

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Ткачук Наталія Павлівна

УДК 616-071+616-092+617.58+616.379-008.64+616.85+616-08

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ СИНДРОМУ
НЕСПОКІЙНИХ НІГ У ХВОРИХ З ДІАБЕТИЧНОЮ
ПОЛІНЕВРОПАТІЄЮ, ЛІКУВАЛЬНА ТАКТИКА**

14.01.15 – нервові хвороби

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Ужгород – 2019

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Івано-Франківському національному медичному університеті МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
Гриб Вікторія Анатоліївна,
Івано-Франківський національний
медичний університет МОЗ України,
завідувач кафедри неврології та
нейрохірургії;

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Булеца Богдан Антонович,
ДВНЗ «Ужгородський національний
університет» МОН України,
професор кафедри неврології,
нейрохірургії та психіатрії.

доктор медичних наук, професор
Московко Сергій Петрович,
Вінницький національний медичний
університет імені М. І. Пирогова,
завідувач кафедри нервових хвороб.

Захист дисертації відбудеться «04» лютого 2020 року о 12 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради К61.051.09 при ДВНЗ «Ужгородський національний університет» за адресою: 88000, м. Ужгород, пл. Народна, 3.

Із дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Ужгородського національного університету за адресою: м. Ужгород, вул. Університетська, 14.

Автореферат розісланий «___» грудня 2019 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
кандидат медичних наук, доцент

Л. О. Качала

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Незважаючи на те що синдром неспокійних ніг (СНН) вважається найпоширенішим руховим розладом, він надалі залишається «тіньовим» феноменом, маловідомим і лікарям, і пацієнтам. Тому ця патологія інколи не діагностується, у зв'язку з чим не проводиться адекватне лікування (Becker P. M. et al., 2014; Літвінова Н. Ю., 2015; Левин О. С., 2016).

Частота СНН у різних популяціях складає 7–15 % (Klingelhoefer L. et al., 2016; Burman D., 2017), у наукових джерелах є неоднозначні дані щодо патогенезу та лікувальної тактики цього захворювання (Bertisch S. et al., 2015; Garcia-Borreguero D et al., 2018).

Труднощі у постановці діагнозу СНН пов'язані з неспецифічним характером скарг, які імітують патологію судин, суглобів чи периферичних нервів. Існує ряд СНН-маскуючих синдромів, які повністю відповідають діагностичним критеріям СНН. До них належать периферичні поліневропатії, крампі, акатизія, позиційний дискомфорт (Chokroverty S. et al., 2015; Buchfuhrer M. 2016).

Патофізіологія СНН залишається недостатньо вивченою. Припускають, що СНН виникає через комплекс взаємодій факторів недостатності периферичної та центральної нервової систем (Earley C. et al., 2014; Ondo W. et al., 2014; Allen R. et al., 2015). Подальші фармакологічні, нейрофізіологічні та функціональні дослідження сприятимуть кращому уявленню про патогенез та диференційну діагностику СНН.

Зв'язок СНН з цукровим діабетом (ЦД) є досить контроверсійним. Це зумовлено високою поширеністю СНН серед хворих з ЦД (17-25%) у порівнянні із загальною популяцією (Zobeiri M. et al., 2014; Beltran Filho A. et al., 2015; Mirghani H. et al., 2016). Окремі дослідники вважають, що діабетична поліневропатія (ДПН) є фактором ризику розвитку СНН, і цим пояснюють частіші випадки СНН у хворих з ЦД (Chokroverty S., 2015), інші – висловлюють думку про дофамінергічний вплив ЦД 2 типу і, відповідно, пов'язану з ним частотність захворювання, особливо серед пацієнтів із ЦД 2 типу (Cuellar N. et al., 2015; Harashima S. et al., 2016; Kalra S. et al., 2018). Саме тому проблема СНН не втрачає своєї актуальності.

Відомо, що частина пацієнтів з ДПН і симптомами, які є дуже схожими до СНН, не відчувають полегшення від препаратів для зняття нейропатичного болю. Ці спостереження наштовхнули на думку про пошук інших причин неспокою та неприємних відчуттів у ногах у хворих з ДПН, ймовірно, пов'язаних із СНН.

Згідно з деякими дослідженнями, в клінічній картині СНН інколи домінують вторинні порушення, такі як обмеження побутової та соціальної активності, погіршення сну, тривожно-депресивні розлади, які призводять до зниження якості життя хворих (Becker P. et al., 2014; Koo B. et al., 2016; Song Y. et al., 2018).

Порушення сну вважається головним ускладненням СНН важкого ступеня. Скарги на розлади сну, особливо у хворих старшого віку, не

насторожують лікаря в плані пошуку причин інсомнії, пов'язуючи це з віком, стресом та ін (Silva G. et al., 2014; Stevens M. et al., 2015).

За даними клінічних настанов, препаратом 1-ї лінії для лікування хворих з СНН є праміпексол (Earley C et al., 2014; Goldstein C. 2015; Garcia-Borreguero D. et al., 2017). Відповідно до останніх досліджень, цей препарат однаково впливає на сенсорні і рухові симптоми захворювання, а також значно покращує настрій у хворих з СНН (Allen R., 2014; Liu G. et al., 2016). Опосередкований через зазначені позитивні ефекти вплив на емоційну сферу не описаний у жодному рекомендованому для застосування при СНН препараті. Проводилися дослідження щодо тривалого застосування праміпексолу, в результаті чого було встановлено, що вираженість побічних дій є мінімальною (незначна нудота і сонливість) та зменшується з часом. Крім того, ефект підсилення симптомів при прийомі праміпексолу виникає значно рідше, ніж при прийомі інших дофамінергічних середників (Liu G. J. et al., 2016).

Важливо зауважити, що дофамінергічні препарати, усуваючи симптоми СНН, не завжди нормалізують сон, тому часто є потреба у призначенні снодійних середників чи транквілізаторів таким хворим (Garcia-Borreguero D. et al., 2016). З огляду на проблеми зі сном у хворих з СНН цей факт потребує подальшого детальнішого спостереження та вивчення.

Таким чином, недостатньо вивченими залишаються питання диференційної діагностики причин неспокою, неприємних відчуттів у нижніх кінцівках у хворих з ДПН та клінічних проявів СНН у хворих з ДПН через схожість суб'єктивної симптоматики та неефективність симптоматичної терапії у деяких пацієнтів з ДПН. Детальне дослідження цієї проблеми сприятиме коректній діагностиці СНН у хворих з ДПН та призначенню відповідного лікування.

Вищенаведене зумовило вибір теми, вказує на її актуальність та новизну.

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

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Івано-Франківського національного медичного університету і є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри неврології та нейрохірургії на тему «Клініко-патогенетичні аспекти діагностики та лікування захворювань нервової системи та обміну речовин» (номер державної реєстрації 0115U007142). Дисертант є виконавцем фрагментів науково-дослідної роботи.

Мета дослідження – удосконалення діагностичних критеріїв та підвищення ефективності лікування синдрому неспокійних ніг у хворих із діабетичною поліневропатією на підставі вивчення особливостей клінічних та електрофізіологічних показників.

Завдання дослідження:

1. Виявити поширеність СНН у хворих з ЦД залежно від його типу, а також при ДПН.
2. Вивчити клінічні особливості СНН у хворих з ДПН шляхом використання основних діагностичних критеріїв СНН та Міжнародної шкали СНН, з'ясувати їх залежність від віку хворих, типу ЦД, ступеня його компенсації.

3. Визначити додаткові критерії діагностики СНН у хворих з ДПН шляхом співставлення клінічних даних та результатів, отриманих при проведенні актиграфії та іммобілізаційного тесту.
4. Вивчити порушення якості сну, як одного з основних маркерів якості життя у хворих з СНН на фоні ДПН за шкалою сонливості Epworth, опитувальником якості життя при СНН, за шкалою СНН-6.
5. Оптимізувати тактику лікування СНН у пацієнтів із ДПН.

Об'єкт дослідження – синдром неспокійних ніг у хворих із діабетичною поліневропатією симптомних стадій.

Предмет дослідження – динаміка клініко-неврологічних характеристик захворювання, клініко-електронейроміографічних та актиграфічних показників.

