

РЕЦЕНЗІЯ

**офіційного рецензента, доктора медичних наук, професора кафедри
сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги НУОЗ України
імені П. Л. Шупика, професора Коваленко Ольги Євгеніївни на
дисертаційну роботу**

**Одінцової Тетяни Анатоліївни на тему
«ОСОБЛИВОСТІ КОГНІТИВНИХ ТА ПСИХО-ЕМОЦІЙНИХ РОЗЛАДІВ
У ХВОРИХ НА РОЗСІЯНИХ СКЛЕРОЗ»,
представлену на здобуття наукового ступеня доктора філософії за
спеціальністю**

**14.01.15 – нервові хвороби (22 – Охорона здоров'я, 222 - Медицина)
в разовій спеціалізованій раді ДФ 26.613.100 в Національному університеті
охорони здоров'я України імені П. Л.Шупика МОЗ України**

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

Розсіяний склероз (РС) залишається однією з основних причин інвалідізації молодого працездатного населення та характеризується зростаючим неврологічним дефіцитом та ментальними розладами. Статистичні показники невтішні - в усьому світі від РС страждають понад 2,8 мільйонів людей, у переважної більшості з яких (40-72%) спостерігаються когнітивні порушення, а у 26-41% пацієнтів з різними типами перебігу когнітивні розлади виявляються вже на ранніх стадіях захворювання і мають суттєву тенденцію до зростання з віком. В сучасних умовах когнітивні порушення поглиблюють соціальну та побутову неспроможність, знижують працездатність та якість життя хворих на РС.

До чинників, що впливають на розвиток когнітивних розладів за умови РС, належать немодифіковані, модифіковані та чинники самого захворювання. Немодифіковані включають: генетична склонність, вік, стать; серед модифікованих виділяють: географічні (місце проживання), та чинники, що пов'язані зі способом життя (когнітивний резерв, вміст вітаміну Д у плазмі крові, паління, рівень освіти, рівень фізичного навантаження, сімейний стан, наявність роботи та хобі); до чинників самого захворювання відносяться: тип перебігу, моторний дефіцит, депресія, тривога, розлади сну, тривалість захворювання, кількість загострень, вік дебюту.

Дисертантка підкреслює, що усі перераховані чинники можуть впливати один на одного, погіршуючи загальний стан та якість життя таких пацієнтів, натомість саме раннє виявлення прихованих проявів РС (КП, депресія, тривога та розлади сну) та їх завчасне лікування може потенційно сприяти попередженню агресивного перебігу захворювання або стабілізації стану пацієнта, що й обумовлює актуальність дослідження.

В зв'язку з вищеозначенним, дисертантка поставила собі за мету –

Поліпшення методів діагностики та лікування хворих на РС з проявами когнітивних порушень (КП), психоемоційних розладів та інсомнії різного ступеню вираженості у співставленні з клініко-неврологічними характеристиками захворювання, результатами нейропсихологічного обстеження, нейровізуалізаційними даними.

Для вирішення поставленої мети поставлено завдання дослідження.

1. Вивчити особливості когнітивних порушень у хворих на РС в залежності від типу перебігу, клініко-неврологічних та соціально-демографічних характеристик.
2. Визначити особливості взаємозв'язку між нейровізуалізаційними показниками та характером когнітивних порушень в окремих доменах у пацієнтів з урахуванням різних чинників ризику.
3. Провести комплексну оцінку проявів психоемоційних розладів в залежності від типу перебігу, клініко-неврологічних та соціально-демографічних характеристик.
4. Визначити особливості взаємозв'язку між нейровізуалізаційними даними та особливостями психоемоційних розладів у пацієнтів з різними типами РС.
5. Уточнити взаємозв'язок між когнітивними, психоемоційними порушеннями та розладами сну у хворих з ремітуючо-рецидивуючим та прогресуючими типами перебігу РС.
6. Оцінити характер змін когнітивного та психоемоційного статусу пацієнтів з РС на тлі застосування терапії розладів сну, асоційованих з тривогою.
7. Провести проспективний аналіз розвитку когнітивних та психоемоційних розладів, спираючись на нейровізуалізаційні дані у хворих на РС.

