

## ВІДГУК

рецензента, доктора медичних наук, професора Тріщинської Марини Анатоліївни,  
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.**

Цукровий діабет є одним із найбільш серйозних захворювань через загрозу для життя без відповідного лікування, розвиток ускладнень з боку життєво-важливих органів та систем та ризик розвитку потенційно фатальних та/або інвалідизуючих станів, таких як ішемічний інсульт, хвороба нирок, ретинопатія тощо.

Якщо враховувати осіб із порушеною толерантністю до глюкози, то зараз майже кожний 8-10-й мешканець земної кулі має порушену інкреторну функцію підшлункової залози. Вважається, що саме гіперглікемія є головною причиною виникнення та прогресування хронічних ускладнень цукрового діабету. Зв'язок між підвищеним рівнем цукру крові й численними ускладненнями, що виникають у хворих на цукровий діабет підтверджується значущим зниженням останніх за умови жорсткого контролю глікемії.

Проте, контроль рівня глюкози крові, нажаль, не дає гарантії відсутності ускладнень. Є данні, що діабетична полінейропатія прогресує з часом, особливо у пацієнтів з цукровим діабетом 1-го типу, навіть при наближенні рівня глюкози крові до фізіологічних значень. Поширеність діабетичної полінейропатії залежить від типу та «стажу» цукрового діабету. Іншими словами, в наших силах лише відтермінувати та загальмувати розвиток дифузних або вогнищевих уражень периферичних та/або автономних нервових волокон на фоні цукрового діабету.

Вважається, що наявність діабетичної нейропатії, особливо при ураженні вегетативних волокон, підвищує ризик летального виходу та служить основним фактором розвитку "діабетичної стопи".

Коморбідність є частим явищем у пацієнтів із ЦД 2-го типу, оскільки в другій половинні життя розповсюджені такі стани, як артеріальна гіпертензія, ожиріння, хронічні захворювання нирок, печінки та інші, що, звичайно, негативно впливає на прогноз пацієнта.

Таким чином, своєчасне виявлення ускладнень та оцінка значущості тих чи інших симптомів за наявності коморбідних станів у пацієнтів на цукровий діабет є актуальним та



важливим для лікування та оцінки прогнозу захворювання взагалі та розвитку діабетичної нейропатії зокрема.

#### **Наукова новизна отриманих результатів.**

В дисертаційній роботі вперше уточнено клініко-параклінічні характеристики діабетичної полінейропатії, особливості її перебігу залежно від коморбідної гастроентерологічної та кардіоваскулярної патології у хворих з цукровим діабетом 1 і 2 типів. На підставі комплексного вивчення клініко-неврологічних, нейрофізіологічних, нейропсихологічних, лабораторних та інструментальних характеристик діабетичної полінейропатії проаналізовані структура та ступінь важкості ускладнення цукрового діабету з урахуванням віку, статі, тривалості цукрового діабету, ступеня його компенсації, наявності коморбідної патології з визначенням індексу коморбідності та встановлено переважання кардіоваскулярної та гастроентерологічної коморбідної патології.

Автором вперше проаналізовано показники якості життя пацієнтів з діабетичною полінейропатією залежно від наявної коморбідної патології та встановлено вплив нейропсихологічних параметрів та індексу коморбідності Kaplan-Feinstein, Charlson та на рубрики якості життя. Було встановлено вплив індексу коморбідності на показники домену "Інтенсивність болю" та 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). Виявлено, що тривалість цукрового діабету впливає на характер нейропатичного болю. Було уточнено особливості змін в емоційній сфері залежно від статі, віку, тривалості цукрового діабету та ступеня його компенсації, коморбідної патології. Також вперше встановлені групи факторів та достовірні незалежні предиктори розвитку діабетичної полінейропатії та створено формулу для її прогнозування.

#### **Практичне значення одержаних результатів.**

Практична цінність отриманих результатів роботи полягає в удосконаленні діагностичної тактики за рахунок комплексного дослідження якості життя пацієнтів з цукровим діабетом, які мають коморбідну патологію, їх психоемоційних розладів, із застосуванням індексу коморбідності. Проведення клініко-інструментальних досліджень, зокрема ультразвукового дослідження судин нижніх кінцівок, електронеуроміографії сприятиме об'єктивній оцінці функції периферичних моторних та сенсорних нервових волокон, виявленню гемодинамічних порушень в судинах нижніх кінцівок та дозволить більш точно та своєчасно оцінити прояви патологічних змін у пацієнтів з діабетичною полінейропатією, виявити та оцінити швидкість її прогресування, в результаті оптимізувати тактику лікування.