Методи дослідження: загальноклінічне, клініко-неврологічне обстеження хворих (клініко-електрофізіологічні критерії ДПН (Dysk PJ et al., 1996) та СНН (IRLSG, 2003), Міжнародна шкала з визначення ступеня важкості СНН), нейропсихологічне обстеження з використанням опитувальників та шкал (діагностичні шкали з вивчення впливу хвороби на сон, соціальну активність, якість життя (шкала СНН-6, шкала сонливості Epworth, опитувальник якості життя при СНН)), електрофізіологічні дослідження (іммобілізаційний тест (ІТ) та актиграфія), лабораторне дослідження з визначенням показників вуглеводного обміну (глюкоза натще, глікозильований гемоглобін), статистичне опрацювання результатів з використанням пакетів програм для персонального комп'ютера «Statistica 6.0».

Наукова новизна результатів дослідження.

Вперше, базуючись на результатах клінічного та інструментального обстеження хворих, здійснено комплексну оцінку та аналіз характеристик стану пацієнтів, вивчено зв'язки між ними, що дозволило підвищити ефективність лікування шляхом науково обґрунтованого застосування праміпексолу та зопіклону в терапії пацієнтів.

Уточнено поширеність СНН у хворих на ЦД та ДПН. Вперше з'ясовано, що при ЦД 2 типу СНН діагностується частіше в порівнянні з хворими з ЦД 1 типу (23,5% проти 0,79% випадків відповідно).

Вперше розроблено клінічні критерії диференційної діагностики СНН у хворих з ЦД та ДПН, до яких відносять рухи кінцівками уві сні, часті нічні пробудження, необхідність у ходьбі вночі, денну сонливість, що переважали у хворих з СНН на фоні ДПН.

Вперше з'ясовано, що відсутність ефекту від застосування препаратів для зняття нейропатичного болю у хворих з ДПН може слугувати додатковим критерієм діагностики СНН при ДПН.

Вперше розроблено методику диференційної діагностики СНН і ДПН за локалізацією точок турно-амплітудної «хмари» інтерференційної електронейроміографії (ЕНМГ): у хворих з СНН на фоні ДПН турно-амплітудна «хмара» з вираженою інтенсивністю розміщувалася в 1 полі графіка, у пацієнтів з ДПН без ознак СНН вона зміщувалася в сторону більшої амплітуди і меншої частоти (4, 7, 10 поля графіка). Це давало можливість

провести швидку скринінгову діагностику СНН у хворих з ДПН та призначити етіопатогенетичне лікування.

Доповнено уявлення про вплив праміпексолу на сон хворих з СНН. Вперше констатовано, що при його застосуванні хворим із СНН на фоні ДПН показники шкали сонливості Epworth знизилися лише на 14,3%, а якість сну відповідала помірній сонливості, що потребувало подальшої медикаментозної корекції.

Вперше вивчено позитивний вплив терапії праміпексолом та зопіклоном у хворих з СНН на фоні ДПН. У дослідженнях інших авторів ці препарати вивчалися переважно в контексті монотерапії.

Практичне значення отриманих результатів. Запропоновано спосіб диференційної діагностики та об'єктивного підтвердження СНН у хворих з ДПН шляхом проведення турно-амплітудного аналізу інтерференційної ЕНМГ. Локалізація точок турно-амплітудної «хмари» дасть можливість проводити швидку скринінгову діагностику СНН у хворих з ДПН (патент №108040 від 24.06.2016 р.).

Для оцінки впливу хвороби на сон, соціальну активність, якість життя хворих із СНН на фоні ДПН доцільно проводити їх опитування за шкалою СНН-6, опитувальником якості життя при СНН, за шкалою сонливості Epworth.

На підставі клінічних та інструментальних методів дослідження запропоновано спосіб лікування СНН у хворих з ДПН із застосуванням препаратів праміпексолу та зопіклону, що сприяє підвищенню ефективності терапії і зумовлює зменшення рухового неспокою в нижніх кінцівках та покращення сну, а тим самим і якості життя хворих.

Впровадження результатів дослідження. Результати дисертаційної роботи впроваджені в лікувальний та діагностичний процес ендокринологічного відділення Івано-Франківської обласної клінічної лікарні (акт впровадження від 30.09.2017 року), неврологічного відділення міської клінічної лікарні №1 м. Івано-Франківська (акт впровадження від 10.10.2018 року), Тернопільської обласної комунальної клінічної психоневрологічної лікарні (акт впровадження від 04.10.2018 року), використовуються в педагогічному процесі кафедри неврології та нейрохірургії Івано-Франківського національного медичного університету (акт впровадження від 11.10.2018 року), кафедри неврології ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського» (акт впровадження від 06.10.2018 року), кафедри невропатології та нейрохірургії ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (акт впровадження від 05.10.2018 року).

Особистий внесок здобувача. Дисертація є самостійним науковим дослідженням автора. Здобувачем самостійно проведено аналіз наукової літератури та патентно-інформаційний пошук за темою дисертації. Спільно із науковим керівником сформульовані мета і завдання дослідження, визначено комплекс методів дослідження. Автором самостійно проведено відбір хворих та формування контингенту дослідних і контрольної груп, клініко-неврологічне обстеження, спостереження за хворими в динаміці під час лікування. Спільно з

фахівцями відповідних підрозділів виконано та проаналізовано результати клінічних та інструментальних методів дослідження. Дисертантом особисто проведені статистична обробка отриманих результатів та їх інтерпретація, написані та підготовані до друку статті та інші публікації, написані всі розділи дисертації, сформульовані висновки та запропоновані практичні рекомендації, забезпечено їх впровадження у практику. Результати досліджень викладені у статтях і матеріалах наукових конференцій. У наукових працях за темою дисертаційної роботи, що були опубліковані у співавторстві, внесок здобувача є визначальним, не було запозичень ідей та розробок співавторів.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації доповідались та обговорювались на міжнародному рівні: the 11th World Congress on Controversies in Neurology (Athens, Greece, 2017), the 12th World Congress on Controversies in Neurology (Warsaw, Poland, 2018); на регіональному рівні: науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Медицина XXI століття» (Харків, 2012), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної неврології» (м. Івано-Франківськ, 2013 р., 2014 р., 2016 р., 2018 р.), III науково-практичній конференції «Інновації в нейрохірургії» (Київ, 2016 р.), II міжнародній науково-практичній конференції «Терапевтичні читання: сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів» (м. Яремче, 2016 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 17 наукових праць: 6 статей у фахових виданнях, рекомендованих ДАК України для публікації результатів дисертаційних досліджень та включених у міжнародні наукометричні бази (з них 1 у провідному закордонному виданні), 9 тез доповідей на науково-практичних конференціях, 2 патенти України на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 169 сторінках друкованого тексту (з них 110 сторінок основного тексту) та складається зі вступу, огляду літератури, матеріалу та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що містить 236 джерел інформації, з них 38 – кирилицею та 198 – латиницею. Роботу ілюстровано 30 таблицями та 30 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У вступі обґрунтовано актуальність теми, вказано зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, визначено мету та завдання, представлено об'єкт, предмет і методи дослідження, наукову новизну, практичне значення результатів, подано інформацію про їх апробацію та структуру роботи.

У першому розділі «Синдром неспокійних ніг: особливості патогенезу, клінічного перебігу, лікувально-діагностичної тактики» проведено системний огляд наукової літератури за темою дослідження. Незважаючи на певні досягнення у вивченні цієї теми, здобуті вченими за останні роки, доцільність

продовження досліджень у даному напрямку залишається актуальною. Враховуючи високу поширеність вторинних форм СНН, вищеописаний взаємозв'язок СНН з ЦД, зокрема ДПН, потребують уточнення питання диференційної діагностики причин неприємних відчуттів та надмірної рухливості у нижніх кінцівках через виражену клінічну схожість цих патологій та часту неефективність симптоматичної терапії для купіювання симптомів ДПН. Це тим самим дасть можливість діагностувати СНН у хворих з ДПН та призначати адекватне і ефективне лікування в найшвидші терміни та покращувати якість життя хворих.