Об'єкт дослідження: когнітивні та психоемоційні розлади на фоні розсіяного склерозу.

Предмет дослідження: клінічні, когнітивні, психоемоційні, нейровізуалізаційні, нейрофізіологічні показники.

Таким чином, можна вважати, що дисертаційне дослідження Одінцової Тетяни Анатоліївни, є актуальним, своєчасним і відповідає питанам не тільки сучасної науки, але й практичної медицини.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами.

Дисертаційна робота виконана у відповідності з планом науково-дослідної роботи у співробітництві кафедри неврології, психіатрії та фізичної реабілітації ПВНЗ «Київський медичний університет» з у відділом вікової фізіології і патології нервової системи ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» на тему: «Медикаментозна терапія та реабілітація хворих з нейрокогнітивними розладами нейродегенеративного і судинного характеру» (№ держреєстрації 0118U100223, 2018-2021рр.); дисертант є співвиконавцем зазначеної науково-дослідної роботи. Тема дисертації затверджена Вченою радою ПВНЗ «Київський медичний університет» (протокол №4 від 27 грудня 2018 року).

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

Достовірність та ступінь обґрунтованості отриманих положень, висновків, рекомендацій є високими, визначаються достатньою за обсягом кількістю клінічних спостережень – в дослідження проведено комплексне обстеження 137 пацієнтів (102 жінки та 35 чоловіків) віком від 22 до 69 років (в середньому $42,9 \pm 9,7$) з діагнозом РС. З метою порівняльного аналізу усі учасники дослідження були розподілені на дві клінічні групи: група А, що включала в себе 106 пацієнтів з ремітуюче-рецидивуючим РС (81 жінка та 25 чоловіків віком від 22 до 67 років; середній вік: $41,8 \pm 10,7$; тривалість захворювання: $10,3 \pm 8,5$ р.); група В, що складалась з хворих на прогресуючі форми РС (21 жінка та 10 чоловіків віком від 28 до 69 років; середній вік: $47,2 \pm 13,6$; тривалість захворювання: $16,6 \pm 12,5$ р.).

Здобувачем використаний комплекс сучасних методів обстежень: клініко-неврологічний, експериментально-психологічний, нейрофізіологічний, статистичний, загально-клінічний, клініко-неврологічний огляд, використання нейро-психологічних опитувальників (Монреальська шкала оцінки когнітивного статусу (MoCA), шкала депресії Бека (BDI), шкала тривоги Гамільтона (HAM-A), Піттсбурзький опитувальник на визначення індексу якості сну (PSQI), шкала астенічного стану (ШАС), модифікована шкала оцінки втоми (MFIS)), лабораторне, нейровізуалізаційне (МРТ-дослідження головного мозку проведено на МР-томографі Siemens з індукцією магнітного поля 1.5T з системою MAGNETOM Avanto SQ) та статистичне обстеження

Структура і обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена державною мовою на 172 сторінках друкованого тексту. Дисертація складається із вступу, огляду літератури, розділу з описанням матеріалу та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та списку використаної літератури, який містить 244 джерела, з них 2 кирилицею, 242 латиницею. Роботу ілюстровано 9 таблицями та 32 рисунками, які покращують сприйняття роботи, узагальнюють фактичний клінічний матеріал і підтверджують, що отримані результати наукового дослідження достовірні та обґрунтовані.

Таким чином, достовірність інтерпретації клінічного матеріалу на основі застосування в роботі достатньої кількості пацієнтів, сучасних методів дослідження, якості його аналізу, сучасність методології, сумніву не викликає.

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

Комплексний підхід до наукового дослідження, що проведено здобувачкою Одінцовою Т.А., відзначається достатнім рівнем **наукової новизни**.

Вперше встановлено наявність прихованих порушень в окремих когнітивних доменах у пацієнтів з різними типами перебігу розсіяного склерозу при загальному балі за шкалою MoCA ≥ 26 .

Вперше описані особливості інсомнії у хворих з різними типами розсіяного склерозу та взаємозв'язок останньої з когнітивними порушеннями та психоемоційними розладами.