А саме, такі показники електроміографічного дослідження, як швидкість проведення збудження по n. peroneus, резидуальна латентність та М-відповідь при стимуляції даного нерву та загальний індекс оцінювання болю (PRI), показник HbA1c, та індекс Kaplan-Feinstein рекомендується використовувати як достовірні незалежні предиктори прогнозу та перебігу діабетичної полінейропатії.

Доведено, що у осіб з цукровим діабетом та гастроентерологічною супутньою патологією рівень HbA1c достовірно пов'язаний з сенсорним показником за субшкалою болю, а підвищений загальний індекс оцінювання болю (PRI) вказує на превалювання нейропатичного компонента болю.

Автором розроблена формула для прогнозування розвитку діабетичної полінейропатії при наявності коморбідної патології, а також виокремлено фактори, які впливають на перебіг хвороби: 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)", індекс коморбідності Charlson та вік пацієнта.

#### **Обсяг, структура та оцінка змісту дисертаційної роботи.**

Послідовність викладення дисертаційного матеріалу відповідає вимогам ДАК України. Робота складається із анотації двома мовами (українською та англійською), змісту, переліку умовних позначень, вступу, аналізу даних сучасної літератури за темою дослідження, матеріалу та методів дослідження, шести розділів власних досліджень, кожний з яких завершується коротким резюме, а також списком використаної літератури відповідно розділам, висновків та додатків. В анотації стисло і послідовно викладені основні результати та розроблені наукові положення. У вступі відображена актуальність дослідження, сформульовані мета та завдання роботи, перелічені використані методи дослідження, охарактеризовані наукова новизна та практичне значення отриманих результатів, вказані особистий внесок автора, апробація результатів дослідження, структура та обсяг роботи.

Розділ 1 «Основні аспекти клінічної картини, діагностика діабетичної полінейропатії та аналіз даних сучасної літератури щодо поширення коморбідної патології при даному ускладненні цукрового діабету» демонструє глибоке вивчення здобувачем проблеми цукрового діабету, його ускладнень та коморбідності. Базуючись на аналізі останніх публікацій, автор відображає сучасне уявлення про етіологію, чинники ризику, механізми розвитку ускладнень цукрового діабету. Лаконічно представлено класифікаційні критерії, типи та клінічна картина діабетичної нейропатії, ключові інструментальні методи



діагностики. Ретельно викладені статистичні дані щодо розповсюдженості, патофізіологічних механізмів розвитку та клінічні прояви супутньої патології при цукровому діабеті. Автор аналізує сучасні підходи та перспективи лікування цукрового діабету у розрізі впливу на частоту виникнення ускладнень та особливостей перебігу на фоні супутньої патології. Принципових зауважень до розділу немає.

В розділі 2 представлені матеріал та методи дослідження. В першому підрозділі (2.1) характеризується основна група пацієнтів в залежності від віку, статі пацієнтів, перебігу захворювання та особливостей гіпоглікемічної терапії, наведено дизайн дослідження, критерії відбору. Ретельно описані групи та підгрупи пацієнтів щодо вікового та статевого розподілу, особливостей перебігу цукрового діабету у них. На погляд рецензента, було б доцільно надати більше інформації про критерії формування когорти контролю; було б цікаво також дізнатись про особливості нейрофізіологічних показників у досліджених пацієнтів груп. Другий підрозділ (2.2) присвячений описанню методів оцінки клінічних проявів діабетичної полінейропатії. Були використані клініко-анамнестичний та клініко-неврологічний методи для оцінки клінічних проявів діабетичної нейропатії. В підрозділі 2.3 описані лабораторні та інструментальні методи дослідження та мета їх використання, а саме загальний аналіз крові, ЕКГ, ехокардіографія, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та судин нижніх кінцівок, езофагогастродуоденоскопія, офтальмоскопія. Усім пацієнтам проведено стимуляційну ЕНМГ. Четвертий підрозділ 2-го розділу (2.4) присвячений опису опитувальників, анкет та оцінки індексу коморбідності. Визначення якості життя пацієнтів проводили за допомогою неспецифічного опитувальника "SF-36 Health Status Survey" (The Short Form) в якому оцінювали фізичне функціонування, рольову діяльність, тілесний біль, загальне здоров'я, життєздатність, соціальне функціонування, емоційний стан та психічне здоров'я. Також в роботі використовували візуальну аналогову шкалу (ВАШ), анкети болю Мак-Гіла (McGill Pain Questionnaire (MPQ)), рівень депресії та тривоги визначали за Госпітальною Шкалою Тривоги та Депресії Гамільтона, метою оцінки коморбідної патології використали ІК Kaplan-Feinstein та проводили розрахунок індексу Charlson. В розділі 2.5 описані методи статистичної обробки отриманих результатів.

