміну у пацієнтів з ЦД 2-го типу в залежності від віку хворих в першу добу дослідження

Бали	Групи пацієнтів з ЦД 2-го типу (n=45)		
	1 (30-40 р.) (n=5)	2 (41-50 р.) (n=16)	3 (51-60 р.) (n=24)
Глікемія натще, ммоль/л	7,92±0,28	8,04±0,29	8,32±0,32
Глікемія через 2 год після їжі, ммоль/л	10,2±0,39*	11,4±0,47	12,6±0,51

Примітка. * - $p \leq 0,05$ відносно показників вікової групи 51-60 років.

Встановлено, що рівень глюкози натще був вірогідно вищим у всіх вікових групах пацієнтів. Зокрема, в першій віковій групі даний показник дорівнював 7,92±0,28 ммоль/л, у другій віковій групі - 8,04±0,29 ммоль/л, у третій - 8,32±0,32 ммоль/л. Тобто, міжгрупової вірогідної різниці даного показника не виявлено. Глікемія через 2 год після їжі також вірогідно відрізнялася від референтних значень. Найвищий рівень спостерігався у віковій групі 51-60 років та становив 12,6±0,51 ммоль/л. У віковій групі 41-50 років даний показник складав 11,4±0,47 ммоль/л. Вірогідну різницю ($p \leq 0,05$) між даним показником встановлено між віковою групою 30-40 років та 51-60 років.

Наступним етапом було вивчення рівня кортизолу у хворих із ЦД 2-го типу. Оскільки даний показник є специфічним та відрізняється у чоловіків та жінок, тому доцільним було врахувати в дослідженні даний аспект.

При дослідженні основного маркера стресу – кортизолу встановлено достовірне підвищення його рівня відносно фізіологічної норми у всіх вікових групах пацієнтів з ЦД 2-го типу. При цьому концентрація кортизолу була найвищою у віковій групі 30-40 років, що вказує на значно тяжкий перебіг захворювання та пояснюється недостатністю або відсутністю компенсаторно-адаптаційних механізмів. Реакція на «стрес» починається з активації

гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі й симпатичної нервової системи через аферентні нерви з місця пошкодження тканини. Саме даний аспект є важливим в розвитку макросудинних ускладнень в даному віці. Це призводить до підвищення секреції адренкортикотропного гормону, кортизолу, катехоламінів та медіаторів запалення [27, 28].

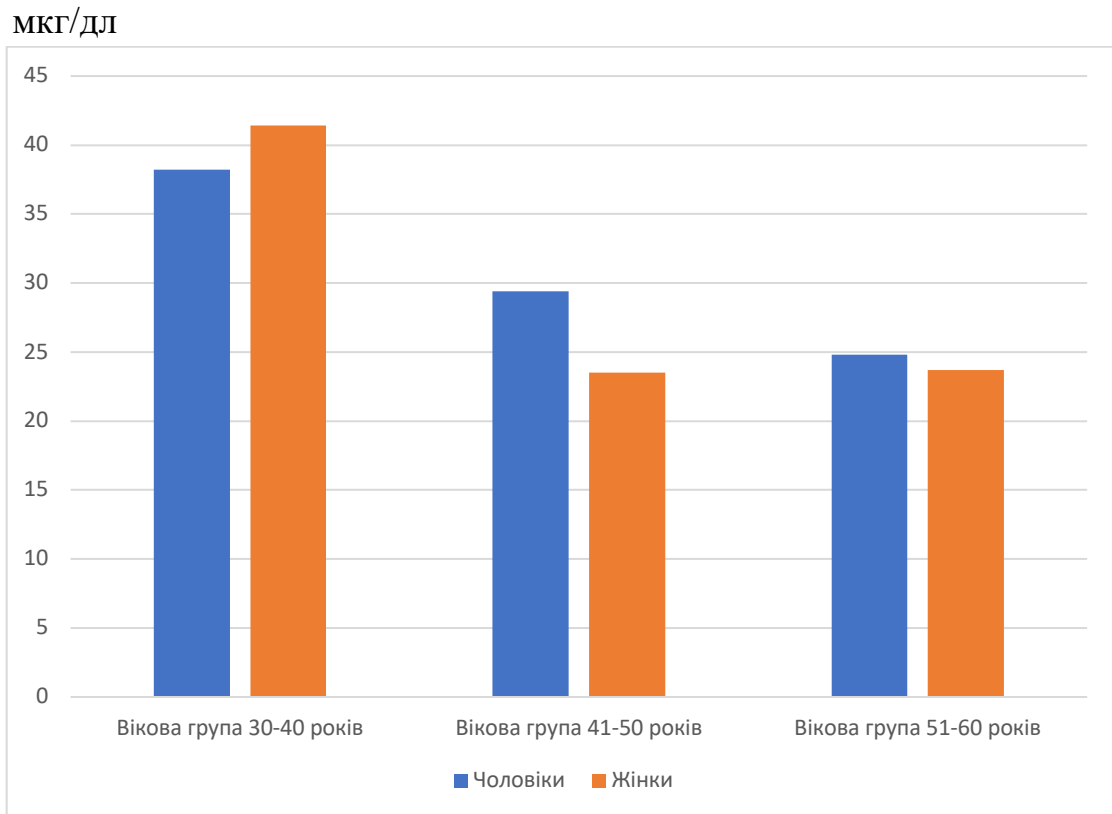


Рис. 4.1. Рівень кортизолу у пацієнтів із ЦД 2-го типу в залежності від віку в першу добу дослідження

Роль кортизолу в стресових ситуаціях полягає в тимчасовому збільшенні вироблення енергії за рахунок обмеження процесів, які не потрібні для негайного виживання. Кортизол підвищує рівень глюкози внаслідок глюконеогенезу, пригнічує імунну систему, підвищує метаболізм жирів, білків і вуглеводів [4, 27, 33].