Вперше показана ефективність комбінованого препарату кризину та мелатоніну у симптоматичному лікуванні розладів сну та тривоги різного ступеню тяжкості у хворих на розсіяний склероз.

Набуло подальшого розвитку дослідження кореляційних зв'язків між когнітивними порушеннями, психоемоційними розладами та нейровізуалізацією в залежності від типу перебігу та їх взаємний вплив один на одного у хворих на розсіяний склероз.

Поглиблено інформацію щодо когнітивних порушень в окремих доменах у хворих на розсіяний склероз в залежності від наявності різних чинників ризику.

Уточнено взаємозв'язок між характером когнітивних порушень в окремих доменах та нейровізуалізаційними даними у пацієнтів в залежності від клінічних характеристик розсіяного склерозу.

Результати дослідження широко презентовані в наукових публікаціях за темою дисертації: опубліковано 12 наукових праць (з яких 1 одноосібно), з них 3 статті у періодичних наукових виданнях SCOPUS (Source Normalized Impact per Paper), 4 у наукових фахових виданнях України та 5 тез на міжнародні конференції.

4. Важливість результатів дослідження для науки та практики, шляхи їх використання

Практичне значення отриманих результатів. У дисертаційній роботі акцентовано увагу на прихованих немоторних симптомах розсіяного склерозу, з метою виявлення яких до схеми комплексного обстеження слід включити опитувальники для оцінки когнітивного та психо-емоційного статусу – MoCA, BDI, HAM-A та PSQI, навіть за відсутності активних скарг у пацієнта. Використання результатів даної роботи дозволить спрогнозувати виникнення когнітивних порушень, психоемоційних розладів та інсомнії у хворих на розсіяний склероз, спираючись на нейровізуалізаційні дані та виявлені фактори ризику. Доцільним представляється в комплексній терапії пацієнтів з розсіяним склерозом на додаток до препаратів, що модифікують перебіг захворювання, застосовувати симптоматичну терапію у вигляді комбінованого препарату кризину та мелатоніну з метою лікування розладів сну, враховуючи його продемонстровану ефективність у підвищенні якості сну та зниженні проявів тривоги, що опосередковано впливає на когнітивні функції, тим самим поліпшуючи загальне самопочуття та якість життя хворого.

Особистий внесок здобувача.

Дисертаційна робота є самостійно виконаним дослідженням здобувача. Дисертантою спільно з науковим керівником була визначена тема дисертації, мета та задачі для виконання поставленої мети, були визначені групи хворих для проведення дослідження. Самостійно був проведений інформаційний пошук, збір та обробка отриманого матеріалу, сформовано первинну базу даних у програмі Microsoft Excel, проведено статистичний аналіз з використанням програм Graph Pad Prism 9 та STATISTICA 12. Основним є внесок дисертанта у проведення комплексного клініко-неврологічного та нейро-психологічного дослідження. Автор особисто провела аналіз результатів дослідження, статистичну обробку даних із застосуванням сучасного програмного

забезпечення, узагальнила отримані результати, сформулювала основні положення та висновки, підготувала та опублікувала результати дослідження.

Результат дисертації широко апробовані у вигляді усних і постерних доповідей на міжнародних та вітчизняних наукових форумах. Основні положення та результати роботи оприлюднені на науково-практичних конференціях з міжнародною участю: «Хвороба Альцгеймера та хвороба Паркінсона: аспекти сучасної діагностики», м. Київ (2020), Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної неврології», м. Харків (2020), 6th Virtual Congress of the European Academy of Neurology, Paris (2020), VIII міжнародна науково-практична конференція «Психіатрія ХХІ століття: глобальний вплив на сучасне суспільство та нові практики на місцях», м. Київ (2020), Науковий симпозіум з міжнародною участю (в online режимі). «Персоніфіковані підходи щодо неврологічної, психіатричної та наркологічної допомоги», м. Харків (2021), The 3rd Research and Leadership Skills Course for Early Career Mental Health Specialists and Students, Kiev (2021).