Розділ 3 присвячено клінічній характеристиці пацієнтів з діабетичною полінейропатією. В розділі представлено структуру, характер, частоту та клінічне значення проявів діабетичної нейропатії, був проведений ретельний клініко-неврологічний аналіз особливостей діабетичної полінейропатії в осіб з та без коморбідності. Також наведена клінічна характеристика ускладнень цукрового діабету у обстежених пацієнтів. В розділі представлено два клінічних випадки, що додає клінічної значущості



викладеному матеріалу та дозволяє оцінити не тільки наукову, але і практичну цінність роботи. Також в розділі 3, а саме підрозділі 4 проводиться оцінка значущості коморбідної патології при діабетичній полінейропатії та розрахунок індексу коморбідності. Було встановлено, що пацієнти старше 45 років та тривалість ЦД до 20 років мали високу частоту коморбідної патології. Виявлено, що у жінок було діагностовано більшу кількість коморбідності, відповідно у них був вищий індекс коморбідності, ніж у чоловіків. Було доведено, що випадки ураження щитоподібної залози та судинні події (інфаркт міокарду, ішемічний інсульт) були частіше у жінок. Статистично доведено, із зростанням тривалості цукрового діабету помітний сильний вплив індексу коморбідності на зниження якості життя досліджуваних, особливо при наявності хвороби 31-50 років. Матеріали даного розділу представлені в наукових працях автора. Принципових зауважень до розділу немає.

У розділі 4 автором представлено основні характеристики даних лабораторних методів обстеження та аналіз динаміки параметрів інструментальних методів обстеження у хворих з діабетичною полінейропатією. Виявлено, що за даними лабораторних та інструментальних методів обстеження при цукровому діабеті спостерігається різнопланове ураження організму, тому важливим є скринінгове обстеження функції серцево-судинної системи, щитоподібної залози, очного дна для повноцінної профілактики та лікування коморбідних станів. Обов'язкове проведення візуалізації судинної системи нижніх кінцівок, зміни в якій впливають на функціонування периферичних нервових волокон. Матеріали даного розділу представлені в наукових працях автора. Принципових зауважень до розділу немає.

Розділ 5 присвячений характеристиці нейропатичного болю у обстежених пацієнтів з діабетичною полінейропатією. Автором роботи було послідовно вивчено якість життя та психоемоційний фон у пацієнтів з діабетичною полінейропатією. Виявлено, що у чоловіків був вищий рівень нейропатичного болю, проте у жінок якість життя та коморбідність чинили вплив на рівні больових відчуттів. Високий рівень HbA1c впливав на ступінь сприйняття болю. Було доведено, що відбувалося зниження якості життя в осіб віком старше 45 років, на відміну від пацієнтів молодого віку, де параметри фізичного та психічного функціонування були вищими. За оцінкою, якість життя у жінок виявилася нижчою, ніж у чоловічої, де рівень фізичного функціонування був вищий, проте рольове функціонування знижене. Особи на початкових стадіях захворювання демонстрували вищі показники якості життя, а при тривалості хвороби 11-20 років було встановлено вплив об'єму щитоподібної залози на їх функціонування. Встановлено достовірну різницю результатів по наявності депресії у осіб підгрупи А та 2. Встановлено, що низькі параметри якості життя досліджуваних, поява психоемоційних розладів на субклінічному



рівні тягне за собою вищу схильність до нейропатичного болю, недотримання схеми лікування цукрового діабету та в результаті, до формування низки ускладнень. Матеріали даного розділу представлені в наукових працях автора. Принципових зауважень до розділу немає.

Розділ 6 присвячений характеристиці електронейроміографії у пацієнтів з діабетичною полінейропатією. Було встановлено, що у підгрупах 1 та 2 переважав аксональний тип ураження периферичних нервів, у решти підгруп – змішаний. Встановлено, що при появі клінічних проявів сенсорної нейропатії в осіб з діабетичною нейропатією відбувається не лише руйнація периферичних структур аксона, а й поступове вторинне ураження мієлінової оболонки, проте поява коморбідності у всіх обстежуваних значно пришвидшує цей процес, тому виникає аксонально-дем'єлінізуюче ураження волокон, як відображення негативного впливу коморбідності на перебіг діабетичної нейропатії, хоча за даними літератури цей тип полінейропатії належить перш за все до аксонопатій. Принципових зауважень до розділу немає.

