

## **ВІДЗИВ**

**офіційного опонента завідувача кафедри неврології і рефлексотерапії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, доктора медичних наук, професора Свиридової Наталії Костянтинівни на дисертаційну роботу Скрипко Лесі Анатоліївни на тему «Оптимізація лікування поліневропатії у хворих на цукровий діабет 2 типу на базі комплексного нейроімунного підходу», представлену на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби.**

### **Актуальність теми дослідження**

Діабетична поліневропатія (ДПН) є одним із найпоширеніших, тяжких ускладнень цукрового діабету (ЦД) та вважається однією з важливих медико-соціальних проблем сучасної неврології. Поширеність ДПН в середньому становить 60-70%, враховуючи нетравматичні ампутації нижніх кінцівок які складають 40% випадків. Незважаючи на загальнодержавні заходи, спрямовані на профілактику, діагностику та лікування хворих із ЦД, захворюваність за останні 5 років зростає більш ніж удвічі. Доведено, що ураження нервової системи при ЦД є результатом взаємодії метаболічних, судинних, дизімунних і генетичних чинників.

Оксидативний стрес є одним із ведучих чинників розвитку та прогресування ДПН внаслідок інтенсифікації перекісного окиснення ліпідів та окисної модифікації білків, що може бути додатковим джерелом аутоімуноагресії, яка залежить від важкості, тривалості хвороби і є прогностичним критерієм розвитку ускладнень при ЦД 2 типу. Демієлінізація є вторинним процесом і спостерігається при прогресуванні аксонального ураження нервів будь-якого генезу, але розвитку демієлінізації периферичних нервових волокон можуть сприяти й аутоімунні процеси.

В даний час модель розвитку ДПН являє собою мультифакторіальний та багатостадійний процес, що включає цілий каскад патогенетичних механізмів,

тому пошук шляхів ефективної імунокорекції є однією із сучасних аспектів комплексного патогенетичного лікування ДПН, спрямованого на блокування патоімунних процесів та попередження ураження мієліну. На особливу увагу в даному аспекті заслуговує периферичний мієліновий білок 22 (peripheral myelin protein 22, PMP22) мієлінової оболонки, що синтезується шванівськими клітинами, але його роль поки залишається невідомою, хоча окремі автори вважають його діагностичним критерієм демієлінуючого процесу. Тому дисертаційна робота Скрипко Л.А., яка присвячена вивченню підвищення ефективності лікування ДПН у хворих на ЦД 2 типу, базуючись на аналізі динаміки показників комплексного клініко-неврологічного, нейрофізіологічного та імунологічного дослідження та обґрунтуванню впровадження в лікувальний процес імуномодулятора та препарату піримідинових нуклеотидів, є актуальною проблемою сучасної неврології.

### **Оцінка методичного рівня та обсягу дослідження, вірогідності отриманих результатів**

Дисертаційна робота Скрипко Л.А. виконана на сучасному методичному рівні, оскільки автором задіяна ціла низка сучасних методів дослідження а саме: комплексне клініко-неврологічне (з використанням клінічних шкал НСР (TSS) та НДР (NDS)), нейрофізіологічне (стимуляційна електронейроміографія (ЕНМГ) та імунологічне дослідження (визначення показників клітинного та гуморального імунітету, ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$ , компонентів комплементу С3, С4, рівня антитіл до PMP22). Отримані результати опрацьовані з використанням методів статистичного аналізу (Statistica 8.0, MS Excel).

Це дало змогу автору теоретично узагальнити і вирішити наукові задачі щодо визначення клініко-електронейроміографічних особливостей симптомних стадій ДПН залежно від ступеня ураження структури периферичних нервів та оцінити вплив імунних чинників на перебіг ДПН та вираженість клінічних проявів у хворих на ЦД 2 типу шляхом вивчення клітинної та гуморальної ланок імунного гомеостазу. Перспективним напрямком роботи є визначення ролі імунозапального процесу в прогресуванні поліневропатії за рівнем фактору

некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), інтерлейкіну- $1\beta$  (ІЛ- $1\beta$ ), компонентів системи комплементу С3 та С4. Особливої уваги заслуговує аналіз оцінки ступеню зв'язку цих характеристик з показниками функціонального стану нервових стовбурів та дослідження можливостей взаємозв'язку між вмістом РМР22 та ступенем ураження мієліну при ДПН в умовах імунної дисфункції у хворих на ЦД 2 типу та з подальшою розробкою комплексного підходу до лікування шляхом застосування імунокорегуючої терапії та нейротрофічного препарату піримідинових нуклеотидів.

