

ВІДГУК

офіційного рецензента, професора, доктора медичних наук, Насонової Тетяни Іванівни на дисертацію Дубинецької Вікторії Миколаївни «Клінічні та електрофізіологічні особливості діабетичної полінейропатії з урахуванням гастроентерологічної та кардіоваскулярної коморбідності» подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина»

Актуальність обраної теми дисертації

Актуальність теми дисертації пов'язана з інтересом до проблеми діабетичної полінейропатії (ДП) та факторів, що впливають на її перебіг. В роботі показано результати вивчення клініко-неврологічних та електрофізіологічних особливостей ДП, оцінки якості життя та функціонування пацієнтів залежно від коморбідної патології з визначенням факторів, що впливають на її перебіг. Супутні захворювання у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) завжди викликають настороженість у лікарів, адже будь яка патологія серцево-судинної системи, травного тракту, нирок впливає на якість, тривалість життя та перебіг основного захворювання.

Поряд з іншими діабетичними ускладненнями, структурні та функціональні зміни центральної та периферичної нервової системи грають роль факторів, що лімітують тривалість і якість життя хворих. Ураження периферичної нервової системи відноситься до найбільш частих ускладнень ЦД. Близько 50% пацієнтів з ЦД в цілому і 20% хворих в дебюті ЦД 2 типу мають ознаки ДП

Часте поєднання розвитку ДП та ретино- і нефропатії дозволяє говорити про дану форму полінейропатії, як про типові мікросудинні ускладнення ЦД. Факторами ризику розвитку ДП поряд з гіперглікемією та тривалістю перебігу ЦД, являються "класичні" кардіоваскулярні фактори – артеріальна гіпертензія,

підвищення вмісту тригліцеридів, загального холестерину, ліпопротеїнів низької щільності в плазмі крові, куріння, підвищений індекс маси тіла.

Кардіоваскулярна автономна нейропатія (КАН) - одна з найбільш прогностично несприятливих та клінічно значущих форм автономної нейропатії, яка може супроводжуватися постуральною гіпотонією, порушенням толерантності до фізичного навантаження, причина ішемії коронарних судин, "німого" інфаркту міокарда, потребує ретельної уваги і спостереження у пацієнтів з ЦД. КАН при ЦД зустрічається у 30-40% хворих та значно збільшує ризик смертності, може бути передвісником порушень клубочкової фільтрації або розвитку гострих порушень мозкового кровообігу.

І якщо, зазвичай, лікарі на патологію ССС звертають увагу, то патологія шлунково-кишкового тракту часто залишається поза увагою. Хоча, гастропарез, диспепсія та інші розлади значно впливають на якість життя пацієнтів. Все зазначене пояснює актуальність обраної теми.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами.

Дисертаційна робота Дубинецької Вікторії Миколаївни «Клінічні та електрофізіологічні особливості діабетичної полінейропатії з урахуванням гастроентерологічної та кардіоваскулярної коморбідності» є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри неврології і рефлексотерапії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л.Шупика «Діагностика, лікування, проведення реабілітаційних заходів з використанням методів рефлексотерапії при захворюваннях нервової системи» (№ держреєстрації 0117U006506, 2018-2023 р.р.). Автор є співвиконавцем зазначеної науково-дослідної роботи.

Особистий внесок здобувача.

Автором одноосібно проведено пошук, вивчення та реферування літературних джерел за темою дисертації, визначено мету і завдання дослідження та розроблено його методологію. Одноосібно виконано дослідження та аналіз медичної документації, формування та обробку відповідних даних, проведено відбір пацієнтів для обстеження, клінічне та нейрофізіологічне обстеження, аналіз та узагальнення результатів дослідження. Самостійно виконано статистико-математичну обробку, описання та наочне представлення отриманих результатів дослідження, сформульовані усі положення та висновки дисертаційної роботи, оформлені відповідні публікації.

Новизна досліджень та одержаних результатів.