У другому розділі «Матеріали і методи дослідження» описано програму дослідження у процесі якого було проведено опитування 378 хворих з ЦД 1 і 2 типів і з'ясовано, що в 211 (55,8%) з них був наявний больовий синдром і/або затерпання, або/та інші неприємні відчуття в ногах, що виникали переважно в спокої/вночі і полегшувалися/зникали під час рухів кінцівками. В усіх цих пацієнтів діагностовано ДПН за допомогою клінічних діагностичних критеріїв та ЕНМГ. Серед них було 125 чоловіків і 86 жінок віком від 29 до 65 років (середній вік – 53 [42; 61] роки). 211 хворих з ДПН отримували стандартне лікування, яке згідно з наказами: 1) Міністерства охорони здоров'я від 21.12.2012 № 1118 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги при цукровому діабеті 2-го типу» та 2) Міністерства охорони здоров'я від 29.12.2014 №1021 «Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги хворим на цукровий діабет 1 типу у молодих людей та дорослих» включає корекцію глікемії, дисліпідемії, α -ліпоеву кислоту та бенфотіамін. Схема лікування включала цукорзнижуючі препарати, призначені ендокринологом; Аторвакор (ПАТ «Фармак») в дозі 20-40 мг по 1 таблетці один раз на добу під контролем ліпідограми; Діаліпон турбо (ПАТ «Фармак») 1,2% 50,0 мл доведено краплинно впродовж 10 днів, з 11-го по 30-й день – перорально в дозі 300 мг по 1 капсулі двічі на добу; Вітаксон (ПАТ «Фармак») 2,0 мл дом'язово впродовж 10 днів, з 11-го по 30-й день – перорально по 1 таблетці двічі на добу та Габантин (ТОВ «Фарма Старт») в дозі 300 мг по 1 таблетці двічі на добу з поступовою титрацією на 300 мг кожних 3 дні і досягали максимуму (2,4 г на добу) залежно від віку хворих, індивідуальної реакції на препарат та появи ефекту впродовж 21 дня. Контролем слугувало 25 практично здорових осіб (ПЗО) віком 38-57 років (середній вік – 47 [43; 52] років) без проявів ЦД і СНН. Для порівняння клінічних особливостей СНН було опитано 15 хворих з ідіопатичним СНН відповідного віку.

Виявлено, що у 56 (26,5%) пацієнтів були відсутні попередні скарги, 63 (29,9%) хворі помічали незначне покращення при застосуванні габапентину, у решти – 92 (43,6%) пацієнтів, які не відчули покращення від стандартного лікування, було запідозрено СНН, а використання основних діагностичних критеріїв СНН дало можливість підтвердити цей діагноз. Дослідження проводилось на базі ендокринологічного відділення Івано-Франківської обласної клінічної лікарні, хірургічного та неврологічного відділень Івано-Франківської міської клінічної лікарні №1. Відбір пацієнтів проводився в

період їх перебування в стаціонарі, де проводилося базове лікування. У подальшому відбувались 2 візити із обстеженням пацієнтів: 1) хворих з ДПН через 21 день після базової терапії; 2) хворих з ДПН та виявленим у них СНН через 30 днів після проведеного специфічного лікування.

Критерії включення в дослідження – хворі з ЦД 1 і 2 типів, ускладненим ДПН симптомної стадії.

Критерії виключення з дослідження: хворі з ДПН в гострий період трофічних виразок та з ампутованою ногою; пацієнти з іншими видами поліневропатій; хворі з порушеннями сну, при яких виникають рухи ногами уві сні (нарколепсія, сонні апное, розлади поведінки під час REM-фази сну, крампі); пацієнти з онкологічними захворюваннями в анамнезі; хворі з перенесеними гострими порушеннями мозкового кровообігу; пацієнти з генералізованим тривожним розладом, акатизією (спричиненою прийомом нейролептиків антидепресантів, антиконвульсантів, опіоїдів), крампі та позиційним дискомфортом, пацієнти із залізодефіцитною анемією.

92 хворих з ДПН, які не відзначили покращення від проведеного стандартного лікування, включаючи препарати для зняття нейропатичного болю, і яким було встановлено діагноз СНН шляхом використання основних діагностичних критеріїв СНН були розподілені на три групи згідно з використаними схемами лікування. І група (31 хворий) отримували праміпексол – Праміпекс (ТОВ «Фарма Старт») в дозі 0,125 мг за 2-3 години до сну з подальшою титрацією на 0,125 мг кожні 5 днів з досягненням максимальної дози – 0,75 мг упродовж 30 днів. II група (31 хворий) отримували зопіклон – Соннат (корпорація «Arterium») в дозі 7,5 мг по 1 таблетці перед сном упродовж 30 днів. 30 хворих III групи отримували праміпексол і зопіклон.

Усім пацієнтам проведено загальноклінічне та клініко-неврологічне обстеження з використанням клінічних діагностичних критеріїв ДПН (Dysk PJ) та СНН (IRLSG, 2003) і Міжнародної шкали з визначення ступеня важкості СНН. Хворі з виявленим СНН опитувалися за Міжнародною шкалою СНН (International Restless Legs Syndrome Rating Scale, 2003), шкалами СНН-6, опитувальником якості життя при СНН (John Hopkins, 2005) та шкалою сонливості Epworth.

ІТ проводили з використанням системи реєстрації електроміограми за допомогою електронейроміографа Нейро ЕМГ-мікро. За допомогою ІТ визначали індекс рухів (ІР) – кількість періодичних рухів кінцівками (ПРК) протягом однієї години проведення обстеження; індекс рухів протягом перших 30 хвилин обстеження (ІРП 30); індекс рухів протягом останніх 30 хвилин обстеження (ІРО 30) та середній інтервал між рухами в сек. (CIP). Даний метод обстеження удосконалено шляхом проведення турно-амплітудного аналізу інтерференційної поверхневої ЕМГ, який заснований на співвідношенні кількості поворотів (турнів) інтерференції ЕМГ до середньої амплітуди інтерференційної кривої, точки залежності яких на графіку утворюють турно-амплітудну «хмару», що може змінювати величину залежно від кількості рухів кінцівками та зміщуватися на заданій площині залежно від патології, а саме:

при ураженні мотонейронів група точок «хмари» зміститься в сторону більшої амплітуди і меншої частоти (верхній лівий кут графіка); при первинному м'язовому ураженні точки змістяться в сторону високих частот, але низької амплітуди (нижній правий кут). У нормі точки розташовуються в лівому сегменті графіка, ближче до нижнього кута. Кожна точка турно-амплітудної «хмари» відповідала рухові кінцівкою за певний проміжок часу (3,5 сек.).

Актиграфію проводили за допомогою гомілкового акселерометра eZ430-Chronos, визначаючи кількість періодичних рухів кінцівками під час сну (ПРКС) за однаковий інтервал часу в усіх хворих і контрольній групі, та індекс ПРКС (І ПРКС), який розраховували за відношенням загальної кількості рухів під час сну до загального часу сну.

Статистичну обробку отриманих результатів проведено з використанням пакету статистичного аналізу даних Statistica 6.0 (Statsoft, США) та MS Excel 2010. Оскільки отримані результати при перевірці W-тестом Шапіро-Уїлка мали відмінний від нормального тип розподілу, для їх обробки та оцінки достовірності використали методи непараметричної статистики. Обчислювали критерії χ^2 (Chi-Square) та точний критерій Фішера для порівняння номінальних характеристик у двох сукупностях; ранговий критерій Манна-Уїтні для порівняння характеристик у двох незалежних групах; критерій Вілкоксона для порівняння характеристик у двох залежних групах (до та після лікування) та критерій Краскала-Уоліса для порівняння характеристик у всіх підгрупах загалом. Результати подані у вигляді медіани (Me) і міжквартильного інтервалу [Q25%; Q75%]. Наявність кореляційного зв'язку оцінювали за допомогою коефіцієнта рангової кореляції Спірмена.