Результати дослідження мають широке коло впроваджень:

а) у науково-освітньому процесі: на кафедрі нейрореабілітації із курсами медичної психології, пульмонології та фтизіатрії, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», у відділі судинної патології головного мозку та реабілітації, ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України».

б) у практичній роботі закладів охорони здоров'я: у відділенні деміелінізуючих захворювань нервової системи, КНП Київська міська лікарня №4, у відділенні неврології, Військова частина А1065 «Міністерства оборони України», у неврологічному відділенні поліклініки, КНП «Обласна клінічна лікарня ім. О.Ф. Горбачевського» Житомирської обласної ради та у приватному медичному закладі ТОВ «Медичний центр Асклепій Плюс».

5. Загальна характеристика дисертаційної роботи

Дисертаційна робота Одінцової Т.А. оформлена згідно вимог МОН України, викладена державною мовою на 172 сторінках друкованого тексту. Дисертація складається із вступу, огляду літератури, розділу з описанням матеріалу та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та списку використаної літератури, який містить 244 джерела, з них 2 кирилицею, 242 латиницею. Роботу ілюстровано 9 таблицями та 32 рисунками.

У вступі чітко обґрутована актуальність обраної теми, визначені мета дослідження та завдання роботи, викладено наукову новизну роботи та аспекти її практичного значення, наведені дані про апробацію та впровадження результатів дослідження, чітко визначений особистий внесок дисертанта. Об'єкт і предмет дослідження визначені методично вірно. У вступі здобувачка змістово показала актуальність суттєвої світової проблеми – розсіяного склерозу, що характеризується високою поширеністю та інвалідизацією, зниженням якості життя. Зроблено особливий акцент на факторах ризику і необхідності їхнього дослідження. Ключовим пунктом є питання прихованих немоторних проявів РС – когнітивних та емоційно-вольових розладів та обґрунтування дікувально-профілактичних заходів. Дисерантка логічно окреслила межу між відомими даними та недостатньо висвітленими у спеціальній літературі із предмету дослідження, тим самим обґрунтувала мету дослідження, що сформульована чітко і відповідає рівню дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

Основна частина дисертації розпочинається з аналітичного огляду
літератури.

Розділ 1. «**Сучасний стан проблеми когнітивних порушень, депресії, тривоги та розладів сну у хворих на розсіяний склероз**» складається з 3-х підрозділів - 1. Когнітивні порушення у хворих на розсіяний склероз: сучасні уявлення про патогенетичні явища та методи лікування. 2. Психо-емоційні розлади у хворих на розсіяний склероз. 3. Розлади сну у хворих на розсіяний склероз

В огляді літератури дисерантка глибоко, всебічно дослідила основні етапи розвитку наукової думки з обраної проблеми, проаналізувала наукові роботи останніх років з предмету дослідження, а саме: розповсюдженості РС в Україні та світі, теорій етіопатогенезу РС, факторів ризику, методів дослідження, клінічні та патофізіологічні аспекти РС, класифікації. Дисерантка співставила різні точки зору на певні наукові питання, висвітлила і узагальнила основні наукові напрямки, що потребують подальшого вивчення з проблеми як діагностики, так і лікування РС, зокрема немоторних її проявів. Здобувачка чітко резюмувала ті проблемні питання, що залишилися невирішеними, і чітко визначила місце свого наукового дослідження в їх розв'язанні. Огляд літератури написаний послідовно, грамотно, в аналітичному стилі, що свідчить про добре знання дисеранткою не тільки вітчизняної, але й світової літератури з цього питання, містить достатню кількість літературних джерел, що яскраво підкреслює ерудицію автора.

Розділ 2 «Матеріал і методи» включає 2 підрозділи, де в І наводяться дані щодо дизайну дослідження та характеристики хворих, принципи розподілу, основної та контрольної груп, їх вік, стать, тривалість захворювання та клінічні форми РС, критерії включення/виключення в дослідження тощо.