Вперше на підставі комплексного вивчення клініко-неврологічних, нейрофізіологічних, нейропсихологічних, лабораторних та інструментальних характеристик уточнено клініко-параклінічні характеристики ДП, особливості її перебігу залежно від коморбідної (гастроентерологічної та кардіоваскулярної) патології у хворих з цукровим діабетом 1 і 2 типів. Доповнено встановлені клінічні, лабораторні та інструментальні особливості ДП залежно від віку, статі, тривалості цукрового діабету та ступеня його компенсації.

Вперше у пацієнтів з ДП проаналізовані структура та ступінь важкості, ускладнення цукрового діабету з урахуванням віку, статі, тривалості цукрового діабету, ступеня його компенсації, наявності коморбідної патології. Вперше проаналізовано показники якості життя пацієнтів з ДП залежно від наявної коморбідної патології та встановлено вплив нейропсихологічних параметрів та індексу коморбідності Kaplan-Feinstein, Charlson на рубрики якості життя.

Вперше встановлено вплив індексу коморбідності на показники домену "Інтенсивність болю". Уточнено залежність усіх доменів якості життя та параметрів анкети болю у жінок та зв'язок між доменом "Фізичне

функціонування" та змішаною субшкалою болю у чоловіків. Доведено, що тривалість цукрового діабету впливає на характер нейропатичного болю.

Вперше на підставі дослідження параметрів ЕНМГ доведено взаємозв'язок функціонального стану периферичних нервів з доменами якості життя, субшкалами Мак-Гіла.

Вперше встановлені групи факторів та достовірні незалежні предиктори розвитку ДП та створено формулу для її прогнозування.

Практичне значення результатів дослідження.

Практична цінність отриманих результатів полягає у можливості удосконалити діагностичну тактику шляхом комплексного дослідження якості життя пацієнтів з ЦД, які мають коморбідну патологію, їх психоемоційних розладів, індексу коморбідності. Використання параклінічних методів, зокрема ультразвукового дослідження судин нижніх кінцівок, електронейроміографії сприятиме об'єктивній оцінці функції периферичних нервових волокон (моторних, сенсорних), виявленню гемодинамічних порушень в судинах нижніх кінцівок, дозволить більш достовірно та послідовно оцінити прояви патологічних змін у пацієнтів з діабетичною полінейропатією, з'ясувати наявність та швидкість її прогресування, оптимізувати тактику лікування.

Такі показники як ШПЗ по n.Peroneus, резидуальна латентність та М-відповідь при стимуляції даного нерва, загальний індекс оцінювання болю, HbA1c, індекс Kaplan-Feinstein можна використовувати як достовірні незалежні предиктори прогнозування перебігу ДП. У осіб з ЦД та гастроентерологічною коморбідністю рівень HbA1c достовірно впливає на сенсорну субшкалу болю.

Загальна характеристика змісту і структури дисертації.

Дисертація написана за традиційною схемою. Послідовність викладення матеріалу відповідає вимогам ДАК України. Робота включає наступні розділи: анотація, перелік умовних позначень, символів, одиниць, скорочень і термінів

вступ, огляд літератури, присвячений аналізу новітніх літературних даних проблеми, методи і матеріали, 5 розділів результатів власних оригінальних медичних досліджень (клінічні особливості ДП, основні види коморбідної патології, параклінічні методи обстеження пацієнтів з ДП, особливості нейропатичного болю та оцінка якості життя, особливості електронейроміографії, прогнозування розвитку ДП), аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації, список використаних літературних джерел, додатки.

В анотації стисло і послідовно викладені основні результати та розроблені наукові положення.

Вступ написаний за традиційною схемою. В ньому продемонстрована актуальність дослідження, сформульовані мета та завдання роботи, перелічені використані методи дослідження, охарактеризовані наукова новизна та практичне значення отриманих результатів, вказані особистий внесок автора, структура та обсяг роботи. Показано, що явище коморбідності є доволі частим у пацієнтів із ЦД і нерідко супроводжується хронічними ускладненнями (нейро-нефро-, ангіопатії), ожирінням, неалкогольною жировою хворобою печінки та іншими порушеннями, що значно погіршує перебіг основного захворювання.