У третьому розділі «Особливості клінічного перебігу синдрому неспокійних ніг у хворих з діабетичною поліневропатією» описано результати власних досліджень. Вивчаючи скарги 211 хворих з ДПН, виявили, що їх вираженість залежала від стадії ДПН. Так, неприємні відчуття в кінцівках турбували 115 (100%) хворих з ДПН ІА стадії, 60 (100%) хворих з ДПН ІІ стадії та 23 (63,9%) хворих з ДПН ІІБ стадії. На біль у ногах скаржилися 114 (99,1%) хворих з ДПН ІА стадії, 36 (100%) хворих з ДПН ІІБ стадії та 29 (48,3%) пацієнтів з ДПН ІІІ стадії. Мерзлякуватість стоп спостерігалася у 88 (86,5%) пацієнтів з ДПН ІА стадії, у 29 (80,6%) хворих з ДПН ІІБ стадії та 49 (81,7%) хворих з ДПН ІІІ стадії. Слабість у ногах турбувала лише 36 (100%) хворих з ДПН ІІБ та 53 (88,3%) хворих з ДПН ІІІ стадії. Затруднення при ходьбі у хворих з ДПН ІА стадії не було зафіксовано. Даний симптом виявлено у 30 (83,3%) хворих з ДПН ІІБ стадії та 56 (93,3%) хворих з ДПН ІІІ стадії. Наявність трофічних виразок та ампутацій пальців в анамнезі спостерігалися лише у хворих з ДПН ІІІ стадії. Порушення сну турбувало 82 (71,3%) хворих з ДПН ІА стадії, 32 (88,9%) пацієнтів з ДПН ІІБ стадії та 35 (58,3%) хворих з ДПН ІІІ стадії. На надмірну рухливість ніг скаржилися 91 (79,1%) пацієнт з ДПН ІА стадії, 28 (77,8%) хворих з ДПН ІІБ стадії та 52 (86,7%) хворих з ДПН ІІІ стадії.

Як показали результати наших досліджень, клінічна картина СНН різноманітна і має багато спільних симптомів із ДПН (табл. 1). При порівнянні

клінічних симптомів хворих з ідіопатичним СНН та СНН на ґрунті ДПН статистично вірогідної різниці між ними не було виявлено ($p>0,05$).

Визначили, що СНН та ДПН поєднують такі симптоми: парестезії нижніх кінцівок, що спостерігалися в усіх хворих з ДПН та СНН на фоні ДПН ($p>0,05$); болі в ногах, які турбували 87,4% хворих з ДПН та 81,5% пацієнтів з СНН на фоні ДПН ($p>0,05$); поява неприємних відчуттів при тривалому сидінні, що відзначалися у 48,7% хворих з ДПН та 52,2% пацієнтів з СНН ($p>0,05$). У хворих з СНН на фоні ДПН переважали рухи кінцівками уві сні (90,2% хворих з СНН на фоні ДПН проти 6,7% хворих з ДПН без СНН) ($p<0,05$), необхідність у ходьбі вночі (59,8% хворих з СНН на ґрунті ДПН проти 3,4% хворих з ДПН) ($p<0,05$), часті нічні пробудження (80,4% хворих з СНН на фоні ДПН проти 18,5% хворих з ДПН) ($p<0,05$), сонливість вдень (79,3% хворих з СНН на ґрунті ДПН проти 34,5% хворих з ДПН) ($p<0,05$), що дає можливість диференціювати дані патології. Виявлено статистично вірогідну різницю у результатах хворих з ДПН та СНН на фоні ДПН за надмірною руховою активністю, як основним симптомом СНН ($p<0,05$). Проте така скарга зустрічалася і у 66,4% хворих з ДПН, тому цей симптом не можна вважати патогномонічним тільки для СНН.

За Міжнародною шкалою СНН, у 9 (9,8%) хворих мав місце легкий ступінь СНН, у 69 (75,0%) хворих – помірний, у 12 (13,0%) пацієнтів діагностовано важкий і у 2 (2,2%) хворих спостерігався дуже важкий ступінь СНН.

Таблиця 1

Порівняльна оцінка скарг хворих з діабетичною поліневропатією та синдромом неспокійних ніг

Скарги хворих	ДПН n=119	СНН на фоні ДПН n=92	chisq_p	fisher_p
Парестезії нижніх кінцівок	119	92		1.00000E+00
Біль у ногах	104	75	7.906555E-01	6.50732E-01
Утруднене засинання	91	92*	1.65697E-06	2.92199E-08
Часті нічні пробудження	22	74*	1.13024E-18	6.75659E-20
Недостатній сон	90	86*	1.07676E-03	6.21376E-04
Надмірна рухова активність	79	92*	3.32018E-07	3.08596E-09
Судоми литкових м'язів	94**	41	5.13842E-07	3.10207E-07
Рухи кінцівками уві сні	8	83*	3.39809E-33	2.78090E-38
Необхідність у ходьбі вночі	4	55*	5.55174E-19	4.71003E-21
Поява неприємних відчуттів при тривалому сидінні	58	48	8.98751E-01	7.13841E-01
Сонливість вдень	41	73*	2.16099E-10	6.86412E-11

Примітка:

* – вірогідна різниця в порівнянні з хворими з ДПН, $p<0,05$;

** – вірогідна різниця в порівнянні з хворими з СНН на фоні ДПН, $p<0,05$.

Кореляційний аналіз показав суттєву статистично вірогідну кореляцію між наявністю рухів кінцівками уві сні (як одного з патогномонічних симптомів СНН) та віком хворих. Виявлено сильний прямий кореляційний зв'язок між даними показниками ($r=0,63$; $p<0,05$), який вказує, що із збільшенням віку хворих зростає кількість ПРКС. Виявлено слабкий кореляційний зв'язок між рухами кінцівок уві сні та типом ЦД ($r=0,29$; $p<0,05$). Вивчення впливу ступеня компенсації ЦД на клінічні прояви СНН у хворих з СНН на фоні ДПН дозволило з'ясувати вірогідні кореляції ($p<0,05$) між даними показниками. Зокрема, помічено сильний кореляційний зв'язок між рівнем глікозильованого гемоглобіну та ПРКС ($r=0,74$; $p<0,05$), який підтверджує, що із погіршенням компенсації ЦД збільшується кількість ПРКС.

У **четвертому розділі** «Результати електрофізіологічних методів дослідження у хворих з синдромом неспокійних ніг на фоні діабетичної поліневропатії» проаналізовано показники різних груп пацієнтів, отримані завдяки ІТ.

При проведенні ІТ хворим з СНН на ґрунті ДПН та ПЗО отримано такі результати: медіана ІР у контрольній групі становила 8 [7; 9], тоді як у хворих з СНН на фоні ДПН – 42 [38; 46] ($p<0,05$) (рис. 1). При визначенні кількості рухів впродовж 1 години проведення ІТ виявлено, що у хворих з СНН на фоні ДПН ПРК спостерігалися частіше в останні 30 хвилин ІТ на відміну від ПЗО, у яких кількість ПРК у перші і останні 30 хвилин тесту були однаковими. Зокрема, помітна вірогідна різниця між показниками ІРП 30 та ІРО 30 у хворих з СНН на фоні ДПН та контрольній групі ($p<0,05$). Медіана СІР у ПЗО становила 440 [388; 502] сек., що вірогідно відрізняється від показника хворих з СНН на ґрунті ДПН, медіана якого становила 76 [67; 87] сек. ($p<0,05$).

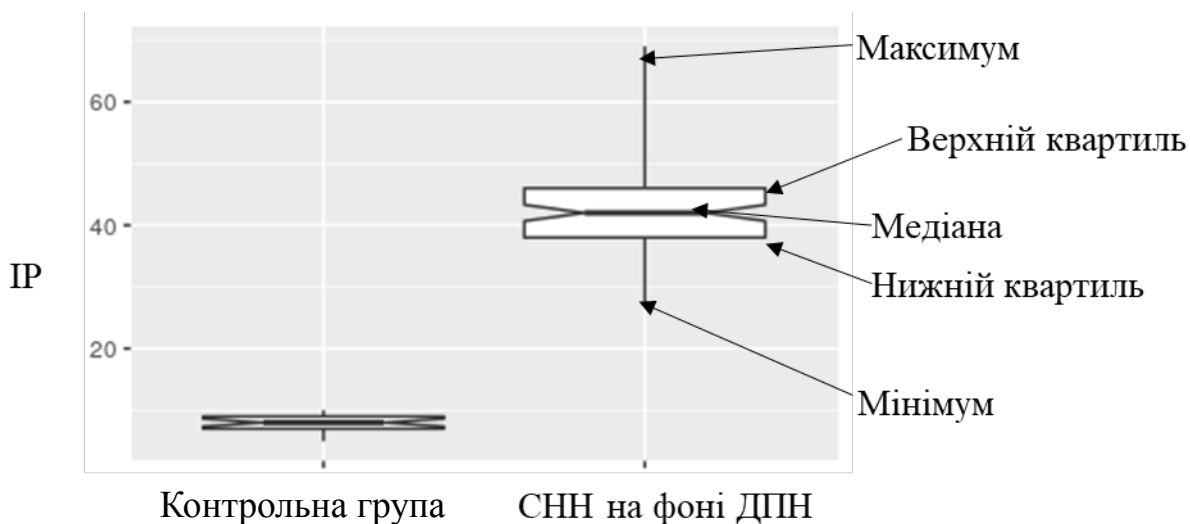


Рис. 1. Порівняння результатів контрольної групи та хворих із синдромом неспокійних ніг на фоні діабетичної поліневропатії за індексом рухів іммобілізаційного тесту.