У разі якщо рівень кортизолу має значення в розвитку та підтримки інсулінорезистентності та гіперглікемії, то варто очікувати, що він повинен індивідуально підвищуватися у хворих на ЦД 2-го типу. Додатково варто

зазначити, що чим тривалішим є протікання захворювання у старших вікових групах, тим вище був рівень кортизолу.

4.2. С-реактивний білок – як маркер регресу когнітивної функції на тлі цукрового діабету

Відомо, що в нормі СРБ присутній у сироватці крові в дуже низькій концентрації, проте за наявності запального процесу та/або тканинного пошкодження концентрація підвищується в 2-3 рази. Синтез та секреція СРБ відбувається в печінці і регулюється прозапальними цитокінами. Підвищення концентрації СРБ при хронічних захворюваннях пов'язано лише з активацією його синтезу, а не з порушенням кліренсу. Концентрацію СРБ розглядають як найбільш чутливий клініко-лабораторний маркер інфекційного процесу, запалення і тканинного пошкодження, який в свою чергу відіграє фундаментальну роль у розвитку запалення [18, 19, 29, 30, 31].

Останніми роками активно дискутується роль хронічного запального процесу в розвитку та прогресуванні атеросклерозу, ожиріння, метаболічного синдрому та інсулінорезистентності. Тригерними факторами для цих механізмів може бути ціла низка причин: порушення дієти, низька фізична активність, інші показники способу життя. Ці стимули пов'язані з факторами ризику розвитку ЦД 2 типу через внутрішньоклітинні зміни, що включають стрес ендоплазматичного ретикулума й активацію прозапальних і стрес-індукованих ферментів, наприклад таких, як фактор некрозу пухлин альфа, інтерлейкін-1-бета і інтерлейкін-6, а також високочутливий СРБ. Персистенція цих процесів призводить до субклінічного запалення, що є визнаним фактором ризику в розвитку інсулінорезистентності, дисфункцій β -клітин і, зокрема, розвитку як власне ЦД 2-го типу, так і його хронічних ускладнень [30, 31, 35].

Тому наступним етапом нашого дослідження було вивчення рівня СРБ у пацієнтів з ЦД 2-го типу різних вікових груп, з метою виявлення тенденції до регресії когнітивної функції за рахунок розвитку атеросклерозу та

запалення в судинах головного мозку і, таким чином, розвитку церебральної недостатності (рис. 4.2).

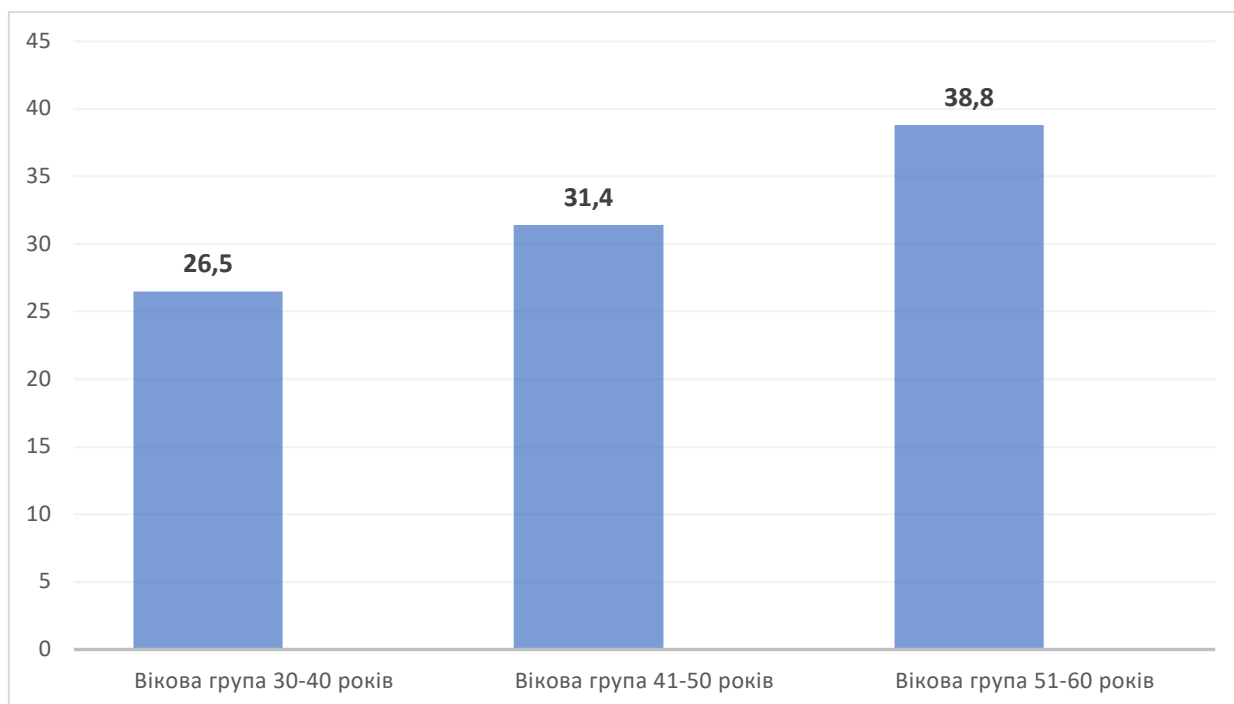


Рис. 4.2. Концентрації СРБ у пацієнтів із ЦД 2-го типу в залежності від віку в першу добу дослідження

В першу добу дослідження у всіх пацієнтів відмічалось вірогідне підвищення концентрації СРБ відносно фізіологічної норми (до 6 мг/л). У пацієнтів вікової групи 30-40 років даний маркер складав $26,5 \pm 4,2$ мг/л, у віковій групі 41-50 років - $31,4 \pm 7,2$ мг/л, а у віковій групі 51-60 років - $38,8 \pm 6,2$ мг/л.

