

## **ВІДГУК**

Офіційного опонента доктора медичних наук, професора Булеци Богдана Антоновича на дисертаційну роботу Ткачук Наталії Павлівни на тему:  
«Клініко-патогенетичні особливості синдрому неспокійних ніг у хворих з діабетичною поліневропатією, лікувальна тактика»

Подання на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби в спеціалізовану вчену раду К 61.051.09 Ужгородського національного університету

### **1. Актуальність теми дисертації, її зв'язок з державними та галузевими програмами.**

Аналізуючи свою практичну діяльність (60 років у неврології) можу впевнено сказати, що синдром неспокійних ніг (СНН) є найпоширенішим руховим розладом. Однак, він і надалі залишається синдромом про який маловідомо лікарям і пацієнтам. Поки що патофізіологія цього синдрому, лікування ще недостатньо вивчені.

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» та 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 01154007142). Автор є співвиконавцем зазначених науково-дослідних робіт.

### **2. Ступінь обґрунтованості наукових положень, досліджень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Дисертація виконана на достатньому клінічному матеріалі. Обстежено 378 хворих з цукровим діабетом 1-2 типів, які перебували на стаціонарному лікуванні у ендокринологічному відділенні Івано-Франківської обласної

клінічної лікарні, неврологічному та хірургічному відділенні міської клінічної лікарні №1 м. Івано-Франківська з 2013 по 2018 роки.

Проведені обстеження: **загально-клінічне обстеження** (клініко-електрофізіологічні критерії діабетичної поліневропатії, Міжнародна шкала з визначення ступеня важкості синдрому неспокійних ніг); **нейропсихологічне дослідження** з використанням опитувальників та шкал (діагностичні шкали з вивчення впливу хвороби на сон, соціальну активність, якість життя – шкала синдрому неспокійних ніг-6, шкала сонливості EPWORTH, опитувальник якості життя); **електрофізіологічні дослідження** (імобілізаційний тест, 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».

Таким чином, наукові положення, висновки, практичні рекомендації, що сформульовані автором в дисертаційній роботі належним чином обґрунтовані як правильні по методології досліджень та і достатні за обсягом кількості хворих.

### **3. Ступінь новизни наукових положень, висновків, рекомендацій, сформульованих у дисертації, повнота їх викладу в наукових працях.**

Наукова новизна дисертації полягає в тому, що в роботі вперше уточнено поширеність СНН у хворих з цукровим діабетом (ЦД) та діабетичною поліневропатією (ДПН), встановлено, що при ЦД 2 типу СНН зустрічається частіше в порівнянні з хворими з ЦД 1 типу (23,5% проти 0,79% випадків відповідно). Вперше, базуючись на результатах клінічного та інструментального обстеження хворих, здійснено комплексну оцінку та аналіз характеристик стану пацієнтів, науково обґрунтовано застосування праміпексолу та зопіклону у терапії пацієнтів.

Вперше розроблені клінічні критерії диференційної діагностики у хворих з ЦД та ДПН.

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

Вперше доказано, що ефект у хворих з СНН може бути при комбінації праміпексолу та зопіклону.

Наукові дослідження та висновки дисертаційної роботи опубліковані у 17 наукових працях. Є 6 статей у фахових виданнях, рекомендованих ДАК України (1 у провідному закордонному виданні), 9 тез доповідей на науково-практичних конференціях, 2 патенти України на корисну модель.

#### **4. Важливість результатів дослідження для науки і практики, шляхи їх використання.**

Теоретичне значення дисертаційної роботи Ткачук Н. П. полягає в уточненні дії праміпексолу та зопіклону хворим з СНН. Запропонована методика діагностики СНН.

Автор підкреслює про необхідність подальшого вивчення патогенезу та лікування СНН у хворих з ДПН.

Основні положення дисертації доповідались та обговорювались на науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Медицина ХХІ століття» (Харків, 2012 р.), «Сучасні аспекти клінічної неврології» (м. Івано-Франківськ, 2013, 2014 рр.), 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.), міжнародних конференціях у Польщі та Греції.

Результати дисертаційної роботи впроваджені в лікувальний та діагностичний процес ендокринологічного відділення Івано-Франківської



обласної клінічної лікарні, неврологічного відділення міської клінічної лікарні №1 м. Івано-Франківська, використовуються в педагогічному процесі кафедр неврології та нейрохірургії Івано-Франківського національного медичного університету, Тернопільського державного медичного університету, Львівського національного медичного університету. Дисертація є самостійним науковим дослідженням автора.

