



„\_\_\_\_” \_\_\_\_\_ 20 \_\_\_\_ р.

**ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА**

**доктора медичних наук: професора Московко Сергія Петровича на дисертацію Ткачук Наталії Павлівни «Клініко-патогенетичні особливості синдрому неспокійних ніг у хворих з діабетичною полінейропатією, лікувальна тактика» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби.**

**Актуальність теми та зв'язок з науковими програмами**

Дисертація Ткачук Наталії Павлівни присвячена актуальному питанню діагностики, диференційної діагностики та лікування синдрому неспокійних ніг (СНН), а також патогенетичним аспектам синдрому в умовах його розвитку у пацієнтів специфічної популяції – з цукровим діабетом та полінейропатією. Схожість клінічних проявів СНН та діабетичної полінейропатії, а також недостатня обізнаність лікарів у проблемі СНН призводять до хибної інтерпретації скарг та клінічних проявів і, внаслідок – до перевантаження неефективною та непотрібною терапією, нагромадження негативних емоційних проблем тощо.

Особливо слід відзначити, що дослідження Ткачук Н.П. позначає нетрадиційний погляд на проблему сенсорних та рухових порушень у хворих з цукровим діабетом та проявами полінейропатії, проблему порушень якості життя, зчеплену зі сном – зазвичай питання, що вважаються другорядними на тлі сукупності порушень при цукровому діабеті. Натомість, щоденні прикрі утруднення засинання, порушення якості сну, які супроводжуються негативно забарвленими сенсорними та емоційними відчуттями, ургентними спонуканнями до нецілеспрямованої рухової активності можуть, з точки зору пацієнта, виходити на перший план і сприйматись у якості головного показника хворобливого процесу. Це може суттєво змінювати мотивації у спілкуванні з медичним персоналом, невдоволення поточною терапією та її ефективністю тощо.

Дисертація є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри неврології та нейрохірургії ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» на тему «Клініко-патогенетичні аспекти діагностики та лікування захворювань нервової системи та обміну речовин» (номер державної реєстрації – 0115U007142). Автор є співвиконавцем зазначеного напрямку досліджень.

### **Особистий внесок здобувача**

Авторкою самостійно проведено аналіз наукової літератури, проведено патентно-інформаційний пошук за темою дисертаційного дослідження. Спільно з науковим керівником було визначено та сформульовано мету та завдання дослідження, обґрунтовано методологічні підходи до їх реалізації, визначено необхідний обсяг матеріалу для отримання достовірних результатів при статистичному аналізі. Дисертант особисто розробила дизайн дослідження, провела в повному обсязі клініко-неврологічне обстеження хворих, шкальну оцінку важкості основних синдромів та збирила дані параклінічних обстежень.

Власноруч сформована база даних, проведено статистичний аналіз отриманих результатів, встановлено закономірності впливу окремих факторів на точність діагностики та принципові засади диференційної діагностики СНН при діабетичній полінейропатії. Авторка самостійно сформулювала основні положення роботи, підготувала публікації, написала та оформила всі розділи дисертації та автореферату.

Результати наукових досліджень Ткачук Н.П. відображені у 17 наукових працях: 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 на корисну модель.

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

Дисертаційне дослідження виконано на достатньому за обсягом матеріалі – при скринінговому обстеженні 378 пацієнтів з цукровим діабетом виявлено 211 (55,8%) хворих, у яких мав місце больовий синдром та\або неприємні відчуття в ногах, що виникали переважно у спокої чи переважно ввечері та вночі і могли полегшуватись короткочасно при рухах ногами. Ця група склала основну когорту для дослідження. Діабетична полінейропатія у всіх хворих була підтверджена клінічними методами та за допомогою електронейроміографії (ЕНМГ), згідно існуючих діагностичних критеріїв. Досліджувана група складалась з 125 чоловіків та 86 жінок віком від 29 до 65 років (середній вік 53 [42; 61] роки. Контролем слугувала група з 25 практично здорових осіб без проявів цукрового діабету та СНН. З метою порівняння особливостей СНН було обстежено 15 хворих з ідіопатичним СНН відповідного віку.