Враховуючи одержані дані дослідження можна розглядати СРБ як складову частину єдиної біохімічної запально-протизапальної системи, що відіграє важливу роль в розвитку атеросклерозу на тлі ЦД 2-го типу та в подальшому буде відігравати ключову роль в розвитку когнітивної дисфункції у даної групи пацієнтів.

Отже, одержані дані вказують на те, що ЦД 2-го типу виступає тригером розвитку когнітивних розладів, за рахунок різкого підвищення рівня кортизолу та СРБ, що в подальшому буде призводити до різких змін функціональної активності ЦНС.

ВИСНОВКИ

В даній кваліфікаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та вирішення актуального наукового завдання клінічної лабораторної діагностики, спрямованого на розширення сучасних уявлень щодо клініко-лабораторних показників когнітивних розладів, як ускладнень, що виникли на тлі ЦД 2-го типу.

1. При дослідженні рівня церебральної недостатності у пацієнтів з ЦД 2-го типу в першу добу дослідження встановлено, що когнітивні розлади спостерігалися у 100 % пацієнтів та проявлялися як предметними порушеннями, так і деменцією легкого та помірного ступеня вираженості. Встановлено, що церебральна дисфункція при ЦД 2-го типу не має прямої залежності від віку та відмічалася у пацієнтів всіх вікових груп. З метою оцінки стану когнітивних розладів у хворих працездатного віку з ЦД 2-го типу для ранньої діагностики церебральної недостатності доцільно використовувати такі нейропсихологічні тести, як шкала MMSE, тест малювання годинника та тест Лурія.

2. Оскільки нейропсихологічне тестування великою мірою є суб'єктивним методом і різні тести можуть давати суперечливі результати, доцільно впровадити вивчення деяких біохімічних маркерів: кортизолу та СРБ, що дасть змогу нівелювати можливі помилки тестування та дозволить оцінити прогноз та протікання захворювання, надасть змогу попередити розвиток тяжких форм когнітивної дисфункції у пацієнтів з ЦД 2-го типу.

3. При дослідженні основного маркера стресу – кортизолу встановлено достовірне підвищення його рівня відносно фізіологічної норми у всіх вікових групах пацієнтів з ЦД 2-го типу. При цьому концентрація кортизолу була найвищою у віковій групі 30-40 років, що вказує на значно тяжкий перебіг захворювання та пояснюється недостатністю або відсутністю компенсаторно-адаптаційних механізмів.

4. При дослідженні рівня СРБ у всіх пацієнтів відмічалось достовірне підвищення відносно нормального значення у всіх вікових групах, що свідчить про наявність активного запального процесу при ЦД 2-го типу, та дає можливість вважати СРБ додатковим лабораторним критерієм в діагностиці цереброваскулярних ускладнень на тлі ЦД 2-го типу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Антидіабетичні властивості лікарських рослин, поширених на території України / М. Ю. Кузнєцова та ін. *Український біофармацевтичний журнал*. 2016. № 2 (43). С. 40–44.
2. Глобальна доповідь з діабету [Global report on diabetes]. Женева : Всесвітня організація охорони здоров'я. 2018. 88 с.
3. Головач І. Ю., Дячек О. В. Мікросудинні ускладнення цукрового діабету 2-го типу: необхідність інтенсивного контролю гіперглікемії. *Практикуючий лікар*. 2015. № 3. С. 21–26.
4. Калагіна Л. С. Клиническое значение определения показателей кортизола в сыворотке крови (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2011. № 2. С. 23–25.
5. Камінський О. В. Офіційні критерії діагностики цукрового діабету, нормоглікемія і самоконтроль глікемії. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2017. № 3 (13). С. 184–190.
6. Метаболічний синдром: діагностика та профілактика в практиці сімейного лікаря / В. І. Ткаченко та ін. *Ліки України*. 2016. № 1–2 (197–198). С. 43–46.
7. Методы статистической обработки медицинских данных: метод. рек. / А. Г. Кочетов, О. В. Лянг, И. В. Жиров и др. М.: РКНПК, 2012. 42 с.
8. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу» (затверджений МОЗ України 21 грудня 2012 року № 1118)
9. Паньків В. І. Нові рекомендації Американської діабетичної асоціації 2018 року з діагностики та лікування цукрового діабету. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2018. № 1 (14). С. 93–98.
10. Паньків В. І. Порушення вуглеводного обміну в клінічній практиці *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2017. № 1 (13). С. 39–44.