В 1 розділі (огляд літератури) – «Основні аспекти клінічної картини, діагностика діабетичної полінейропатії та аналіз даних сучасної літератури щодо поширення коморбідної патології при даному ускладненні цукрового діабету» здобувач демонструє глибоке знання проблеми. Базуючись на аналізі 150 публікацій, більшість з яких за останні роки, автор показує сучасне розуміння патогенезу формування ДП, чинників, що можуть вплинути на виникнення захворювання, надає клінічні ознаки, сучасну класифікацію та діагностичні критерії. З огляду літератури автор наводить дані, що факторами ризику розвитку ДП поряд з гіперглікемією та тривалістю перебігу ЦД, являються "класичні" кардіоваскулярні фактори – артеріальна гіпертензія,

підвищення вмісту тригліцеридів, загального холестерину, ліпопротеїнів низької щільності в плазмі крові, куріння, підвищений індекс маси тіла. Автор акцентує увагу на класифікацію, що рекомендована для застосування практичними лікарями та наводить клінічні варіанти ДН і класифікацію автономної нейропатії. Автор описує особливості формування ДН при ЦД 1 і 2 типу, демонструє клінічні та електропейроміографічні ознаки, а також методи діагностики, включаючи біопсію. В іншій частині розділу описана коморбідність при діабетичній полінейропатії. Окремо описана кардіоваскулярна, гастроентерологічна та інші види коморбідної патології. Показано, що у пацієнтів з ЦД збільшений ризик виникнення новоутворень, захворювань щитовидної залози, остеоартрозу, ураження судин, органів зору, когнітивних та емоційних порушень.

Розділ написаний гарною літературною мовою. Принципових зауважень немає.

Другий розділ «Матеріали та методи дослідження». В розділі наведено загальна характеристика пацієнтів, методи оцінки клінічних проявів діабетичної полінейропатії, лабораторно-інструментальні методи дослідження, опитувальники, анкети та оцінка індексу коморбідності, статистична обробка отриманих результатів. Обстежено 150 хворих та 30 здорових для ЕНМГ, які лікувались в неврологічних відділеннях Комунального некомерційного підприємства "Центральна міська лікарня" Рівненської міської ради та в Рівненському обласному спеціалізованому диспансері радіаційного захисту населення у ендокринологічних відділеннях I та II у період з 2018 по 2020 роки.

Дослідження виконані з дозволу комісії з питань етики Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (протокол засідання № 10 від 05.11.2018 р.), яка постановила, що дана наукова робота відповідає сучасним етичним нормам та принципам щодо проведення клінічних

досліджень згідно з Постановою КМУ від 09.11.2004 р. № 1497 та наказом МОЗ України № 56 від 14.05.2010 р. Від усіх пацієнтів отримано інформовану згоду на участь у обстеженні та лікуванні.

Обстежено 150 хворих із ДП на фоні ЦД 1 та 2 типу, віком від 19 до 69 років. Це достатня кількість для отримання статистично достовірних даних. У всіх досліджуваних діагностовано ускладнення ЦД, більшість хворих 101 (67%) мали коморбідну патологію (основна група), 49 (33%) не мали коморбідної патології (група порівняння). Обстежуваних розподілено на дві групи – із ДП на фоні ЦД 1 та 2 типу і наявною коморбідною патологією (група I) та із ДП на фоні ЦД 1 та 2 типу без коморбідної патології (група II). Пацієнтів із коморбідною патологією (група I) по частоті поширення розподілено на підгрупи: особи із кардіоваскулярною коморбідністю (підгрупа А), особи із гастроентерологічною коморбідністю (підгрупа В), особи із мультиморбідністю (більше 1 нозології) (підгрупа С).

Автор детально описує кожну окрему групу за віком, за статтю, за тривалістю ЦД в роках, за показниками глікозильованого гемоглобіну, за характером гіпоглікемічної терапії та ін. Для діагностики ступеня важкості ДП використовували класифікацію Dyrck P. J. et al. (1993).