Дизайн дослідження включав базове обстеження хворих у стаціонарі, де виконувались всі необхідні процедури діагностики і наступного контрольного візиту: для хворих з діабетичною полінейропатією – через 21 день від початку базової терапії, включаючи і протибольові заходи, а для хворих з ДПН та виявленим СНН (92 пацієнта) – через 30 днів. В подальшому, остання група

була у випадковому порядку рандомізована на три методи лікування СНН: монотерапія праміпексолом або зопіклоном та комбінована терапія обома препаратами.

У якості вимірювального інструменту по відношенню до СНН використовувались стандартні міжнародні опитувальники, які доповнювались опитувальником якості життя та шкалою сонливості Епворта.

Ведучим інструментальним тестом був імобілізаційний нейроміографічний тест з обчисленням відповідних цифрових індексів. Доповнював цю оцінку актиграфічний тест за допомогою гомілкового акселерометра.

Обраний набір тестів та інструментального дослідження слід вважати адекватним та достатнім, з огляду на поставлені мету та завдання дослідження.

Статистичний аналіз проводили з використанням пакету програм Statistica 6.0 та MS Excel 2010. Зважаючи на невеликий розмір окремих груп для аналізу та відмінний від нормального тип розподілу даних, використовувались методи непараметричної статистики. Це доцільний підхід у даних обставинах. Кореляційні зв'язки оцінювались за допомогою коефіцієнта рангової кореляції Спірмана.

Таким чином, наукові положення, висновки, практичні рекомендації, сформульовані авторкою в дисертаційному дослідженні належним чином обґрунтовані, як за методологічними підходами, так і за обсягом проаналізованого матеріалу. Оцінити достовірність отриманих даних можливо і з наведених таблиць з відповідним статистичним аналізом.

**Ступінь новизни наукових положень, висновків, рекомендацій, сформульованих у дисертації, повнота їх викладення у наукових працях.**

Наукова новизна дисертаційного дослідження полягає в тому, що вперше була встановлена та уточнена поширеність СНН у хворих на цукровий діабет та полінейропатію. Встановлено, що при діабеті 2 типу СНН зустрічається очевидно частіше, ніж при діабеті 1 типу (23,5% проти 0,79%).

Вперше розроблені клінічні критерії диференційної діагностики СНН у хворих з ЦД та ДНП, до яких віднесено рухи кінцівками уві сні, необхідність у ходьбі вночі, часті нічні прокидання, денна сонливість – в контексті патерну скарг, що зазвичай відносять до комплексу ДНП.

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

Вперше розроблено методику диференційної діагностики СНН та ДПН за патерном локалізації точок турно-амплітудної «хмари» інтерференційної ЕМГ:

у хворих з СНН і ДПН турно-амплітудна «хмара» з вираженою інтенсивністю розміщувалась в 1 полі графіка, а при відсутності ознак СНН – зміщувалась в сторону більшої амплітуди і меншої частоти (4, 7, 10 поля графіка). Методика підтверджена патентами на корисну модель.

Вперше уточнено вплив лікування СНН праміпексолом на сон хворих. Продemonстровано недостатній вплив такого лікування, що потребувало подальшої медикаментозної корекції, а саме – додаткової комплексної терапії. Вперше продемонстровано ефективність комбінованої терапії праміпексолом та зопіклоном, яка за досягненням результату переважає монотерапію кожним із них.

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

Практичне значення отриманих результатів дослідження полягає в привертанні уваги до проблеми СНН у хворих з ДНП, необхідності диференційної діагностики для вибору оптимальної терапії. Розроблена схема клінічної диференційної діагностики, з виділенням ключових для діагнозу моментів доповнена інструментальною методикою – способом визначення вірогідності діагнозу СНН шляхом аналізу турно-амплітудної «хмари» при інтерференційній електроміографії. Це дає можливість проведення швидкого скринінгу та вчасної діагностики СНН при ДПН (патент № 108040 від 24.06.2016 р.).

За результатами дослідження автор рекомендує використовувати у хворих з СНН при ДПН опитувальники СНН-6, опитувальники якості життя, шкалу сонливості Epworth, які дають уявлення про вплив хвороби на повсякденне життя та суб'єктивну оцінку важкості захворювання.

На підставі проведених досліджень запропоновано спосіб комбінованого лікування праміпексолом та зопіклоном СНН при ДПН, що не тільки зменшує руховий неспокій, але й поглиблює сон пацієнтів, сприяючи кращій якості життя.