11. Паньків В. І. Цукровий діабет 2-го типу: сучасні міжнародні настанови, персоніфікований підхід і реальна амбулаторна практика. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2020. № 6 (16). С. 463–470.
12. Al-Lawati J. Diabetes mellitus: a local and global public health emergency! *Oman medical journal*. 2017. Vol. 3 (32). P. 177–180.
13. American Diabetes Association's Standards of Medical Care in Diabetes – 2018. *Diabetes Care*. 2018. 41 (1). P. 13-27.
14. Ceriello A. Glucose variability and diabetic complications: is it time to treat? *Diabetes care*. 2020. Vol. 6 (43). P. 1169–1171.
15. Chronic complications of diabetes mellitus: a mini review / M. Lofty, J. Adeghate, H. Kalasz, J. Singh. *Current Diabetes Reviews*. 2015. Vol. 13 (1). P. 255–234.
16. Copper in diabetes mellitus: a meta-analysis and systematic review of plasma and serum studies / Q. Qiu, F. Zhang, W. Zhu et al. *Biological trace element research*. 2017. Vol. 1 (177). P. 53–63.
17. Current therapies and targets for type 2 diabetes mellitus / D. K. Chellappan et al. *Panminerva Med*. 2018. Vol. 3 (60). P. 117–131.
18. C-reactive protein as a marker of inflammation in acute psychosis and schizophrenia / T. Weickert, I. Jacomb, C. Stanton [et al.] // *Biological Psychiatry*. 2017. Vol. 81, No. 10. P. 312–313.
19. C-reactive protein is related to future cognitive impairment and decline in elderly individuals with cardiovascular disease / G. Weinstein, M. Lutski, U. Goldbourt, D. Tanne // *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2017. Vol. 69. P. 31–37.
20. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus / A. Petersmann, M. Nauck, D. Muller-Wieland et al. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes*. 2018. Vol. 7 (126). P. 406–410.
21. Diabetes mellitus: endothelial dysfunction and changes in hemostasis / B. Babik, F. Petak, S. Agocs et al. *Orvosi hetilap*. 2018. Vol. 33 (159). P. 1335–1345.

22. Diabetic microangiopathy: Pathogenetic insights and novel therapeutic approaches / R. Madonna et al. *Vascul Pharmacol*. 2017. Vol. 90. P. 1–7.
23. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes / B. Zinman et al. *N Engl J Med*. 2015. Vol. 373. P. 2117–2128.
24. Environmental risk factors for developing type 2 diabetes mellitus: a systematic review / T. Dendup, X. Feng, S. Clingan, T. Astell-Burt. *International Journal of environmental research and public health*. 2018. Vol. 1 (15). P. 78–82.
25. Epidemiology of type 2 diabetes – global burden of disease and forecasted trends / M. Khan, M. Hashim, J. King et al. *Journal of Epidemiology and Global Health*. 2020. Vol. 10 (1). P. 107–111.
26. Gambineri A., Pelusi C. Sex hormones, obesity and type 2 diabetes: is there a link? *Endocr Connect*. 2019. Vol. 1 (8). P. 1–9.
27. Henley D., Lightman S., Carrell R. Cortisol and CBG – getting cortisol to the right place at the right time. *Pharmacology and Therapeutics*. 2016. Vol. 166. P. 128–135.
28. Henning R. J. Type-2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Future Cardiol*. 2018. Vol. 6 (14). P. 491–509.
29. High C-reactive protein levels are associated with depressive symptoms in schizophrenia / M. Faugere, J.-A. Micouland-Franchi, C. Faget-Agius [et al.] // *Journal of affective disorders*. 2018. Vol. 225. P. 671–675.
30. Higher C-reactive protein levels predict postoperative delirium in older patients undergoing major elective surgery: a longitudinal nested case-control study / S. T. Dillon. S. M. Vasunilashorn, L. Ngo [et al.] // *Biological psychiatry*. 2017. Vol. 81, No. 2. P. 145–153.
31. High-sensitive C-reactive protein is an independent marker of abnormal coronary vasoreactivity in patients with non-obstructive coronary artery disease / J. D.S. Sara. M. Prasad, M. Zhang [et al.] // *American heart journal*. 2017. Vol. 190. P. 1–11.
32. Holst J. J. Incretin therapy for diabetes mellitus type 2. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*. 2020. Vol. 27 (1). P. 2–10.

33. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045 / N. H. Cho et al. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018. Vol. 138. P. 271–281.
34. IDF Treatment algorithm for people with Type 2 Diabetes mellitus. 2015. доступ за посиланням: <http://www.idf.org/treatment-algorithm-people-type-2-diabetes>.
35. Inflammatory markers and cortisol parameters across depressive subtypes in an older cohort / E. M. Veltman, F. Lamers, H. C. Comijs [et al.] // *Journal of Affective Disorders.* 2018. Vol. 234. P. 54–58.
36. International Diabetes Federation (IDF). IDF Diabetes Atlas 2019. 9th ed. Brussels: IDF; 2019. 178 p.
37. Krhac M., Lovrencic M. V. Update on biomarkers of glycemic control. *World J Diabetes.* 2019. Vol. 1 (10). P. 1–15.
38. Laboratory parameters of hemostasis, adhesion molecules, and inflammation in type 2 diabetes mellitus: correlation with glycemic control / E. Palella, R. Cimino, S. Pullano et al. *Environmental Research and Public Health.* 2020. Vol. 1 (17). P. 300–306.
39. Mauricio D., Alonso N., Gratacos M. Chronic diabetes complications: the need to move beyond classical concepts. *Trends in Endocrinology & Metabolism.* 2020. Vol. 31 (4). P. 287–295.
40. Mechanisms of obesity-induced metabolic and vascular dysfunctions / R. T. Atawia et al. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2019. Vol. 24. P. 890–934.
41. Metabolic and hemostatic parameters in pre-diabetes and newly diagnosed type 2 diabetes / G. G. Petrik, E. D. Kosmacheva, A. V. Bratchik et al. *Russian Journal of Cardiology.* 2016. Vol. 4 (21). P. 140–147.
42. Microvascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus / C. Faselis, A. Katsimardou, K. Imprialos et al. *Current Vascular Pharmacology.* 2020. Vol. 18 (2). P. 117–124.
43. Mitchell A. J. The Mini-Mental State Examination (MMSE): update on its diagnostic accuracy and clinical utility for cognitive disorders. *Cognitive screening*

instruments. 2017. Vol. 3. P. 37–48.