## **5. Характеристика дисертаційної роботи.**

Дисертаційна робота оформлена до вимог наказу МОН України №40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертації». Дисертаційна робота викладена державною мовою на 169 сторінках друкованого тексту (із них 110 сторінок основного тексту), складається із вступу, огляду літератури, матеріалу і методів дослідження, розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що містять 236 джерел інформації, з них 38 викладено кирилицею та 198 латиною. Роботу ілюстровано 30 таблицями, 30 рисунками.

Вступ повно і чітко доводить актуальність теми дисертаційної роботи. Автор логічно окреслює межу між відомими даними та ще не освітленими питаннями, обґрунтовує мету дослідження, що відповідає рівню кандидатської дисертації, а також ставить конкретні завдання, що необхідні для вирішення поставленої мети дослідження.

У вступі методично вірно означені об'єкт, предмет дослідження, правильно вибрані методики дослідження для досягнення мети дисертаційної роботи. Конкретно визначено практичне значення і наукова новизна роботи, а також надані відомості щодо апробації та впровадження результатів дослідження в лікувальну практику. Особистий внесок дисертанта визначальний.

У розділі 1 «Огляд літератури» здобувач глибоко і всебічно оцінила основні етапи наукових досліджень щодо теми дисертації, проаналізувала

достатню кількість наукових робіт з предмету дослідження, узагальнила і висвітлила основні наукові напрямки, що потребують подальшого вивчення.

Огляд літератури добре сприймається, підкреслює широку обізнаність здобувача з теми дисертаційної роботи, підкреслює її ерудицію.

Здобувач опрацювала велику кількість літератури вітчизняних та іноземних авторів, що допомогло їй глибоко проаналізувати стан обраної теми.

Другий розділ «Матеріали і методи обстеження» здобувач починає із загальної характеристики хворих, де відзначає, що проведено опитування 378 хворих з ЦД 1 і 2 типів. Контрольна група – 25 практично здорових осіб. Вік хворих становив 29-65 років. Перераховуються основні симптоми СНН. У підрозділі «Методи обстеження» вказується, що проводилось клініко-неврологічне обстеження із застосуванням електронейроміографії, діагностичні шкали СНН, опитувальник якості життя, шкали сонливості Epworth, реєстрація ЕМГ, проведено турно-амплітудний аналіз інтерференційної поверхневої ЕМГ, який заснований на співвідношенні кількості поворотів (турнів) інтерференції ЕМГ до середньої амплітуди інтерференційної кривої. Проведена актиграфія за допомогою гомілкового акселерометра eZ430-Chronos. Монітор приладу містить п'єзоелектричний датчик для запису фізичного руху. Статистичну обробку отриманих результатів проведено з використанням пакету статистичного аналізу даних Statistica 6.0 MS Excel 2010.

При лікуванні хворих з ДПН 211 пацієнтів отримали стандартне лікування згідно наказів охорони здоров'я від 21.12.2012 р. №1118 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу» та №1021 від 29.12.2014 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, екстренної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги хворим на цукровий діабет 1 типу».

Виділені 3 групи лікування хворих з СНН на фоні діабетичної поліневропатії:

I група (31 хворий) отримали праміпексол;

II група (31 хворий) отримали зопіклон;

III група (30 хворих) отримали праміпексол і зопіклон.

В розділі 3 «Особливості клінічного перебігу синдрому неспокійних ніг у хворих з діабетичною поліневропатією» автор вказує, що обстежено 211 хворих на ЦД 1-2 типів, ускладнений ДПН.

Вираженість клінічних симптомів залежить від стадії ДПН.

Так у хворих першої стадії було значно менше симптомів, ніж у хворих третьої стадії.

Так, якщо хворі з першою стадією відчували тільки дискомфорт у кінцівках, то при 2-3 стадії відмічали поколювання, свербіж, витягування, скручування, затерпання ніг.

Як показали результати досліджень автора є багато спільних симптомів у хворих з СНН і ДПН.

Встановлено, що СНН і ДПН поєднують такі симптоми: парестезії нижніх кінцівок, біль в ногах. Автор дає диференціально-діагностичні критерії скарг при СНН і ДПН.