Результати дисертаційного дослідження Ткачук Н.П. впроваджені в діагностичний та лікувальний процес ендокринологічного відділення Івано-Франківської обласної клінічної лікарні, неврологічного відділення міської клінічної лікарні № 1 м. Івано-Франківська, використовуються в педагогічному процесі кафедри неврології та нейрохірургії ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», кафедри неврології ДВНЗ «Тернопільській державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського», кафедри невропатології та нейрохірургії ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.

## **Характеристика дисертаційної роботи.**

Дисертація побудована за загальноприйнятим для медичних робіт принципом, складається з вступу, огляду поточної літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних та цитованих джерел, який містить 236 посилань (38 – кирилицею, 198 – латиницею), містить 30 таблиць та 30 рисунків. Дисертація викладена на 169 сторінках друкованого тексту (110 сторінок основного тексту), державною мовою.

ВСТУП, відповідно до вимог щодо оформлення дисертаційних робіт, містить інформацію, що обґрунтовує актуальність дослідження і обраний напрямок відповідно до існуючих не вирішених питань у проблемі. Представлено предмет та об'єкт дослідження, подано інформацію про наукову новизну та практичне значення, інформацію про апробацію результатів та структуру роботи.

**Метою роботи** є удосконалення діагностичних критеріїв та підвищення ефективності лікування синдрому неспокійних ніг у хворих з діабетичною полінейропатією на підставі вивчення особливостей клінічних та електрофізіологічних показників. **Завдання** дослідження (5) відповідають меті та розкривають її та методологічні підходи у досягненні.

Методи дослідження: загально клінічне, клініко-неврологічне обстеження хворих з використанням клініко-електрофізіологічних критеріїв ДПН та СНН, діагностичні шкали для визначення впливу СНН на якість життя, оцінка стану сну. Електрофізіологічні методи включали ЕНМГ, імобілізаційний тест та актиграфію; лабораторне дослідження включало показники вуглеводного обміну. Статистичний аналіз проводився з використанням пакету програм для персонального комп'ютера «Statistica 6,0».

**Розділ 1** (огляд літератури) викладений на 21 сторінці. В ньому авторка коротко і чітко описує історію та сучасні уявлення про феномен неспокійних ніг, його поділ на ідіопатичну та вторинну, симптоматичну форми. Демонструються поточні, доволі притирічні дані про епідеміологію синдрому, що зумовлено значною різницею у методологічних підходах, різницею у структурі популяцій та семантичними проблемами. Коротко описуються погляди на патофізіологію процесу, стосовно якої немає консенсусної думки на теперішній час.

Авторка чітко і зрозуміло описує клінічну картину СНН та його перебіг, наводить міжнародні критерії діагнозу та визначення важкості розладу. Далі авторка логічно переходить до взаємозв'язку СНН та ураження периферичних нервів при цукровому діабеті, звертаючи особливу увагу на дані відносно

диференційної діагностики СНН та ДПН, що часто мають близький патерн скарг, проявів, добового малюнку тощо.

В підрозділі, присвяченому електрофізіологічним методам обстеження при СНН аналізуються можливості полісомнографії, електронейроміографії в поєднанні з імобілізаційним тестом, актиграфії. Порівняння доводять ефективність простих та доступних тестів для отримання необхідних діагностичних даних.

Підрозділ 1.4 присвячений аналізу поточної літератури з питань лікування СНН – переваги та недоліки терапії препаратами леводопи та прямими агоністами дофамінових рецепторів. Приділяється увага і засобам «другої лінії» - опіатам, снодійним, габапентину та прегабаліну, іншим. Робиться висновок про недостатню дієвість монотерапії і вірогідність застосування комбінованого підходу з використанням позитивних властивостей препаратів різних фармакологічних груп.

В цілому, розділ виглядає логічним та послідовним, розглянуті у ньому питання висвітлюють мету та завдання дослідження, літературні дані піддаються критичному осмисленню, що демонструє глибоку та різнопланову обізнаність авторки у проблемі, що вивчається.