44. Neuropsychological predictors of long-term (10 years) mild cognitive impairment stability / L. Alves, S. Cardoso, J. Maroco [et al.] // *Journal of Alzheimer's Disease*. 2018. Vol. 62, No. 4. P. 1703–1711.

45. Ohishi M. Hypertension with diabetes mellitus: physiology and pathology. *Hypertension Research*. 2018. Vol. 41. P. 389–393.

46. Pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a 90-year perspective / F. Zaccardi, D. R. Webb, T. Yates et al. *Postgraduate Medical Journal*. 2016. Vol. 92. P. 63–69.

47. Prescribing attitudes, behaviors and opinions regarding metformin for patients with diabetes: a focus group study / K. E. Trinkley et al. *Ther Adv Chronic Dis*. 2016. Vol. 5 (7). P. 220–228.

48. Prevalence of macro- and microvascular complications in patients with type 2 diabetes and kidney disease with or without albuminuria in a single Chinese Diabetes Care / D. Wu, Y. Xuan, Y. Ruan et al. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2016. Vol. 1 (13). P. 21–30.

49. Thrasher J. Pharmacologic management of type 2 diabetes mellitus: available therapies. *The American Journal of cardiology*. 2017. Vol. 1 (120). P. 4–16.

50. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: Innovative Possibilities for Management of Prognosis / Z. D. Kobalava et al. *Kardiologiya*. 2019. № 4 (59). P. 76–87.

51. Utility of the clock drawing test as cognitive screening in patients with arterial hypertension / G. H. Cerezo, A. Vicario, P. Conti [et al.] // *European Heart Journal*. 2018. Vol. 39 (1). P. 47–58.

52. World Health Organization. Global report on diabetes 2016. 88 p.

53. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants / Z. A. Abdeen et al. *Lancet*. 2016. Vol. 387, № 10027. P. 1513–1530.

54. Zheng Y., Ley Sylvia H., Hu Frank B. Global etiology and epidemiology

of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature Reviews Endocrinology*. 2018. Vol. 2 (14). P. 88–92.

ДОДАТОК А

ЛЬВІВСЬКИЙ НАУКОВИЙ ФОРУМ

МАТЕРІАЛИ

VI МІЖНАРОДНОЇ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ

ТЕОРІЯ І ПРАКТИКА СУЧАСНОЇ
НАУКИ ТА ОСВІТИ

11 – 12 грудня 2022 року

Львівський науковий форум

ЗМІСТ

ЕКОНОМІЧНІ НАУКИ.....	5
<i>Бойко А.О. ПРОДУКТИВНІСТЬ ПРАЦІ: ДИНАМІКА ТА РЕЗЕРВИ ПІДВИЩЕННЯ.....</i>	<i>5</i>
<i>Гайдич Д.І. УДОСКОНАЛЕННЯ ЗОВНІШНЬОЕКОНОМІЧНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ ШЛЯХОМ ЗМІН В СИСТЕМІ ОПОДАТКУВАННЯ.....</i>	<i>11</i>
<i>Грабовська М.В., Степанишина Ю.О. ОСОБЛИВОСТІ БЮДЖЕТНОГО ПРОЦЕСУ В УМОВАХ ВОЄННОГО СТАНУ: АНАЛІЗ ЗМІН НОРМАТИВНОЇ БАЗИ.....</i>	<i>12</i>
<i>Дейнека К.А. ФАКТОРИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА КОНКУРЕНТОСПРОМОЖНІСТЬ ПІДПРИЄМСТВА.....</i>	<i>16</i>
<i>Салімонович Я.І. УДОСКОНАЛЕННЯ МОТИВАЦІЇ ПРАЦІ ПЕРСОНАЛУ ГОТЕЛЮ.....</i>	<i>18</i>
МЕДИЧНІ НАУКИ.....	20
<i>Ковтун О.Ю., Єрьоменко Р.Ф., Остапець М.О. ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ: ОСОБЛИВОСТІ РАННЬОЇ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ.....</i>	<i>20</i>
МИСТЕЦТВОЗНАВСТВО.....	21
<i>Стрельцова С.В. ГРАФІЧНЕ ВТІЛЕННЯ СВІТОСПРИЙНЯТТЯ СУЧАСНОГО МИТЦЯ ОЛЕГА ДЕНИСЕНКА.....</i>	<i>21</i>
ПЕДАГОГІЧНІ НАУКИ.....	24
<i>Веснянка А. КВЕСТ ЯК ОДНА З ФОРМ ПОЗАУРОЧНОЇ РОБОТИ В ПОЧАТКОВІЙ ШКОЛІ.....</i>	<i>24</i>
<i>Фабіянський О. ПЛАНУВАННЯ ПРОСВІТНИЦЬКИХ ЗАХОДІВ З ПОПУЛЯРИЗАЦІЇ АКАДЕМІЧНОЇ ДОБРОЧЕСНОСТІ У ЗАКЛАДАХ ОСВІТИ.....</i>	<i>26</i>
ПСИХОЛОГІЧНІ НАУКИ.....	28
<i>Адамюк Д.С. ТЕОРЕТИЧНИЙ АНАЛІЗ ЗМІСТОВИХ ХАРАКТЕРИСТИК САМОРЕГУЛЯЦІЇ СТАРШОКЛАСНИКІВ.....</i>	<i>28</i>