Розділ 7 присвячений визначенню факторів, що впливають на розвиток діабетичної полінейропатії та прогнозуванню її виникнення. Була розроблена прогностична логістична модель, яка включала незалежні параметри, що мали достовірний вплив на розвиток діабетичної полінейропатії: швидкість проведення збудження по n.Pegoneus, резидуальна латентність та M-відповідь при стимуляції даного нерву, PRI, HbA1c, індекс коморбідності Kaplan-Feinstein. Доведено, що ці показники можна використовувати як достовірні незалежні предиктори прогнозу діабетичної полінейропатії.

Висновки дають відповідь на всі поставлені завдання, закономірно витікають з отриманих результатів. У додатках відображені опитувальники, що використовувалися автором в ході роботи, публікації автора та апробаційні дані.

**Ступінь обґрунтованості і вірогідності наукових положень, висновків та рекомендацій.**

Достатня за об'ємом вибірка пацієнтів, інформативні сучасні обстеження та правильно вибрані методи статистичної обробки даних зумовлюють достовірність отриманих автором результатів. Висновки дисертації відображають основні результати виконаної дисертаційної роботи та закономірно впливають з проведених досліджень.

Дослідження були виконані у відповідності до принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (1964–2000 рр.) та “Конвенції Ради Європи щодо прав людини та біомедицини”. Від усіх учасників дослідження одержано інформовану згоду на участь. Дослідження схвалила експертна комісія з питань етики Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика.



### **Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.**

В рамках означеної теми дисертаційної роботи опубліковано 7 статей, одна з яких є одноосібною. Одну статтю надруковано в провідному зарубіжному медичному спеціалізованому та рецензованому журналі, зареєстрованому в основних наукометричних системах, проіндексований в Scopus. шість статей надруковано у фахових науково-практичних журналах України, віднесених до категорії «Б». Тези п'яти доповідей автора опубліковано в збірниках матеріалів наукових форумів, медичних міжнародних конференцій, інтернет-конференцій.

### **Недоліки дисертації щодо її змісту і оформлення.**

Дисертація написана на достатньому науковому рівні, гарною мовою. У роботі зустрічаються окремі непозначені скорочення (PRI), незначні стилістичні помилки, невдалі вирази (наприклад: «Таким чином, пацієнти старше 45 років мали доволі високу коморбідну патологію, а тривалість ЦД до 20 років теж вказує на даний факт.» ст. 125). Зауваження щодо подання даних в розділі 2 «Методи і матеріали» наведені вище. Робота дещо перевантажена цифрами. Вказані зауваження не носять принципового характеру, та не впливають на зміст дисертації. Текст дисертації викладений на 208 сторінках, ілюстрований 40 таблицями та 48 рисунками. Автор демонструє високий науковий рівень, переконливо аргументує представлені результати.

Під час рецензування роботи в рамках дискусії виникли певні запитання до здобувача:

1. Надайте характеристику контрольній групі пацієнтів, які критерії залучення /виключення в групі контролю Ви використовували? Що малось на увазі під «контрольними пацієнтами» при оцінці результатів електронейроміографічних досліджень?
2. Що на Ваш погляд може відрізнити спеціальний опитувальник для оцінки больового синдрому у пацієнтів з цукровим діабетом та супутньою патологією?

**Висновок.** Дисертаційна робота Дубинецької Вікторії Миколаївни «Клінічні та електрофізіологічні особливості діабетичної полінейропатії з урахуванням гастроентерологічної та кардіоваскулярної коморбідності» є закінченою кваліфікаційною та самостійно виконаною на сучасному науково-методичному рівні науково-дослідницькою працею.

За актуальністю теми, обсягом досліджень, викладеним в роботі матеріалом, обґрунтованістю та об'єктивністю висновків, науковою новизною і практичним значенням



рекомендацій дисертація повністю відповідає вимогам п. п. 6, 7, 8 Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановами Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 №44 та Наказу МОН України від 19.08.2015 №40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертацій», і може бути представлена до офіційного захисту у разовій спеціалізованій вченій раді.

Рецензент:

Професор кафедри анестезіології  
та інтенсивної терапії  
НУОЗ України імені П. Л. Шупика,  
доктор медичних наук,  
професор

*Марина*

Марина ТРИЩИНСЬКА



М. Трищинська  
Засвідчую  
секретар  
29.11.2022