Автор застосовувала сучасні методи дослідження. Використовувалось неврологічне комплексне обстеження, визначення HbA_{1c}%, лабораторні показники крові, сечі, ЕКГ, УЗД, ехокардіоскопію, дуплексне сканування судин нижніх кінцівок, езофагогастродуоденоскопію, офтальмоскопію, ЕНМГ. Визначення якості життя проводили за допомогою неспецифічного опитувальника (додаток D1) "SF-36 Health Status Survey. Ступінь інтенсивності больового синдрому визначали з використанням візуальної аналогової шкали – Visual Analog Scale (VAS) та анкети болю Мак-Гіла McGill Pain Questionnaire (MPQ). Рівень депресії та тривоги визначали за Госпітальною

Шкалою Тривоги та Депресії Гамільтона. З метою оцінки коморбідної патології використали ІК Kaplan-Feinstein, який створений в 1973 році на основі вивчення впливу супутніх нозологій на 5-річне виживання хворих із ЦД 2 типу та індексу Charlson. При розрахунках використовувались сучасні статистичні методики. Шляхом множинного регресійного логістичного аналізу було визначено незалежні параметри, які впливають на розвиток ДП у хворих з ЦД і які можуть бути визначальними незалежними предикторами при прогнозуванні розвитку ДП.

Розділ 3. Клінічні особливості діабетичної полінейропатії, основні види коморбідної патології присвячений опису клінічної характеристики пацієнтів з діабетичною полінейропатією, ретельно проаналізовані скарги в кожній групі пацієнтів, зміни рефлекторної системи, наявність парезів, розлади чутливості, наявність вегетативно-трофічних порушень. Автор наводить таблиці, графіки.

В підрозділі «Характеристика ускладнень цукрового діабету у обстежених пацієнтів» показано основні ускладнення ЦД у пацієнтів в залежності від віку та статі. Показано, що найчастіше зустрічались діабетична ретинопатія, нефропатія, ангіопатія ніг, хайропатія, стеатогепатоз та кардіоміопатія. Для кращого сприйняття інформації автор наводить 2 клінічні випадки.

Наступний підрозділ автор присвятила аналізу коморбідної патології при ДП та розрахунку індексу коморбідності (ІК). Найчастіше зустрічались ураження кардіоваскулярної, гастроентерологічної, сечовидільної систем та ендокринної-щитоподібна залоза. Проведено аналіз коморбідної патології в залежності від віку, статі і в залежності від тривалості ЦД та в групах порівняння. Виявлено суттєві відмінності при розрахунку ІК у пацієнтів різних груп.

Крім того, визначали кореляції індексу коморбідності Kaplan-Feinstein та Charlson між доменами якості життя за шкалою SF-36. Було визначено, що із

фізичного та психічного функціонування у чоловіків і жінок у різних вікових групах та якістю життя. Визначено, що жінки більше реагували на больовий синдром, ніж чоловіки, сильні кореляції наявні у домені "Інтенсивність болю (ВР)". Рівень психоемоційного та фізичного функціонування у жінок залежав від вираженості болю, у чоловічої статі страждала лише фізична активність.

Було показано, що із наростанням декомпенсації ЦД та ураженням кардіоваскулярної системи кількість взаємозв'язків між різними доменами якості життя та субшкалами анкети болю зростає, але ще на початкових стадіях розвитку ЦД вже присутні достовірні залежності незадовільного функціонування на больовий поріг досліджуваних. Чоловіча стать відмічала вищий рівень нейропатичного болю, проте у жіночої статі якість життя, а також коморбідність більше чинили вплив на рівні больових відчуттів. Високий рівень HbA1c теж впливав на ступінь болю.

Оцінка якості життя та психоемоційного фону пацієнтів з діабетичною полінейропатією показала, що на якість життя впливає ціла низка чинників, насамперед, вік, стать, тривалість основної нозології, коморбідність.