МЕДИЧНІ НАУКИ

*Ковтун О.Ю.,
Срьоменко Р.Ф.,
Остапеч М.О.*

Національний фармацевтичний університет

ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ: ОСОБЛИВОСТІ РАННЬОЇ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ

Цукровий діабет (ЦД) за розповсюдженістю займає друге місце в структурі загальної захворюваності, поступаючись лише патологіям серцево-судинної системи. Згідно з даними Міжнародної Діабетичної Федерації у 2017 році було зареєстровано 425 млн. хворих на цукровий діабет та 352 млн. людей з порушеною толерантністю до глюкози, які мають високий ризик розвитку діабету У 2045 р. очікується збільшення кількості хворих на до 629 млн. та 587 млн. відповідно. В Україні за даними Центру медичної статистики МОЗ України кількість зареєстрованих хворих на діабет перевищує 1,8 млн. осіб, серед яких переважає ЦД 2-го типу. Слова професора П. Кемпера: «Ера діабетичних ком закінчилася, прийшла ера ускладнень» яскраво демонструють медико-соціальну значущість ангіопатичних ускладнень на тлі ЦД серед усіх хронічних неінфекційних захворювань. Численні праці вітчизняних та зарубіжних науковців свідчать про те, що причиною розвитку прогресивного ушкодження судин є гіперглікемія, яка, в свою чергу, призводить до розвитку оксидативного стресу, дисбалансу в системі гемокоагуляції, ендотеліальної дисфункції, однак закономірності їх змін вивчені не в повному об'ємі, що ускладнює клініко-лабораторну діагностику та моніторинг за лікуванням.

У зв'язку з цим, **метою нашої роботи** було з'ясування змін рівня кортизолу та С-реактивного білка (СРБ) за умов ЦД.

Матеріали та методи. Дослідження проведено на базі Міської клінічної лікарні № 2 (м. Харків). Клінічне дослідження включало обстеження 40 хворих на ЦД I (20 пацієнтів) та II типу (20 пацієнтів). Усім пацієнтам було проведено комплекс клініко-лабораторних та інструментальних досліджень. Також додатково було проведено вивчення рівня кортизолу та СРБ як можливих прогностичних клініко-лабораторних маркерів діабетичних ускладнень. Рівень кортизолу та СРБ проводили згідно загальноприйнятим методикам.

Результати та їх обговорення. Рівень стрес-реакції у пацієнтів оцінювали за рівнем кортизолу в крові. Встановлено, що у всіх пацієнтів (100 %) спостерігалось значне підвищення рівня кортизолу в першу добу спостереження. У групі пацієнтів із ЦД I типу: у чоловіків $-28,1 \pm 2,8$ мкг/дл, у жінок $-24,9 \pm 2,3$ мкг/дл; у пацієнтів із ЦД II типу: у чоловіків $-29,6 \pm 1,9$ мкг/дл, у жінок $-24,5 \pm 1,3$ мкг/дл. Одержані результати дозволяють свідчити про те, що у пацієнтів із ЦД II типу, рівень кортизолу був дещо вищим, що вказує на значно тяжчий перебіг хронічного захворювання.

У всіх пацієнтів, що знаходилися на стаціонарному лікуванні, встановлено виражену стрес-реакцію. У всіх пацієнтів відмічалось достовірне підвищення рівня СРБ відносно

нормального значення (до 6 мг/л), що вказує на наявність активного запального процесу при ЦД обох типів, що характеризується, в першу чергу, підвищенням рівня СРБ – як вторинного медіатора запалення, що є компенсаторною реакцією, направленою на обмеження вогнища запалення та перешкоджання системних проявів запалення. Більш суттєве підвищення рівня СРБ відмічалось у пацієнтів із ЦД II-го типу є ще одним свідченням більш активного запального процесу та відображає поширеність запального вогнища таргетних систем організму.

Висновки. Вивчення рівня кортизолу та С-реактивного білка можуть слугувати ранніми маркерами розвитку ускладнень на тлі цукрового діабету.

Національний фармацевтичний університет

Факультет медико-фармацевтичних технологій

Кафедра клінічної лабораторної діагностики

Ступінь вищої освіти магістр

Спеціальність 224 Технології медичної діагностики та лікування

Освітня програма Лабораторна діагностика

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувач(ка) кафедри
клінічної лаборатор-
ної діагностики

Римма ЄРЬОМЕНКО
«07» вересня 2022 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Олексій КОВТУН

Тема кваліфікаційної роботи: «Цукровий діабет: особливості ранньої клініко-лабораторної діагностики»

керівник кваліфікаційної роботи: Римма ЄРЬОМЕНКО, завідувачка кафедри клінічної лабораторної діагностики, доктор біологічних наук, професор
затверджений наказом НФаУ від «01» листопада 2022 року № 239

2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: грудень 2022 р.