З метою уточнення оцінки результатів ІТ усім хворим з СНН на фоні ДПН та ПЗО контрольної групи проведено турно-амплітудний аналіз даних ЕМГ. Для порівняння локалізації турно-амплітудної «хмари» таке саме обстеження проведено 43 хворим з ДПН без ознак СНН.

Отримано наступні результати: у пацієнтів з СНН на фоні ДПН розташування точок турно-амплітудного аналізу було наближене до показників контрольної групи. В обох випадках турно-амплітудна «хмара» локалізувалася у 1 полі графіку. У хворих з ДПН без СНН відмічалася зміщення «хмари» у бік більшої амплітуди і меншої частоти: у 10 хворих концентрація точок переважала в 4 полі, у 26 – «хмара» розміщувалася в межах 7 поля, у 7 пацієнтів – в межах 10 поля турно-амплітудного графіка. Кількість точок турно-амплітудної «хмари» залежала від кількості періодичних рухів кінцівками – індексу рухів. У хворих з важким ступенем СНН кількість точок турно-амплітудної «хмари» вірогідно відрізнялася від кількості точок хворих з легким ступенем СНН та ПЗО ($p < 0,05$).

При проведенні актиграфії хворим з СНН на фоні ДПН та ПЗО виявлено вірогідну різницю між кількістю ПРКС у досліджуваних групах, а саме: медіана ПРКС у ПЗО становила 22 [14; 27] проти 125 [104; 143,5] у хворих з СНН на фоні ДПН ($p < 0,05$) (рис. 2). Спостерігалася статистично вірогідна відмінність за І ПРКС у контрольній групі та обстежуваних хворих (медіана І ПРКС у ПЗО становила 3,14 [2; 3,86], тоді як у хворих з СНН на фоні ДПН – 17,87 [14,855; 20,5] ($p < 0,05$)).

При попарному порівнянні показників актиграфії у ПЗО та хворих з легким, помірним, важким та дуже важким ступенями СНН з використанням рангового критерію Манна-Уїтні виявлено, що збільшення кількості ПРКС залежало від ступеня важкості СНН.

Враховуючи збільшення кількості ПРКС залежно від ступеня СНН, виявили вірогідну різницю між показниками актиграфії, порівнюючи хворих з легким СНН та помірним ($p < 0,05$), важким і дуже важким ступенями захворювання ($p < 0,05$). Проте, вивчаючи значення ПРКС та І ПРКС у хворих з важким та дуже важким ступенями СНН, не відмічено статистично вірогідної різниці між цими показниками у вказаних групах хворих ($p > 0,05$).

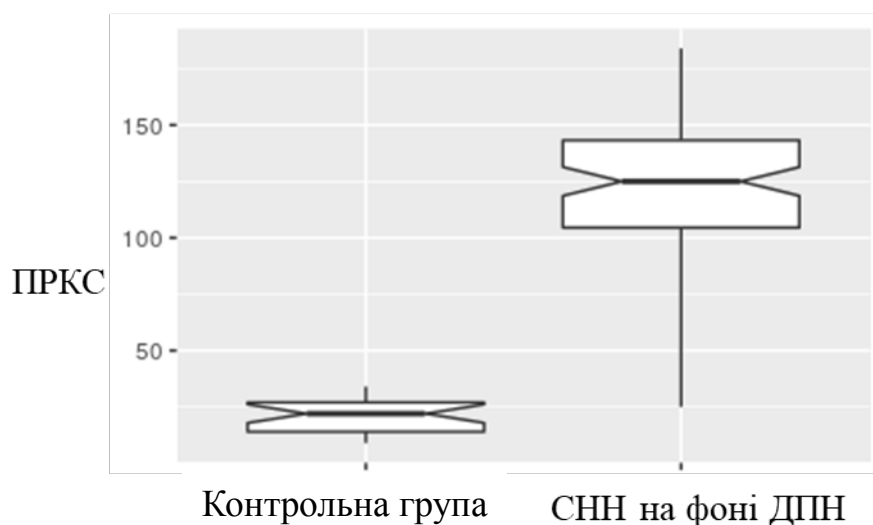


Рис. 2. Порівняння результатів контрольної групи та хворих із синдромом неспокійних ніг на фоні діабетичної поліневропатії за кількістю періодичних рухів кінцівками під час сну при проведенні актиграфії.

У п'ятому розділі *«Результати комплексного лікування хворих з синдромом неспокійних ніг на фоні діабетичної поліневропатії праміпексолом та зопіклоном»* порівняно ефект від монотерапії праміпексолом або зопіклоном, а також поєднаного застосування цих препаратів.

Вивчаючи показники шкали СНН-6 в динаміці лікування з'ясували, що важкість симптомів перед сном у хворих I групи зменшилася з 7 [5,5; 8] до 5 [4; 7] балів ($p < 0,05$), у хворих II групи не змінилася (7 [5,5; 8] балів до і після лікування) ($p > 0,05$). Спостерігаємо вірогідну різницю за даним показником у хворих III групи, медіана яких до лікування становила 7 [5; 9] балів, а після лікування – 2 [1; 2] бали ($p < 0,05$). Вираженість симптомів вночі в динаміці лікування змінилася в усіх групах. У хворих I групи медіана показника знизилася з 5 [4; 7] до 2 [2; 4] балів ($p < 0,05$), II групи – з 6 [5; 7] до 5 [3,5; 5,5] балів ($p < 0,05$), III групи – з 6 [3; 8] до 1 [0; 2] бала ($p < 0,05$). На важкість симптомів вдень у спокої не вплинуло лікування хворих II групи, оскільки не зафіксована різниця у медіанах показників до та після лікування ($p > 0,05$). Найефективнішим щодо важкості симптомів вдень в спокої виявилось лікування в III групі, де спостерігалось зниження медіани з 4 [2; 6] балів до 0 [0; 1] балів ($p < 0,05$). Беручи до уваги показники шкали, що пов'язані з неспокоєм, рухливістю, дискомфортом у ногах та вираженістю їх у різний період доби, виявили, що лікування в I та III групах було найбільш дієвим. Вивчаючи показники задоволення сном у динаміці лікування не виявлено вірогідної різниці у хворих I групи, медіана яких після лікування становила 5,5 [4; 8] бала проти 6 [5; 8] балів до лікування ($p > 0,05$). Помічено тенденцію до зниження медіани цього показника у хворих II групи на фоні лікування зопіклоном (6 [5; 8] балів до лікування проти 5 [3,5; 6,5] балів після лікування ($p < 0,05$)). Відповідно до запропонованих терапевтичних схем найбільше зниження показника задоволення сном спостерігалось у хворих III групи, що отримували комбіноване лікування, медіана яких до лікування відповідала 6,5 [4; 8] балам на противагу 1 [0; 2] балу після лікування ($p < 0,05$).

На фоні проведеного лікування зміни в показниках шкали якості життя при СНН залежали від запропонованої терапії. Зокрема, у хворих I групи медіана шкали збільшилася до 44 [30; 49] балів у порівнянні із 40 [25; 44] балами до лікування ($p < 0,05$), проте це не відповідало задовільній якості життя згідно з нормами шкали. У пацієнтів II групи не спостерігалось вірогідної різниці за медіанами шкали до та після проведеного лікування (40 [32; 49] балів після лікування проти 40 [34; 47] балів до лікування) ($p > 0,05$). У хворих III групи медіана шкали збільшилася із 37 [24; 44] до 61 [54; 66] бала ($p < 0,05$), що також статистично достовірно відрізнялося від показників у I і II групі після лікування ($p < 0,05$).