Пацієнти середнього та похилого віку демонстрували найнижчу якість життя, що обумовлено збільшенням коморбідної патології у даному віці та численних ускладнень ЦД, що також призводило до появи психоемоційних розладів (тривоги або депресії) і відображалось зниженими результатами якості життя. Щодо оцінки якості життя у чоловіків та жінок відмічалася тенденція до низької якості життя у жінок, ніж у чоловіків, де рівень фізичного функціонування вищий, проте рольове функціонування знижене. Жіноча стать вирізнялася низькою якістю життя, результати в домені "Інтенсивність болю" у жінок нижчі, ніж у чоловіків, що давало змогу стверджувати про знижений поріг больових відчуттів саме у жінок та порушення психоемоційного функціонування, що відображалось відповідними змінами за шкалою SF-36.

Аналіз якості життя в залежності від тривалості ЦД показав, що якість життя у пацієнтів із різною тривалістю ЦД була низькою, найбільше переважали зміни у доменах "Рольове функціонування, обумовлене фізичним станом (RP)", "Рольове функціонування, обумовлене емоційним станом (RE)", "Загальний стан здоров'я (GH)", "Фізичний компонент здоров'я (PH)", "Психічний компонент здоров'я (MHC)", що вказувало не тільки на зміни у фізичному стані хворого, а й вплив ЦД та його ускладнень на психічну сферу пацієнта. Закономірним явищем відбувалося зниження якості життя в осіб віком старше 45 років, на відміну від молодого віку, де параметри фізичного та психічного функціонування були вищими. Особи на початкових етапах ЦД демонстрували вищу якість життя, а при тривалості хвороби 11-20 років встановлено ще й вплив об'єму щитоподібної залози на їх функціонування. Безперечно коморбідність здійснює вклад у незадовільне функціонування осіб як в плані фізичного, так і психічного компонентів. Встановлено достовірну різницю результатів по наявності депресії в осіб в підгрупах. Низькі параметри якості життя досліджуваних, поява психоемоційних тривожно-депресивних розладів на субклінічних, а подекуди й клінічно виражених формах нерідко тягне за собою вищу схильність до розвитку нейропатичного болю, недотримання схеми лікування ЦД, а в результаті до формування низки ускладнень.

Розділ 6. Особливості електронеуроміографії у пацієнтів з діабетичною полінейропатією. Загалом, виділено ураження певних периферичних нервів залежно від віку, статі, тривалості основного захворювання, наявності коморбідності, ступеня компенсації ЦД. Виявлено, що із зростанням віку пацієнтів, знижуються показники ЕНМГ обстеження, особливо на нижніх кінцівках. Ураження сенсорних волокон більш виражене, ніж моторних у всіх вікових періодах. Ресстрація ЕНМГ параметрів моторних та сенсорних волокон

в пацієнтів залежно від статі показувала значно нижчі результати саме у чоловіків.

В обстежуваних віком 45-60 та 61-69 років реєструвалися виражені зміни амплітуди М-відповіді, резидуальної латентності та швидкості проведення збудження. Амплітуда М-відповіді при стимуляції n.Medianus мала достовірну різницю між групою контролю в дистальній та проксимальній точках особами віком 45-60 та 61-69 років, а при стимуляції n.Ulnaris двобічно у віці 45-60 років. У віці 19-24 роки найбільше страждала ШПЗ по n.Ulnaris зліва ($47,94 \pm 1,36$ м/с).

Показники ЕНМГ параметрів нервових волокон значно знижені у чоловіків при стимуляції n.Medianus зліва, n.Ulnaris зліва, у жінок при стимуляції n.Peroneus, зліва. Було встановлено кореляційну залежність між амплітудою М-відповіді при стимуляції n.Medianus та доменом "Рольове функціонування, обумовлене емоційним станом (RE)" у жінок ($r=0,256$, $p=0,033$) та "Загальний стан здоров'я (GH)" у чоловіків ($r=0,254$; $p=0,029$).

Найнижчі показники нервово-м'язевої провідності зареєстровані при тривалості ЦД 31-50 років, де амплітуда М-відповіді при стимуляції n. Peroneus в дистальній точці достовірно, порівняно з групою контролю та групою І, різко знижена.

Факторами, що найбільше впливали на розвиток ДП були домени якості життя "Фізичне функціонування (PF)", "Рольове функціонування, обумовлене фізичним станом (RP)", "Фізичний компонент здоров'я (PH)", "Життєва активність (VT)", "Соціальне функціонування (SF)", "Рольове функціонування, обумовлене емоційним станом (RE)", "Психічне здоров'я (MH)", "Психічний компонент здоров'я (MHe)", ІК Charlson та вікова приналежність досліджуваних.