3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: 45 хворих (віком від 30 до 60 років), які перебували на стаціонарному лікуванні з діагнозом гострий інфаркт міокарда. Кваліфікаційна робота викладена на 53 сторінках друкованого тексту та складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 2 розділів власних досліджень, висновків і списку літератури, який містить 54 джерела, з яких 11 – вітчизняних та 43 – іноземних авторів, додатків. Кваліфікаційна робота містить 4 таблиці та 8 рисунків.

4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): встановлення найбільш інформативні клініко-лабораторні показники та тести у формуванні алгоритмів ранньої діагностики цереброваскулярних ускладнень на тлі ЦД 2-го типу.

5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): таблиць – 4, рисунків – 8.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРИЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
Розділ 1. Цереброваскулярні ускладнення при цукровому діабеті: клініко-епідеміологічні особливості розвитку, перебігу та методи діагностики (Огляд літератури)	Римма Єрьоменко, завідувачка кафедри клінічної лабораторної діагностики	10.09.2022 р.	26.09.2022 р.
Розділ 2. Матеріали та методи дослідження	Римма Єрьоменко, завідувачка кафедри клінічної лабораторної діагностики	26.09.2022 р.	12.10.2022 р.
Розділ 3. Результати досліджень	Римма Єрьоменко, завідувачка кафедри клінічної лабораторної діагностики	12.10.2022 р.	17.11.2022 р.
Розділ 4. Аналіз та обговорення результатів дослідження	Римма Єрьоменко, завідувачка кафедри клінічної лабораторної діагностики	17.11.2022 р.	01.12.2022 р.

7. Дата видачі завдання: «07» вересня 2022 року.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Огляд та аналіз літературних джерел	Вересень 2022 р.	виконано
2	Підбір матеріалів і методів дослідження	Вересень-жовтень 2022 р.	виконано
3	Практична частина (аналіз та оформлення результатів одержаних власних досліджень)	Жовтень-листопад 2022 р.	виконано
4	Оформлення магістерської роботи	Грудень 2022 р.	виконано

Здобувач вищої освіти

Олексій КОВТУН

Керівник кваліфікаційної роботи

Римма ЄРЬОМЕНКО

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 239
по Національному фармацевтичному університету
від 01 листопада 2022 року

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти заочної форми навчання факультету медико-фармацевтичних технологій НФаУ 2023 року випуску:

№ з/п	Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
6.	Ковтун Олексій Юрійович	Цукровий діабет: особливості ранньої клініко-лабораторної діагностики	Diabetes mellitus: features of early clinical and laboratory diagnostic	проф. Єрмоєнко Р. Ф.	проф. Кононенко Н.М.

ПІДСТАВА: службова записка завідувача кафедри про затвердження теми кваліфікаційної роботи, керівника та рецензента.

З оригіналом згідно:

Декан факультету медико-фармацевтичних технологій _____ О.І. Набока



ВИСНОВОК

**Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі
здобувача вищої освіти**

№ 111035 від «4» січня 2023 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Ковтуна Олексія Юрійовича, 2 курсу, _____ групи, спеціальності 224 Технології медичної діагностики та лікування, на тему: «Цукровий діабет: особливості ранньої клініко-лабораторної діагностики /Diabetes mellitus: features of early clinical and laboratory diagnostic», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

3%

15%

ВІДГУК

наукового керівника на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти
магістр, спеціальності 224 Технології медичної діагностики та лікування

Олексія КОВТУНА

**на тему: «Цукровий діабет: особливості ранньої клініко-лабораторної
діагностики».**

Актуальність теми. Цукровий діабет (ЦД) за розповсюдженістю займає друге місце в структурі загальної захворюваності, поступаючись лише патологіям серцево-судинної системи. Згідно з даними Міжнародної Діабетичної Федерації (IDF) у 2017 році було зареєстровано 425 млн. хворих на ЦД та 352 млн. людей з порушеною толерантністю до глюкози, які мають високий ризик розвитку діабету. У 2045 р. очікується збільшення кількості хворих на ЦД до 629 млн. Незважаючи на сучасні клінічні та лабораторно-діагностичні можливості, більшість науковців вказують на несвоєчасне виявлення ДЕ через стерту суб'єктивну симптоматику, субклінічний перебіг та маскування клінічної маніфестації.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Проведено дослідження клінічних та біохімічних показників пацієнтів, які зверталися до Міської клінічної лікарні № 2 м. Харкова в період з 2020 по 2021 рік. Було вивчено 45 медичних карт дорослих хворих.

Оцінка роботи. Одержані результати можуть бути використані з метою розширення сучасних уявлень щодо клініко-лабораторних показників у формуванні алгоритмів ранньої діагностики цереброваскулярних ускладнень на тлі ЦД 2-го типу.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Під час виконання кваліфікаційної роботи магістрант Олексій Ковтун закріпив комплекс теоретичних знань, практичних вмінь та навичок необхідних для подальшої професійної діяльності. За актуальністю, обсягом наукових досліджень, практичною значущістю кваліфікаційна робота магістранта Олексія Ковтуна Черняк «Цукровий діабет: особливості ранньої клініко-лабораторної діагностики» відповідає вимогам які висуваються до магістерських робіт і може бути надана до захисту Екзаменаційної комісії.

Науковий керівник

Римма ЄРЬОМЕНКО

«09» грудня 2022 р.

РЕЦЕНЗІЯ

на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти магістр, спеціальності 224 Технології медичної діагностики та лікування

Олексія КОВТУНА

на тему: «Цукровий діабет: особливості ранньої клініко-лабораторної діагностики».