При опитуванні хворих за шкалою сонливості Epworth в динаміці лікування у I групі зафіксовано зменшення денної сонливості, про що свідчить зниження медіани показника з 7 [5,5; 9] до 6 [4; 7] балів ($p < 0,05$). Незважаючи на виявлену вірогідну різницю між показниками шкали до та після лікування ($p < 0,05$), серед 31 хворого I групи були пацієнти, які продовжували скаржитися на поганий сон вночі і відповідно денну сонливість, незважаючи на зменшення

неспокою, неприємних відчуттів і рухів в ногах. Більш вираженим цей симптом був у хворих із довготривалим СНН. Можливо, праміпексол, зменшуючи неспокій у ногах, не вплинув на механізми порушення сну таких хворих. У пацієнтів II групи показник денної сонливості на фоні лікування вірогідно не змінився, його медіана після лікування становила 6,5 [5; 9] бала проти 7 [6; 9] до лікування ($p > 0,05$). В динаміці лікування хворих III групи зафіксовано вірогідну різницю між отриманими результатами: медіана індексу сонливості зменшилася до 2 [2; 4] балів, що вірогідно відрізнялося від показника до лікування, який становив 7 [4; 9] балів ($p < 0,05$).

При проведенні актиграфії у хворих I та III груп на фоні лікування спостерігалось вірогідне зменшення кількості ПРКС та відповідно і I ПРКС: у I групі медіана кількості ПРКС знизилася на 56,5% ($p < 0,05$), у III групі – на 73,9% ($p < 0,05$); виявлено вірогідну різницю за розподілами значень усієї групи ($p < 0,05$). У хворих II групи не виявлено вірогідної різниці між показниками ПРКС та I ПРКС до та після лікування ($p > 0,05$).

Вивчаючи динаміку показників ІР, виявили, що на 4-й тиждень лікування медіана кількості рухів у I групі зменшилася на 41,9%, що вірогідно відрізнялося від показників до лікування ($p < 0,05$). Не помічено вірогідної різниці за ІР між медіанами показників у динаміці лікуванні хворих II групи ($p > 0,05$). Оцінюючи ефективність лікування у хворих III групи, встановлено статистично вірогідну різницю за цим показником, про що свідчить зниження медіани ІР на 73,2% та різних розподілів значень ІР у групі до та після лікування ($p < 0,05$). При визначенні кількості рухів упродовж 1 години проведення ІТ виявлено, що в усіх хворих ПРК спостерігалися частіше в останні 30 хвилин ІТ. Так, ІРП 30 у I групі зменшився на 38,5% ($p < 0,05$), у III групі – на 66,7% ($p < 0,05$), що вірогідно відрізнялося від показників до лікування. Враховуючи відсутність статистично достовірних змін ІР на фоні лікування у хворих II групи, ІРП 30 у хворих цієї групи теж не змінився ($p > 0,05$). Вивчаючи зміни показника ІРО 30 на фоні лікування, встановили вірогідну різницю у хворих I ($p < 0,05$) та III ($p < 0,05$) груп, де медіана показника знизилася на 40,0% ($p < 0,05$) та 71,9% ($p < 0,05$) відповідно. Не виявлено статистично вірогідних змін у лікуванні хворих II групи за цим показником ($p > 0,05$). При визначенні СІР, відзначено вірогідну різницю на фоні лікування в усіх обстежених хворих (рис. 5.7). У хворих I групи медіана інтервалу між рухами збільшилася на 45,2% ($p < 0,05$), III групи – на 76,2% ($p < 0,05$). Незважаючи на відсутність змін у динаміці показників ІТ у хворих II групи, значення СІР у цієї групи пацієнтів на фоні лікування вірогідно відрізнялися (медіана СІР збільшилася на 3,8% сек. та виявлено зміни в розподілах даних всієї групи ($p < 0,05$)).

При проведенні турно-амплітудного аналізу хворим з СНН на фоні ДПН в динаміці лікування з'ясовано, що в усіх пацієнтів незалежно від групи турно-амплітудна «хмара» розміщувалася в лівому нижньому куті графіка, як і до проведеного лікування. Відмінністю між групами хворих була кількість точок графіка: у хворих I та III груп після лікування кількість точок турно-амплітудної «хмари» вірогідно відрізнялася від їх кількості до лікування

($p < 0,05$); у хворих II групи не помічено статистично вірогідної різниці між кількістю точок «хмари» на фоні лікування, що виявлено за допомогою ІР ($p > 0,05$).

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі здійснено теоретичне узагальнення та запропоновано нове вирішення актуальної задачі сучасної неврології – покращення діагностики СНН у хворих з ДПН шляхом уточнення діагностичних ознак даного захворювання завдяки комплексному клініко-електрофізіологічному дослідженню та оптимізації лікування засобами патогенетичної терапії.

1. Виявлено поширеність СНН у хворих з ЦД, яка становить 24,3%, у пацієнтів з ДПН – 43,6%. Захворювання переважає у хворих з ЦД 2 типу: 23,5% проти 0,79% при ЦД 1 типу.
2. З'ясовано особливості СНН у хворих з ДПН, які дозволяють диференціювати клініку СНН у хворих з ДПН: у хворих з СНН на фоні ДПН переважали рухи кінцівками уві сні ($p < 0,05$), необхідність у ходьбі вночі ($p < 0,05$), часті нічні пробудження ($p < 0,05$), сонливість удень ($p < 0,05$). Відзначено схожість симптомів СНН та ДПН: неприємні відчуття в нижніх кінцівках ($p > 0,05$), болі в ногах ($p > 0,05$), поява чи посилення симптомів при тривалому сидінні ($p > 0,05$). Не спостерігалось відмінностей у клінічних проявах між хворими з ідіопатичним СНН та СНН на ґрунті ДПН ($p < 0,05$).
3. Відсутність ефекту від застосування засобів для зняття нейропатичного болю у хворих з ДПН може слугувати додатковим критерієм діагностики СНН. Виявлено, що надмірна рухова активність зустрічалася у 66,4% хворих з ДПН без СНН, тому вважати його специфічним патогномонічним симптомом лише для СНН у пацієнтів з ДПН не можна.
4. За допомогою турно-амплітудного аналізу інтерференційної ЕМГ за локалізацією точок турно-амплітудної «хмари» з'ясовано, що у хворих з СНН на фоні ДПН переважна інтенсивність турно-амплітудної «хмари» локалізувалася в 1 полі графіка; у пацієнтів з ДПН – зміщувалася в сторону більшої амплітуди і меншої частоти (в межах 4, 7, 10 полів графіка).
5. Виявлено негативний вплив СНН на якість сну в хворих з ДПН (медіана шкали сонливості Ерворта становила 7 [4,5; 8] балів, що відповідало помірній сонливості та вірогідно відрізнялося від таких показників практично здорових осіб ($p < 0,05$), медіана денної сонливості шкали СНН-6 відповідала 5 [3; 7] балам, задоволення сном 6 [4; 8] балам, що вірогідно відрізнялося від норми ($p < 0,05$), медіана опитувальника якості життя при СНН становила 40 [25; 47] балів, що вірогідно відрізнялося від задовільної якості життя ($p < 0,05$)).
6. Виявлено позитивний вплив монотерапії праміпексолом на рухові прояви СНН у хворих з ДПН, доведений результатами актиграфії та ІТ: спостерігалось зниження І ПРКС на 56,5% ($p < 0,05$), ІР – на 41,9% ($p < 0,05$), ІРП 30 – на 38,5% ($p < 0,05$), ІРО 30 – на 40,0% ($p < 0,05$), СІР – на 45,2% ($p < 0,05$). Відмічено позитивний вплив праміпексолу на якість сну за шкалою сонливості Ерворта

($p < 0,05$), але показник після лікування відповідав помірній сонливості, що негативно відображалось на якості життя пацієнтів за даними опитувальника якості життя при СНН ($p > 0,05$).