Автор показує, що при появі клінічних проявів сенсорної нейропатії в осіб з ДП відбувається не лише руйнація периферичних структур аксона, а й поступове вторинне ураження мієлінової оболонки, проте поява коморбідності у всіх обстежуваних значно це пришвидшує, тому зафіксовано аксонально-дем'єлінізуюче ураження волокон, як відображення негативного впливу коморбідності на перебіг ДП, за даними літератури ДП належить до аксонопатій першочергово.

Розділ 7. Прогнозування розвитку діабетичної полінейропатії.

Був проведений факторний аналіз, який виявив п'ять груп факторів, що чинять вплив на розвиток ДП. Найбільший вплив на розвиток ДП (32,95%) мали фактори "Фізичне функціонування (PF)", "Рольове функціонування, обумовлене фізичним станом (RP)", "Фізичний компонент здоров'я (PH)", "Життєва активність (VT)", "Соціальне функціонування (SF)", "Рольове функціонування, обумовлене емоційним станом (RE)", "Психічне здоров'я (MH)", "Психічний компонент здоров'я (MHe)", IK Charlson, вік.

Таким чином, для прогнозування розвитку ДП можна використати рівняння $P=1/(1+e^{-z})$, яке включає незалежні параметри, що достовірно впливають на розвиток ДП:

$$z=10,867 + (-0,243 \times \text{ШПЗ}) + 0,431 \times \text{РЛ} + 0,365 \times \text{М-відповідь} + (-0,294 \times \text{PRI}) \\ + 0,267 \times \text{HbA1c} + 0,195 \times \text{IK Kaplan-Feinstein}.$$

Розділ 8. Аналіз та узагальнення результатів дослідження. У розділі подано стислий аналіз отриманих результатів, їх порівняння, аргументується важливість запропонованої автором наукової математичної моделі для прогнозування розвитку ДН.

Висновки. Дисертантом сформульовані 7 чітких, конкретних, повністю обґрунтованих та достовірних висновків.

Наукові положення, висновки і рекомендації випливають із фактичного матеріалу, є обґрунтованими узагальненнями, які завершують роботу. Вони достовірні, мають теоретичне і практичне значення та відповідають меті та завданням дослідження.

В списку літератури представлено 150 джерел (латиницею і кирилицею). Переважна більшість публікацій за останні п'ять років.

Додатки включають наукові публікації за темою дисертації 12 робіт, апробація результатів дисертації - обговорення результатів дослідження на наукових форумах та міжнародні наукові тези (5) та виступи здобувача 16. В опублікованих працях повністю викладені матеріали дисертації.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Висновки, зроблені автором за результатами дослідження, базуються на обстеженні 150 пацієнтів. Вказана кількість спостережень є достатньою для отримання достовірних даних та їх адекватної статистичної обробки. Дослідження здійснено з дотриманням основних положень GSP (1996), Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (від 4 квітня 1997 року), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000 рр.) і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р., етичного кодексу ученого України (2009).

Висновки дисертації відображають основні результати виконаної дисертаційної роботи та закономірно впливають з проведених досліджень. Наукові результати ілюстровані 48 рисунками і 40 таблицями.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

За матеріалами дисертації опубліковано 12 робіт у фахових наукових виданнях України та закордону, 1 з яких у виданнях, що індексуються Scopus, апробація результатів дисертації - обговорення результатів дослідження на

спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановами Кабінету Міністрів України від 12.01.22 №44 та Наказу МОН України від 19.08.2015 №40 «Про затвердження вимог до оформлення дисертації» і може бути представлена до офіційного захисту у разовій спеціалізованій вченій раді.

Офіційний рецензент:

професор кафедри неврології №1,
НУОЗ України імені П. Л. Шупика,
доктор медичних наук, доцент

Т. І. Насонова



МОН України
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ
ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА
ЗАСВІДЧУЮ
24.12.2022