В дослідження було включено 137 пацієнтів (102 жінки та 35 чоловіків) віком від 22 до 69 років (в середньому $42,9 \pm 9,7$) з діагнозом РС. Хворі знаходились на обстеженні в Київському міському центрі розсіяного склерозу. Діагнози ремітуючо-рецидивуючий (PPPC), вторинно-прогресуючий (ВПРС) та первинно-прогресуючий розсіяний склероз (ППРС) всім пацієнтам було встановлено відповідно до критеріїв Мак-Дональда 2017р. Всі дослідження проведені з дотриманням основних біоетичних норм та вимог Гельсінської декларації, тощо. Перед початком обстеження кожен досліджуваний підписав інформовану добровільну згоду на проведення діагностики, лікування та обробку персональних даних.

Дисертанткою чітко позначені критерії включення та виключення хворих в дослідження.

Для порівняльного аналізу усі пацієнти були розподілені в залежності від типу перебігу захворювання: група А – пацієнти з ремітуючо-рецидивуючим (PPPC) ($n=106$; 81 жінка та 25 чоловіків віком від 22 до 67 років, середній вік: 41.8 ± 10.7 , тривалість захворювання: 10.3 ± 8.5 років) та група В – учасники дослідження з прогресуючими формами захворювання ($n=31$; 21 жінка та 10 чоловіків віком від 28 до 69 років, середній вік: $47,2 \pm 13,6$, тривалість захворювання: $16,6 \pm 12,5$ років).

У 2 підрозділі цього розділу, що складається ще з 4-х пунктів, надається детальна характеристика методик, використаних в дослідженні, які дуже чітко описані та добре обґрунтовані.

Зазначено, що всі пацієнти були обстежені за уніфікованою схемою з використанням формалізованих карт. До клініко-неврологічного обстеження входили ретельне вивчення анамнезу захворювання і життя (фіксувалися рік та вік пацієнта на момент дебюту РС, тип перебігу, кількість загострень), даних медичної документації, попередніх інструментальних обстежень, аналіз лабораторних показників (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, ТТГ), полімеразна ланцюгова реакція на виявлення Covid-19 (в усіх учасників був негативний результат). З метою виключення коморбідної патології усі пацієнти були обстежені кардіологом, ендокринологом, пульмонологом, гінекологом (лише жінки) та психіатром (для виключення органічної диспресії та тривоги тяжкого ступеню). Для оцінки фізичної інвалідизації у хворих була використана шкала EDSS Куртцке (Expanded Disability Status Scale).

Усі пацієнти пройшли **нейровізуалізаційне обстеження, а саме, МРТ-дослідження головного мозку**, що було проведено на МР-томографі Siemens з індукцією магнітного поля 1.5T з системою MAGNETOM Avanto SQ. МР-знімки в аксіальній, сагітальній та корональній проекціях виконані в режимах T1, T2 (в тому числі з парамагнітним контрастом), T2blade dark-f1 та DWI.

Для оцінки когнітивних показників використано Монреальську шкалу оцінки когнітивного статусу (Montreal Cognitive Assessment / MoCA)

Наявність депресії та ступінь вираженості останньої у пацієнтів оцінювали за допомогою шкали депресії Бека (Beck Depression Inventory / BDI)

За допомогою шкали тривоги Гамільтона (Hamilton Anxiety Rating Scale / HAM-A) оцінювали ступінь вираженості тривоги. Якість сну оцінювали за допомогою Піттсбурзького опитувальника на визначення індексу якості сну (The Pittsburgh Sleep Quality Index / PSQI). Ступінь вираженості астенії оцінювали за допомогою шкали астенічного стану (ШАС). Ступінь тяжкості розумової та фізичної втоми визначався за допомогою модифікованої шкали оцінки втоми (Modified Fatigue Impact Scale / MFIS).

Статистичну обробку отриманих в ході дослідження результатів проводили за допомогою сучасного програмного забезпечення: Microsoft Excel версія 16.0.12527.21236 (© Microsoft Corporation, США); Graph Pad Prism 9.0.0 (© GraphPad Software, США); STATISTICA 12.5. 192.5 (© StatSoft, Inc., США). Таким чином, розроблений план дослідження з чіткими критеріями відбору пацієнтів, комплекс обстежень та статистичні методи обробки отриманих даних дають змогу виконати всі поставлені у дослідженні завдання та досягти мети дослідження.