7. Найефективнішим щодо зменшення рухових проявів у хворих з СНН на фоні ДПН виявилось поєднане застосування праміпексолу та зопіклону у порівнянні з монотерапією праміпексолом (медіана І ПРКС знизилася на 73,9% ($p < 0,05$) проти 56,5% ($p < 0,05$) відповідно, ІР – на 73,2% ($p < 0,05$) проти 41,9% ($p < 0,05$), ІРП 30 – на 66,7% ($p < 0,05$) проти 38,5% ($p < 0,05$), ІРО 30 – на 71,9% ($p < 0,05$) проти 40,0% ($p < 0,05$), СІР – на 76,2% ($p < 0,05$) проти 45,2% ($p < 0,05$) відповідно).
8. Використання праміпексолу у комбінації із зопіклоном у хворих з СНН на фоні ДПН дало можливість зменшувати не лише рухові прояви захворювання, за даними клініко-електрофізіологічного дослідження, а й покращувати якість сну (зниження медіани шкали Ерворта з 7 [5; 9] до 2 [2; 4] балів ($p < 0,05$)), цим самим позитивно впливаючи на якість життя хворих (медіана опитувальника якості життя при СНН збільшилася із 37 [24; 44] балів до 61 [54; 66] бала ($p < 0,05$)).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У хворих з неприємними відчуттями в нижніх кінцівках, що призводять до надмірної рухливості в них та порушення сну для диференційної діагностики СНН на фоні ДПН рекомендовано використовувати турно-амплітудний аналіз інтерференційної ЕМГ за локалізацією точок турно-амплітудної «хмари»: при локалізації «хмари» в 1 полі графіка діагностується СНН на фоні ДПН; при зміщенні «хмари» в сторону більшої амплітуди і меншої частоти (в межах 4, 7, 10 полів графіка) – ДПН без проявів СНН.
2. З метою об'єктивізації ефективності лікування СНН у хворих з ДПН доцільно використовувати електрофізіологічні методи дослідження, такі як ІТ та актиграфія, що оцінюють денні та нічні рухові прояви захворювання.
3. Для оцінки впливу хвороби на сон, соціальну активність, якість життя всім хворим з СНН на фоні ДПН слід проводити опитування за шкалою СНН-6, опитувальником якості життя при СНН та шкалою сонливості Ерворта.
4. Призначення комбінації праміпексолу в дозі 0,125 мг за 2-3 години до сну з подальшою титрацією на 0,125 мг кожні 5 днів з досягненням максимальної дози – 0,75 мг впродовж 30 днів та зопіклону в дозі 7,5 мг перед сном упродовж 30 днів хворим з СНН на фоні ДПН сприяє зменшенню рухового неспокою в нижніх кінцівках та покращенню сну, а тим самим і якості життя хворих.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Ткачук НП. Особливості синдрому неспокійних ніг у хворих з діабетичною поліневропатією. Міжнародний неврологічний журнал. 2014;6(68):52-6.
2. Ткачук НП, Гриб ВА. Актиграфія для оцінки ефективності терапії у хворих із синдромом неспокійних ніг на тлі діабетичної поліневропатії. Український

неврологічний журнал 2018;3(4):46-51. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, статистичну обробку результатів, оформлення статті до друку).*

3. Ткачук НП, Гриб ВА. Імобілізаційний тест як оцінка ефективності лікування хворих з синдромом неспокійних ніг на ґрунті діабетичної поліневропатії. Прикарпатський вісник НТШ. Пульс. 2017;7(43):20-4. *(Здобувачем особисто складено план статті, проведено інформаційний пошук і поточний аналіз наукової літератури з проблеми, здійснено клінічне обстеження хворих, статистичний аналіз отриманих результатів).*

4. Ткачук НП, Гриб ВА. Комбіноване лікування хворих з синдромом неспокійних ніг на фоні діабетичної поліневропатії. Міжнародний неврологічний журнал. 2015;3(73):183-7. *(Здобувачем проведено клінічне обстеження хворих, оформлення статті до друку).*

5. Ткачук НП, Гриб ВА. Поширеність синдрому неспокійних ніг у популяції хворих на цукровий діабет 2 типу, ускладнений поліневропатією. Галицький лікарський вісник. 2013;3:92-4. *(Здобувачем обґрунтовано проблему, зібрано клінічний матеріал, узагальнено отримані результати, проведено статистичну обробку результатів).*

6. Tkachuk NP. Turns-amplitude analysis of interferential electromyography as a diagnostic method for restless leg syndrome in patients with diabetic polyneuropathy. The Pharma Innovation Journal 2018; 7(4): 680-3.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

7. Ткачук НП, Гриб ВА, Максимчук ЛТ. Імобілізаційний тест та періодичні рухи кінцівками в діагностиці синдрому неспокійних ніг при цукровому діабеті 2 типу. Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю. Медицина ХХІ століття. Харків; 2012, с. 95. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення тез до друку).*

8. Ткачук НП, Гриб ВА, Максимчук ЛТ. Особливості лікування хворих з синдромом неспокійних ніг на фоні діабетичної поліневропатії. Збірник тез науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної неврології». Івано-Франківськ; 13-14 березня 2014; с. 68-9. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення тез до друку).*

9. Ткачук НП, Гриб ВА, Максимчук ЛТ, Дорошенко ОО. Оцінка рівня якості життя у хворих з синдромом неспокійних ніг на фоні діабетичної поліневропатії. Збірник тез науково практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної неврології». Івано-Франківськ 2013; 58-9. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення тез до друку).*

10. Ткачук НП, Гриб ВА, Ткачук ЮЛ. Імобілізаційний тест в діагностиці синдрому неспокійних ніг у хворих з діабетичною поліневропатією. Матеріали ІІІ науково-практичної конференції «Інновації в нейрохірургії». 19 квітня 2016; с. 22. *(Здобувачем проведено аналіз матеріалу та оформлення тез до друку).*

11. Ткачук НП, Кліщ ТВ. Турно-амплітудний аналіз інтерференційної ЕНМГ, як спосіб диференціальної діагностики патологічної аферентації в нижніх кінцівках у хворих з синдромом неспокійних ніг. Матеріали науково-

практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної неврології». Івано-Франківськ 2018; Журнал неврології ім. Б.М. Маньковського 2018; 6(1) додаток 1:31. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення тез до друку).*

12. Ткачук НП, Кліщ ТВ, Сорохман АВ. Розлади сну у хворих з синдромом неспокійних ніг, особливості лікування. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної неврології». Івано-Франківськ 2016; Міжнародний неврологічний журнал. 2016;3(81):162-3. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення тез до друку).*

13. Ткачук НП, Ткачук ЮЛ. Особливості діагностики синдрому неспокійних ніг у хворих з діабетичною поліневропатією. Матеріали II міжнародної науково-практичної конференції «Терапевтичні читання: сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів». 6-7 жовтня 2016; с. 240. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення тез до друку).*

14. Nasonova TA, Tkachuk NP, Gryb VA. Characteristics of the restless leg syndrome in patients with diabetic polyneuropathy. Materials of 11-th World Congress on Controversies in Neurology. Neurologia. 2017;26(2):99-100. *(Здобувачем проведено клінічні обстеження хворих, їх аналіз, оформлення тез до друку).*

15. Tkachuk NP, Gryb VA. Immobilization test as an assessment of the treatment effectiveness in patients with restless legs syndrome on the basis of diabetic polyneuropathy. Materials of 12-th World Congress on Controversies in Neurology. Polski Przegląd Neurologiczny. 2018;14:156-7. *(Здобувачем проведено клінічні обстеження хворих, їх аналіз, оформлення тез до друку).*

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

16. Ткачук НП, Гриб ВА, винахідники; ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» - патентовласник. Спосіб оцінки рухової активності у хворих з синдромом неспокійних ніг на фоні діабетичної поліневропатії. Патент №134136. 10.05.2019. *(Здобувачем проведено пошук матеріалу, розробку експерименту та оформлення патенту).*

17. Ткачук НП, Гриб ВА, винахідники, патентовласники. Спосіб діагностики ступеня важкості синдрому неспокійних ніг у хворих з діабетичною поліневропатією. Патент України №108040. 24.06.2016. *(Здобувач брала участь у патентному пошуку, проведенні експериментальних досліджень, узагальненні результатів та оформленні патенту).*

АНОТАЦІЯ

Ткачук Н.П. Клініко-патогенетичні особливості синдрому неспокійних ніг у хворих з діабетичною поліневропатією, лікувальна тактика. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 «Нервові хвороби». – ДВНЗ «Ужгородський національний університет». – Ужгород, 2019.