**У Розділі 2** (матеріали і методи дослідження хворих) дається попередня клініко-демографічна характеристика контингенту хворих, описується дизайн відбору когорти для дослідження (211 з 378 опитаних на предмет сенсомоторних порушень на тлі цукрового діабету). У розділі методів дослідження наводяться повні тексти специфічних для СНН шкал. Зрозуміло описана методологія імобілізаційного тесту, турно-амплітудного аналізу ЕМГ, методика актиграфічного дослідження. Наприкінці авторка наводить дизайн випадкового розподілу хворих з СНН на три групи лікування для порівняння ефективності монотерапії праміпексолом, зопіклоном та комбінованої терапії обома засобами. Декларуються методи статистичного аналізу результатів, що будуть отримані в дослідженні.

Методологічний підхід, використаний в дисертаційному дослідженні слід вважати адекватним поставленим меті та завданням, є сучасним та таким, що спроможний відповісти на поставлені пошукачкою питання.

**Розділ 3** (особливості клінічного перебігу СНН у хворих з ДПН) присвячений як характеристиці клінічного перебігу діабетичної полінейропатії, так і відмінностям, що характеризують хворих з СНН. Спочатку надається детальна характеристика суб'єктивних симптомів та об'єктивних ознак в загальній групі ДПН. Вже на цьому етапі авторка підкреслює дисонанс окремих симптомів у часі їх появи впродовж анамнезу діабету, специфічні акценти окремих з них. В таблиці 3.3 зводяться та порівнюються дані про основні

скарги в трьох групах хворих (119 – ДПН, 92 – з виявленим СНН на тлі ДПН і 15 – з ідіопатичним СНН без діабету). Згідно даних, наведених у таблиці 3.4 симптоматика, характерна для СНН відрізняється в залежності від ступеня важкості синдрому. Важлива знайдена сильна залежність проявів рухів кінцівками уві сні ( $r = 0,63$ ) від віку хворих, а також сильний зв'язок між рухами в кінцівках та рівнем глікозильованого гемоглобіну ( $r = 0,74$ ). Це дуже важливий фактор патогенетичного гатунку для розуміння механізмів формування СНН при цукровому діабеті.

Результати оцінок за шкалою СНН-6 демонструють пряму залежність задоволеності сном (точніше – незадоволеності) від важкості оцінок СНН. Паралельно, це підтверджується даними оцінки шкал якості життя та шкали сонливості Epworth. Ця теза підкреслює важливість дослідження якості сну в загальній структурі оцінок при синдромі СНН і обґрунтовує вибір терапевтичної мішені поряд з іншими проявами синдрому.

**У Розділі 4** наводяться результати електрофізіологічних досліджень у хворих з СНН та ДПН. По-перше, імобілізаційний тест чітко відрізняє здорових людей та хворих на СНН (таблиця 4.1), що робить його практично важливим для швидкої діагностики. Це стосується перших 30 хвилин дослідження і останніх 30 хвилин, практично в рівній мірі. Середній інтервал між рухами теж достовірно відрізняється. Демонстративними є і результати турно-амплітудного аналізу ЕМГ (таблиця 4.2 та рисунок 4.5). Авторка наводить показові приклади такого аналізу в конкретних випадках.

При дослідженні за допомогою актиграфії відмічена різниця показників здорових людей та хворих на СНН, причому з наростанням важкості синдрому відмінності теж зростають. Однак слід зауважити складну оцінку даних згідно таблиці 4.4., а таблиця 4.3 взагалі виглядає незавершеною за сенсом та архітектурою.

**Розділ 5** описує результати лікування хворих з СНН та ДПН. Ретельно описаний випадковий поділ пацієнтів на групи і слід позитивно відмітити практично однакову структуру в групах за статтю, віком, структурою важкості розладів.

Зведені дані про оцінку ефективності лікування в трьох групах (таблиця 5.2) демонструють як ефективність монотерапії праміпексолом та зопіклоном (кожна – в своєму аспекті дії), так і сумарну по основних показниках ефективність комбінованої терапії. Загалом, при комбінованій терапії досягається краща якість життя та задоволення пацієнтів результатом на кінець періоду випробування (30 днів). Залишається питання про довгострокові ефекти та доцільність та безпечність комбінованої терапії на тривалу перспективу (зважаючи на симптоматичний характер втручання). Результати достовірного покращення підтверджені авторкою незалежно за даними різних шкал, а також

при об'єктивній актиграфії. При застосуванні зопіклоу дані актиграфії не змінювались.