Такі скарги, як часті нічні пробудження, недостатній сон, надмірна рухова активність, судоми литкових м'язів, рухи кінцівок уві сні, необхідність у ходьбі вночі, поява скарг при тривалому сидінні, сонливість вдень – типові симптоми СНН і дуже рідко бувають при ДПН.

Автор приводить міжнародну шкалу різних ступенів важкості СНН.

Так у хворих з легким ступенем домінують скарги на неприємні відчуття у нижніх кінцівках, надмірну рухову активність та утруднене засинання.

У хворих з помірним ступенем СНН з'являються рухи кінцівками уві сні, часті нічні пробудження через надмірні рухи, виникає необхідність у ходьбі вночі через дискомфорт в ногах, має місце денна сонливість.



Хворих з важким та дуже важким ступенями СНН турбували вищеописані скарги, однак симптоми починали з'являтися і в денний час, і навіть зранку. Тривалість захворювання у цих хворих була значно довшою (до 10 років), ніж у хворих з легким та помірним ступенями СНН. У цих хворих появлялась тривожність, вони не змогли розслабитися і відпочивати.

Таким чином, для СНН є симптоми не характерні для ДПН, а саме: рухи кінцівок уві сні, необхідність у ходьбі вночі, часті нічні пробудження та денна сонливість.

При опитуванні хворих з СНН на фоні ДПН за клінічними шкалами до лікування виявлено статистично вірогідне відхилення від показників норми шкал та залежність вираженості даних діагностичних шкал від ступеня важкості СНН.

Для оцінки впливу хвороби на сон, соціальну активність, якість життя всім хворим з СНН на фоні ДПН рекомендовано проводити опитування за шкалами СНН-6, опитувальником якості життя при СНН, шкалою сонливості Epworth.

У розділі 4 представлені результати електрофізіологічних методів дослідження у хворих з СНН на фоні діабетичної поліневропатії.

Так, результати іммобілізаційного тесту показали, що при визначенні індексу рухів встановлено вірогідну різницю між контрольною групою та хворими з СНН на фоні ДПН за допомогою рангового критерія Манна-Уїтні. При визначенні кількості рухів впродовж 1 години проведення іммобілізаційного тесту виявлено, що у хворих з СНН на фоні ДПН періодичні рухи кінцівок спостерігалися частіше в останні 30 хвилин, на відміну від практично здорових осіб, у яких кількість періодичних рухів кінцівок у перші і останні 30 хвилин тесту були однаковими.

Слід відмітити, що турно-амплітудний аналіз у хворих з СНН на фоні ДПН наближався до показників контрольної групи.

При проведенні актиграфії у хворих з СНН на фоні ДПН та у практично здорових осіб виявлено вірогідну різницю між кількістю

періодичних рухів кінцівок під час сну у досліджуваних груп, а саме медіана періодичних рухів кінцівок під час сну у здорових осіб становила 22, проти 125 у хворих з СНН на фоні ДПН.

Встановлено також, що збільшення кількості періодичних рухів кінцівок під час сну залежить від ступеня важкості СНН.

У розділі 5 «Результати комплексного лікування хворих з СНН на фоні ДПН праміпексолом та зопіклоном» наведені результати лікування праміпексолом та зопіклоном хворих з СНН на фоні ДПН, які були рандомізовані на 3 групи за призначеним лікуванням шляхом використання випадкових чисел.

I група (31 хворий) – призначали праміпексол;

II група (31 хворий) – призначали зопіклон;

III група (30 хворих) – призначали праміпексол і зопіклон.

Середній вік хворих першої групи склав 55 років, другої – 54, третьої – 54 роки.

За статевим розподілом у I групі було 61,3% чоловіків та 38,79% жінок; у II відповідно 59,1% і 41,9%; у III – 60% і 40%.

За ступенем важкості, згідно Міжнародної шкали СНН, розподіл по групах був: перша група – легкий ступінь спостерігався у 3 (9,7%), помірний ступінь у 23 (74,2%), важкий у 5 (16,1%) хворих; друга група – легкий ступінь у 4 (12,9%), помірний у 22 (70,9%), важкий у 4 (12,9%) і дуже важкий у 1 (3,2%) хворого; третя група – легкий ступінь у 3 (10,0%), помірний у 24 (80,0%), важкий у 3 (10,0%) та дуже важкий у 1 (3,3%) хворого.

Оцінюючи показники після проведеної терапії виявлено, що найефективнішим лікування було у хворих третьої групи.