Дисертація присвячена удосконаленню діагностичних критеріїв та підвищенню ефективності лікування синдрому неспокійних ніг у хворих з діабетичною поліневропатією на підставі вивчення особливостей клінічних та електрофізіологічних показників.

Виявлено клінічну схожість діабетичної поліневропатії і синдрому неспокійних ніг та розроблено клінічні критерії диференційної діагностики патологій: рухи кінцівками уві сні, часті нічні пробудження, необхідність у ходьбі вночі та сонливість вдень переважали у пацієнтів із синдромом неспокійних ніг на фоні діабетичної поліневропатії. Розроблено методику диференційної діагностики синдрому неспокійних ніг та діабетичної поліневропатії за допомогою турно-амплітудного аналізу інтерференційної електронейроміографії.

Поєднане застосування праміпексолу та зопіклону у хворих з синдромом неспокійних ніг на фоні діабетичної поліневропатії призводило до помітного покращення клінічного перебігу захворювання, а саме: зменшувало рухові прояви синдрому неспокійних ніг та покращувало сон хворих, що позитивно впливало на якість їх життя.

Ключові слова: синдром неспокійних ніг, цукровий діабет, діабетична поліневропатія, праміпексол, зопіклон.

АННОТАЦИЯ

Ткачук Н.П. Клинико-патогенетические особенности синдрома беспокойных ног у больных с диабетической полиневропатией, лечебная тактика. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.15 «Нервные болезни». – ГВУЗ «Ужгородский национальный университет». – Ужгород, 2019.

Диссертация посвящена совершенствованию диагностических критериев и повышению эффективности лечения синдрома беспокойных ног у больных с диабетической полиневропатией на основании изучения особенностей клинических и электрофизиологических показателей.

Выявлено клиническое сходство диабетической полиневропатии и синдрома беспокойных ног и разработаны клинические критерии дифференциальной диагностики патологий: движения конечностями во сне, частые ночные пробуждения, необходимость в ходьбе ночью, сонливость днем преобладали у пациентов с синдромом беспокойных ног на фоне диабетической полиневропатии. Разработана методика дифференциальной диагностики синдрома беспокойных ног и диабетической полиневропатии с помощью турно-амплитудного анализа интерференционной електронейромиографии.

Сочетанное применение прамипексола и зопиклона у больных с синдромом беспокойных ног на фоне диабетической полиневропатии приводило к заметному улучшению клинического течения заболевания, а именно: уменьшало двигательные проявления синдрома беспокойных ног и улучшало сон больных, положительно влияя на качество их жизни.

Ключевые слова: синдром беспокойных ног, сахарный диабет, диабетическая полиневропатия, прамипексол, зопиклон.

SUMMARY

Tkachuk N.P. Clinical and pathogenetic features of restless legs syndrome in patients with diabetic polyneuropathy and their management. – Qualifying scientific work as a manuscript.

A thesis for a Candidate of Medical Sciences degree (Ph.D in Medicine) by specialty 14.01.15 «Nervous diseases». – Uzhgorod National University. – Uzhgorod, 2019.

The thesis research is concerned with the study of pathogenetic and clinical features of restless legs syndrome (RLS) in patients with diabetic polyneuropathy (DPN) on the basis of integrated clinical-and-neurologic and electrophysiological examination and their treatment by the use of combination therapy with pramipexole and zopiclone.

The research work is based on the results of clinical survey of 378 patients with diabetes mellitus (DM) type 1 and 2, 211 of which were presented with pain syndrome, numbness, discomfort in legs, which intensified at rest and relieved with movement. All the patients were diagnosed with DPN. Due to the failure of routine treatment that involved normalization of glycemia and dyslipidemia, α -lipoic acid, benfotiamine and gabapentin, RLS was suspected in 92 patients; then the diagnosis of RLS was confirmed with the use of main diagnostic criteria (IRLSSG, 2003).

Having compared the complaints of patients with RLS and those of RLS affected by DPN, it became possible to reveal some common complaints, like: sense of discomfort, limb pain, occurrence or intensification of symptoms in long-time sitting, excessive mobility ($p>0,05$); the predominance of limb movements during sleep, need for walking at night, nocturnal awakening, sleepiness during the day, in patients with RLS made it possible to differentiate these pathologies ($p<0,05$).

The results of investigation of RLS patients affected by DPN, using RLS-6 scale, confirm that monotherapy with pramipexole is effective and helps to relieve the motor disease manifestations, that is proved by the decrease in median indices of symptom severity prior to bedtime ($p<0,05$), during sleep ($p<0,05$), during the day at rest ($p<0,05$) and in the dynamics of treatment. However, there was no positive effect of treatment with pramipexole on sleep satisfaction indices ($p>0,05$) and daytime sleepiness ($p>0,05$) according to this scale. Monotherapy with zopiclone showed no significant decrease of median indices of symptom severity prior to bedtime ($p>0,05$), during sleep ($p>0,05$), during the day at rest ($p>0,05$) and in the dynamics of treatment, though the tendency for the increase of median indices of sleep satisfaction was observed in this group of patients ($p<0,05$).

The evaluation of the dynamics of life quality indices showed the increase by 10% ($p<0,05$) in median indices in patients treated with pramipexole, though this index did not meet the satisfactory quality of life. No positive influence on the indices of life quality scale was observed in patients treated with zopiclone ($p>0,05$).

Despite the decrease of median index of sleepiness by 14.3% ($p<0,05$) – moderate sleepiness (as evaluated by the Epworth Sleepiness Scale), patients treated

with pramipexole still complained of difficulty falling asleep, nocturnal awakening, which led to daytime sleepiness. The daytime sleepiness index hasn't considerably changed ($p > 0,05$) in patients treated with zopiclone (as evaluated by the Epworth Sleepiness Scale).

The study of IT indices dynamics showed positive effect of pramipexole use on the daytime manifestation of disease symptoms, that may be confirmed by the decrease in median movement indices ($p < 0,05$), MIF30 ($p < 0,05$), MIL30 ($p < 0,05$), increase in MIM ($p < 0,05$). No probable difference in IT indices was revealed in patients treated with zopiclone ($p > 0,05$).

The obtained data using actigraphic assessment correlated with the IT results. The study has also confirmed the effectiveness of pramipexole use in reducing the number of periodic limb movements in sleep (PLMS) ($p < 0,05$) and PLMS index ($p < 0,05$) in RLS patients affected by DPN.

Consequently, the combined treatment with pramipexole and zopiclone in patients with RLS affected by DPN showed marked improvement in the clinical course of the disease, and particularly had positive influence on the motor manifestations of RLS, reducing the number of PLM and PLMS thus improving the patients' quality of sleep, which had positive effect on their life quality.

Key words: restless legs syndrome, diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, immobilization test, actigraphy, pramipexole, zopiclone.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АДР – агоністи дофамінових рецепторів

ДПН – діабетична поліневропатія

ЕЕГ – електроенцефалографія

ЕКГ – електрокардіографія

ЕНМГ – електронейроміографія

ЕОГ – електроокулографія

I ПРКС – індекс періодичних рухів кінцівками під час сну

IP – індекс рухів

IPO 30 – індекс рухів протягом останніх 30 хвилин обстеження

IPP 30 – індекс рухів протягом перших 30 хвилин обстеження

IT – іммобілізаційний тест

MPT – магнітно-резонансна томографія

ПЗО – практично здорові особи

ПНП – поліневропатія

ПРК – періодичні рухи кінцівками

ПРКС – періодичні рухи кінцівками під час сну

SIP – середній інтервал між рухами

СНН – синдром неспокійних ніг

ЦД – цукровий діабет

Підписано до друку 18.12.2019 р. Формат 60х84/16.
Папір офсетний. Друк офсетний. Ум. друк. арк. 0,9.
Тираж 100 прим. Замовлення № 10.

Віддруковано в друкарні КП фірми «ЛІК».
м. Івано-Франківськ, вул. Василянок, 48. Тел. (03422) 54-80-27.

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до державного
реєстру видавців, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції
ІФ №16 від 06.09.2001 р.