Так саме показали позитивну динаміку і результати імобілізаційного тесту (на користь групи комбінованого лікування). Цікаво, що турно-амплітудний аналіз після лікування продемонстрував однакові тенденції в групах праміпексолу та комбінованого лікування і відсутність впливу лікування зопіклоном.

**В заключному розділі** (аналіз та узагальнення результатів дослідження) авторка послідовно викладає основні досягнення і дискутує на тему діагностики та диференційної діагностики СНН у хворих з ДПН. Коротко підсумовуються отримані клініко-демографічні дані і робиться підсумок про найважливіші ознаки, за якими можливо виявляти СНН при ДПН та позначаються симптоми, що практично однаково зустрічаються при обох патологіях (зокрема – надмірна рухова активність). Цікавою для подальших досліджень є думка авторки про діагностичну цінність відсутності ефекту від габапентину на сукупність сенсорних скарг при ДПН, що повинно наштовхнути на пошук за критеріями СНН.

В дискусійному стилі описуються результати лікування і зміни показників електрофізіологічних методів обстеження паралельно з даними шкальних оцінок. Авторка доходить висновку про найбільшу ефективність комбінованої терапії порівняно з монотерапією праміпексолом та зопіклоном.

Розділ демонструє глибоке розуміння проблеми, володіння матеріалом, вміння до послідовного та переконливого викладення матеріалів дослідження.

Висновки (8 при 5 завданнях) є достатньо обґрунтованими, конкретними, містять необхідне цифрове наповнення і відповідають поставленим меті та завданням дослідження.

Список літератури оформлений згідно діючим вимогам ДАК. Переважну більшість складають джерела останніх 5 – 8 років.

Зміст автореферату повністю відбиває основні положення, викладені в тексті дисертації. Принципових зауважень до дисертаційної роботи немає.

Але, в сенсі наукової дискусії, бажано почути відповіді авторки дисертації на наступні питання:

1. Чи вважаєте Ви всі випадки діагностованого СНН у хворих з ДПН ідіопатичними чи вторинними, пов'язаними з цукровим діабетом та його метаболічними наслідками (зважаючи на чітку залежність важкості рухових порушень від глікозильованого гемоглобіну, принаймні)?
2. Що Ви думаєте про перспективи комплексного лікування СНН, зважаючи на ризики, зокрема – зопіклоу в розрахунку багатомісячної чи постійної терапії?



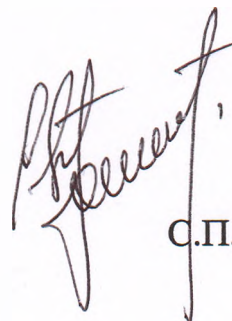
3. Чи зустрічали Ви випадки тривалої «ремісії» симптомів СНН після компенсації проявів діабету та курсу запропонованої Вами специфічної терапії?
4. Чи варто продовжувати лікування нейропатичного больового синдрому при помірній реакції на габапентин та ознаках СНН – чи зразу переходити на випробовування запропонованого Вами підходу?

### **Висновок**

Дисертація Ткачук Наталії Павлівни «Клініко-патогенетичні особливості синдрому неспокійних ніг у хворих з діабетичною полінейропатією, лікувальна тактика» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук є завершеною науковою працею, що містить нове вирішення актуальної проблеми неврології, а саме – підвищення точності діагностики та диференційної діагностики синдрому неспокійних ніг у популяції хворих з діабетичною полінейропатією та обґрунтування комплексної терапії для досягнення кращої якості життя пацієнтів.

Дисертація Ткачук Н.П. за своєю актуальністю, методологічним рівнем, теоретичним та практичним значенням відповідає п.11 «Положення про порядок присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року за № 567 стосовно кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби.

Офіційний опонент  
Завідувач кафедри нервових  
хвороб ВНМУ ім. М.І. Пирогова  
  
доктор медичних наук, професор



С.П. Московко



Підпис Московко С.П.  
Завіряю  
в імені відділу кадрів  
Київського національного  
медичного університету  
ім. М. І. Пирогова  
С.П. Московко  
« 8 » 01 2020