Автором проведено динамічне комплексне обстеження 138 хворих на ЦД 2 типу, що перебували на лікуванні у відділенні ендокринології та діабетичної стопи Івано-Франківської обласної клінічної лікарні, із них 120 пацієнтів були із симптомними стадіями ДПН. Всім хворим було підібране комплексне сучасне лікування та оцінено його безпосередній вплив на всі функціональні показники, що вивчалися. Результати дослідження зазнали сучасної статистичної обробки. Все вищенаведене дозволяє стверджувати, що отримані автором результати є безсумнівно вірогідними.

### **Наукова новизна отриманих результатів**

Автором вперше було проведено комплексне дослідження, яке включало клініко-неврологічні, нейрофізіологічні (стимуляційна ЕНМГ) та імунологічні (показники клітинної та гуморальної ланок імунітету, ФНП- $\alpha$ , ІЛ- $1\beta$ , компоненти комплементу С3, С4, рівень антитіл до РМР22) методи, що дало можливість уточнити знання про патогенез ураження периферичних нервів у хворих на ЦД 2 типу, ускладнений симптомними стадіями ДПН, зокрема його імунну ланку. Автором встановлено патогенетичне значення підвищення показників С3, ІЛ- $1\beta$ , рівня антитіл до РМР22, зниження кількості CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, зростання ІРІ та збільшення вмісту ІgG, ІgM в розвитку структурних порушень мієлінової оболонки периферичних нервів, базуючись на даних кореляційного аналізу між ЕНМГ маркерами функціонального стану мієліну периферичних нервів та компонентами системи комплементу С3, С4, рівнем антитіл до РМР22, маркерами аутозапальних процесів (ФНП- $\alpha$ , ІЛ- $1\beta$ ), та між рівнем антитіл до

РМР22 і показниками клітинного та гуморального імунітету. Автором вперше обґрунтовано доцільність включення в комплекс обстеження хворих на ДПН при ЦД 2 типу визначення показників клітинного і гуморального імунітету та рівня антитіл до маркера пошкодження мієліну – РМР22 та обґрунтовано ефективність використання комбінованої терапії, що включає імуномодулятор імуноглобулін людський простий (ІГЛП) та нейротрофічний препарат піримідинових нуклеотидів (ППН) у хворих на ЦД 2 типу, ускладнений ДПН.

### **Практична значущість отриманих результатів**

Дисертантом винайдено дані, що підтверджують застосування клініко-неврологічного, електронейроміографічного, імунологічного та імуноферментного обстежень (визначення рівня антитіл до РМР22), які підвищують якісний рівень діагностики та прогнозування ДПН у хворих на ЦД 2 типу. Автором запропоновано і обґрунтовано використання комбінованої терапії, яка складається з ІГЛП та ППН, що має позитивний вплив на показники ступеню неврологічного дефіциту, динаміку маркерів функціонального стану мієліну периферичних нервів та дані імунного гомеостазу.

### **Повнота викладення основних положень дисертації та практичного впровадження отриманих результатів**

Результати дослідження та всі положення дисертації, що винесено на офіційний захист, широко викладено у 14 наукових роботах, з них 6 наукових статей (4 - без співавторів) у фахових виданнях, що рекомендовані ДАК України і є наукометричні, та в іноземних виданнях, 8 тез-доповідей на конференціях та симпозіумах, 1 патент на корисну модель і 1 інформаційний лист. Основні положення і результати дисертації представлені та обговорені на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної неврології» (м. Івано-Франківськ, 2014р.), науково-практичній конференції «Сучасні аспекти профілактики та лікування поліневропатій різного генезу» (м. Івано-Франківськ, 2014р.), обласній науково-практичній конференції лікарів-неврологів «Імунологічні та метаболічні аспекти розвитку дистальної

симетричної поліневропатії у хворих на цукровий діабет 2 типу» (м. Івано-Франківськ, 2015 р.)