Оцінюючи показники шкали якості життя при СНН на 30-й день після лікування спостерігалось достовірне підвищення індексу шкали у хворих III групи в порівнянні з даними на початку лікування.



При проведенні актиграфії у хворих трьох груп на фоні лікування відмічалось вірогідне зменшення кількості періодичних рухів під час сну у хворих III групи у порівнянні з I і II групами.

Вивчаючи динаміку іммобілізаційного тесту було відмічено, що після 4-х тижневого лікування медіана кількості рухів у I групі зменшилася на 41,9%, а у III – на 73,2%.

При визначенні середнього інтервалу між рухами відмічено вірогідну різницю на фоні лікування у всіх обстежених групах. У хворих I групи медіана інтервалу між рухами збільшилася на 45,2% ( $p < 0,05$ ), у III групі на 76,2% ( $p < 0,05$ ).

У роботі відзначено, що якщо призначити хворим з СНН при ДПН два препарати праміпексол і зопіклон, то на 3-4-й тиждень після їх прийому значно покращується стан хворих: зменшується кількість періодичних рухів під час сну, покращуються показники актиграфії та іммобілізаційного тесту.

У розділі «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» підводяться підсумки отриманих результатів. Пошукач відзначає, що діагностика СНН повинна підтвердитися показниками актиграфії, показниками шкали якості життя, даними іммобілізаційного тесту.

Результати проведеного дослідження показали, що препарати праміпексол і зопіклон позитивно впливають на хворих з СНН. Під впливом запропонованої терапії спостерігали значне зменшення кількості періодичних рухів кінцівками.

Виходячи з цього автор рекомендує застосовувати у хворих з СНН на фоні ДПН ці перепарати.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» дисертантка наводить підсумки виконаної наукової роботи, розставляє логічні акценти по вагомим проблемах, що вивчались, наводить принципові фрагменти аналізу власних досліджень, звертає увагу на практичне значення роботи. Цей розділ дисертації демонструє професійну зрілість, наукову

кваліфікацію здобувача, високий теоретичний рівень і практичне значення дисертаційної роботи Ткачук Н. П.

Висновки дисертації (у кількості 8) повністю обґрунтовані, впливають зі змісту роботи, із поставленої мети та завдань дослідження.

Практичні рекомендації щодо використання результатів дослідження в профілактичній та клінічній практиці завершують викладення дисертації, достовірно обґрунтовані, сформульовані чітко та грамотно.

Таким чином, мета, що поставлена в дисертаційній роботі здобувачем Ткачук Н. П. досягнута. Поставлені завдання вирішені повністю.

Зміст автореферату повністю відображає основні положення дисертації та її результати. Текст автореферату і дисертації ідентичний.

В процесі рецензування дисертаційної роботи Ткачук Н. П. принципових зауважень не виявлено. Мають місце поодинокі помилки при комп'ютерному наборі тексту дисертації, забагато скорочень, але – це право автора.

Наведені зауваження не впливають на позитивну оцінку дисертаційної роботи здобувача, що містить важливі положення як для практичного лікаря, так і для науковця, справляє враження добре обміркованої та ретельно виконаної наукової праці.

В порядку дискусії вважаю за необхідність поставити до дисертантки декілька питань:

1. Чи можна призначати запропоновані вами препарати при СНН не діабетичного генезу?
2. Як на вашу думку, СНН – це синдром чи хвороба?
3. Як ви вважаєте СНН можна повністю вилікувати?

Висновок.

Дисертаційна робота Ткачук Наталії Павлівни на тему «Клініко-патогенетичні особливості синдрому неспокійних ніг у хворих з діабетичною поліневропатією, лікувальна тактика» є актуальною,

завершеною науковою працею, яка пропонує органам охорони здоров'я нову методику лікування СНН. Відомо, що СНН лікується важко.

Актуальність теми дисертаційної роботи, наукова новизна, теоретичне і практичне значення її, високий методичний рівень, обсяг проведених досліджень, достовірність отриманих результатів, обґрунтованість наукових досліджень, висновки та рекомендації дозволяють вважати, що дисертаційна робота Ткачук Наталії Павлівни відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника» затвердженого Постановою №567 Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. із змінами внесеними постановою Кабінету Міністрів України №656 від 19.08.15 р., а саме дисертант як кваліфікований лікар-невролог, науковець заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби.

Офіційний опонент

доктор медичних наук,

професор кафедри неврології,

нейрохірургії та психіатрії

Ужгородського Національного

університету

Булеца Б. А.