Актуальність теми. Цукровий діабет (ЦД) у всьому світі визнаний одним з найсерйозніших неінфекційних захворювань. Він займає четверте місце серед лідируючих причин смертності в розвинених країнах. Кількість хворих на ЦД постійно збільшується у зв'язку із зростанням чисельності і віку населення, урбанізації, зростання поширеності ожиріння і малорухливого способу життя. Якість життя хворих на ЦД в даний час визначається розвитком і прогресуванням ускладнень цього захворювання.

За даними сучасної наукової літератури, відзначається низька діагностична та прогностична цінність багатьох показників, що характеризують розвиток діабетичних ускладнень, тому пріоритетним завданням клінічної лабораторної діагностики є підвищення їх аналітичної достовірності.

Теоретичний рівень роботи. У кваліфікаційній роботі представлений аналіз інформативності сучасних клініко-лабораторних досліджень у формуванні алгоритмів ранньої діагностики діабетичних ускладнень на тлі ЦД 2-го типу.

Пропозиції автора з теми дослідження. В результаті проведеного дослідження запропоновано удосконалення алгоритму клініко-лабораторної діагностики пацієнтів з ЦД 2-ого типу та порушенням ментальних функцій. Підтверджена доцільність використання нейропсихологічних тестів для визначення когнітивних розладів у пацієнтів з ЦД 2-го типу в першу добу дослідження, що дозволить починати фармакокорекцію порушень вже на ранньому етапі.

Визначення таких маркерів як кортизолу та СРБ може слугувати додатковими критеріями в ранній прогностичній оцінці цереброваскулярних ускладнень у пацієнтів 2-го типу.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Результати викладені на 45 сторінках, бібліографічний опис складається з 54 літературних джерел, як вітчизняних, так і закордонних. Робота класично структурована. Дані власних досліджень отримані з застосуванням сучасних методів лабораторної діагностики, усі розрахунки проведені на підставі достовірної інформації, результати розрахунків проаналізовано. Робота викладена літературною мовою, достатньо ілюстрована. Висновки повністю відповідають поставленим завданням, базуються на результатах проведених досліджень.

Недоліки роботи. Суттєвих недоліків, які впливають на наукову цінність роботи не виявлено.

Загальний висновок і оцінка роботи. В цілому за актуальністю, обсягом досліджень, практичною значущістю робота Олексія Ковтуна на тему «Цукровий діабет: особливості ранньої клініко-лабораторної діагностики» повністю відповідає вимогам, що пред'являються до кваліфікаційних робіт і може бути представлена до захисту до Екзаменаційної комісії.

Рецензент _____

проф. Надія КОНОНЕНКО

«15» грудня 2022 р.

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**Витяг з протоколу № 8
засідання кафедри клінічної лабораторної діагностики
від 19 грудня 2022 року, м. Харків**

Присутні: зав. кафедри Єрмоєнко Р.Ф., проф. Литвинова О. М., доц. Должикова О. В., доц. Карабут Л. В., доц. Литвиненко Г. Л., ас. Матвійчук О. П., здобувачі вищої освіти 2 курсу спеціальності 224 Технології медичної діагностики та лікування другого (магістерського) рівня.

СЛУХАЛИ: Про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії кваліфікаційної роботи на тему: «Цукровий діабет: особливості ранньої клініко-лабораторної діагностики» магістранта випускного курсу НФаУ 2023 року випуску

Ковтуна Олексія Юрійовича

Науковий керівник: доктор біологічних наук,
професор Єрмоєнко Р.Ф.

Рецензент: доктор медичних наук,
професор Кононенко Н.М.

В обговоренні кваліфікаційної роботи брали участь:
проф. Єрмоєнко Р. Ф., проф. Литвинова О. М., доц. Должикова О. В., доц. Карабут Л. В., доц. Литвиненко Г. Л., ас. Матвійчук О. П.

ПОСТАНОВИЛИ: Рекомендувати до захисту в ЕК кваліфікаційну роботу магістранта 2 курсу

Ковтуна Олексія Юрійовича

На тему: «Цукровий діабет: особливості ранньої клініко-лабораторної діагностики».

Голова

Р.Ф. Єрмоєнко

Секретар

О.П. Матвійчук

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**ПОДАННЯ
ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

Направляється здобувач вищої освіти Олексій КОВТУН до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 224 Технології медичної діагностики та лікування освітньою програмою Лабораторна діагностика на тему: «Цукровий діабет: особливості ранньої клініко-лабораторної діагностики»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Ольга НАБОКА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Олексій КОВТУН продемонстрував здатність самостійно формувати наукову мету та вирішувати серйозні наукові завдання, використовуючи відповідні методи. За обсягом, науковим рівнем, значимістю отриманих результатів та особистим внеском, виконана робота відповідає вимогам, які ставляться до кваліфікаційних робіт другого (магістерського) ступеня та може бути представлена до Екзаменаційної комісії для захисту.

Керівник кваліфікаційної роботи. _____ Римма ЄРЬОМЕНКО

«09» грудня 2022 р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Олексій КОВТУН допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка кафедри
клінічної лабораторної діагностики _____ Римма ЄРЬОМЕНКО

«19» грудня 2022 року

Кваліфікаційну роботу захищено
у Екзаменаційній комісії

« ____ » _____ 2023 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,
доктор медичних наук, професор

_____ /Наталія БЕЗДІТКО/