### **Оцінка змісту дисертації та її завершеності**

Дисертація є закінченою науковою роботою. Дисертація викладена на 170 сторінках машинописного тексту (з них 143 сторінки основного тексту), складається зі вступу, п'яти розділів (літературний огляд, характеристика методів дослідження, три розділи власних досліджень), аналізу і узагальнення результатів дослідження, загальних висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, що налічує 220 найменувань (з них 173 – кирилицею, 47 – латиницею). Робота ілюстрована 30 таблицями та 6 рисунками.

Мета та завдання дослідження сформульовані чітко та змістовно. Огляд літератури викладений у 3-х підрозділах щодо актуальності проблеми та свідчить про ерудицію дисертанта та вміння аналізувати здобутки у науковій галузі, зокрема сучасний стан проблеми діабетичної поліневропатії.

Другий розділ охоплює детальну клінічну характеристику обстежених пацієнтів, опис сучасних методів дослідження, що були використані дисертантом, який відображає їх можливості та логістику використання щодо реалізації задач, наведених в роботі.

Третій розділ дисертації містить описання та аналіз клініко-нейрофізіологічних досліджень у хворих на цукровий діабет 2 типу, ускладнений поліневропатією. Заслуговує на увагу розширена клінічна характеристика діабетичної поліневропатії в обстежених хворих та проведений аналіз показників функціонального стану мієліну та аксону периферичних нервів у хворих з діабетичною поліневропатією.

Дисертантом проведено детальний аналіз порушення імунного гомеостазу, як одна з патогенетичних ланок ураження периферичних нервів у хворих на цукровий діабет 2 типу, що викладено у 4-му розділі. Заслуговує на увагу аналіз показників імунного статусу у хворих та проаналізована патогенетична роль інтерлейкіну-1 $\beta$ , фактору некрозу пухлин- $\alpha$  та активації системи комплементу у

прогресуванні діабетичної поліневропатії з урахуванням показників зміни вмісту антитіл до РМР 22 в сироватці крові хворих на ЦД 2 типу, ускладнених ДПН.

Автором у 5-му розділі переконливо наведені підходи до лікування хворих на діабетичну поліневропатію при цукровому діабеті 2 типу та оцінена ефективність запропонованого комплексного лікування у відновленні імунного гомеостазу при діабетичній поліневропатії. В роботі представлена оцінка впливу запропонованого комплексного лікування на вміст периферичного мієлінового білка (РМР 22) при ДПН та проведений аналіз впливу лікування на електрофізіологічні показники периферичних нервів.

### **Недоліки, зауваження та питання щодо результатів дисертаційної роботи**

Робота заслуговує на позитивну оцінку, але є ряд зауважень щодо утруднення сприйняття ряду малюнків та таблиць. Дані зауваження не є принциповими і не зменшують теоретичної та практичної цінності дослідження.

Було б доцільним обговорити наступні питання:

1) Уточніть, в чому проявлялися особливості порушень системи імунного гомеостазу при ІБ та ІІ стадіях ДПН, у порівнянні з хворими без ДПН та з ІІІ стадією у обстежених Вами хворих?

2) Уточніть, за якими більш достовірними показниками у Вашій роботі був виявлений кореляційний зв'язок між рівнем антитіл до РМР22 та ступенем ураження мієліну периферичних нервів?

3) Уточніть практичне значення важливості визначення в Вашій роботі комплексного обстеження хворих на ЦД 2 типу, ускладненого симптомними стадіями ДПН з переважанням процесів де мієлінізації?

### **ВИСНОВОК**

Дисертаційна робота Скрипко Лесі Анатоліївни на тему «**Оптимізація лікування поліневропатії у хворих на цукровий діабет 2 типу на базі комплексного нейроімунного підходу**», що подана в спеціалізовану раду Д.26.613.01 при Національній медичній академії післядипломної освіти ім.

П.Л.Шупика МОЗ України на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби є завершеною самостійною науково-дослідною працею.

За актуальністю теми, методичним рівнем дослідження, науковому ступеню новизни та практичному значенню отриманих результатів дана робота повністю відповідає вимогам п. 13 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. №567, стосовно кандидатських дисертацій за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби, а дисертант заслуговує присудження йому наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15-нервові хвороби.

Завідувач кафедри  
неврології і рефлексотерапії  
Національної медичної академії  
післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика  
МОЗ України  
д. мед. н., професор

Свиридова Н.К.