Третій розділ «**Характеристика когнітивних порушень у хворих на розсіяний склероз**» складається з трьох підрозділів.

В першому з них авторка презентує **загальну характеристику когнітивних порушень** у хворих на розсіяний склероз, де детально аналізує частоту КП різного ступеня в різних групах, зокрема, ураження когнітивних доменів при відсутності когнітивних порушень за загальним балом MoCA, а також залежно від тривалості захворювання, де було визначено, що розлади в окремих когнітивних доменах були виявлені навіть при балі MoCA \geq 26 в обох клінічних групах, а при тривалості захворювання менше 10-ти років переважали когнітивні порушення помірного ступеню тяжкості серед усіх хворих, що підкреслює гостроту проблеми когнітивних порушень при розсіяному склерозі.

В другому підрозділі представлені аналітичні дані **факторів ризику виникнення/ прогресування когнітивних порушень у хворих на розсіяний**

склероз. Шляхом мультифакторіального аналізу були виділені основні фактори впливу на когнітивні порушення у хворих обох груп: вік, стать, тривалість захворювання, вік дебюту захворювання, кількість загострень, рівень освіти, сімейний стан, працевлаштованість, тютюнопаління, наявність хобі, бал EDSS, BDI, HAM-A, та PSQI. Ретельна статистична обробка визначених показників дозволила виявити, що достовірно на вираженість когнітивних порушень у пацієнтів з PPPC впливали наявність депресії, кількість загострень та рівень освіти; а у хворих з прогресуючими формами РС – сімейний стан та тютюнопаління. Також в обох клінічних групах було виявлено негативний зв’язок між балом за шкалою MoCA та балами шкал BDI та EDSS, а в групі досліджуваних з рецидивуючо-ремітуочим РС також з кількістю загострень.

В третьому підрозділі III розділу проаналізовано **взаємозв’язок між нейровізуалізаційними даними та показниками когнітивного статусу у пацієнтів з РС.** Отже, було виявлено, що у в групі пацієнтів з PPPC зниження пам’яті було асоційоване з наявністю вогнищ в лобній, скроневій, тім’яній долях, мозолистому тілі, при атрофії головного мозку, поєднаному ураженні лобної долі та мозолистого тіла, поєднанні вогнищ в лобній долі та атрофії головного мозку, скроневої долі та мозолистого тіла, тім’яної долі та мозолистого тіла, скроневої та тім’яної долей, лобної, скроневої та тім’яної долей, лобної та скроневої долей, лобної та тім’яної долей, тім’яної долі та атрофії головного мозку.

Зниження уваги у пацієнтів з PPPC було асоційоване з наявністю вогнищ в лобній, скроневій, тім’яній долях, мозолистому тілі, поєднаному ураженні лобної долі та мозолистого тіла, скроневої долі та мозолистого тіла, тім’яної долі і мозолистого тіла, комбінованого ураження лобної і скроневої долей, лобної і тім’яної долей, при наявності атрофії головного мозку як самостійно, так і в поєднанні з вогнищевим ураженням лобної або тім’яної долей.

Розлади виконавчих функцій серед хворих на PPPC були пов’язані з вогнищевим ураженням лобної, скроневої, тім’яної долей, мозолистого тіла, комбінованим ураженням лобної долі та мозолистого тіла, скроневої долі і мозолистого тіла, тім’яної долі та мозолистого тіла, скроневої і тім’яної долей, лобної та тім’яної долей, та з наявністю атрофії головного мозку самостійно та в комбінації зі скроневою або тім’яною долями.

В групі пацієнтів з PPPC вербалльні розлади були асоційовані з вогнищами демієлінізації в лобній, скроневій, тім’яній долях, мозолистому тілі, комбінованому ураженні лобної, скроневої або тім’яної долі і мозолистого тіла, лобної долі зі скроневою або тім’яною долями, наявністю атрофії головного мозку окремо та в поєднанні зі скроневою долею.

Порушення абстрактного мислення серед пацієнтів з РРРС було асоційоване з вогнищами в лобній, скроневій, тім'яній долях, мозолистому тілі, поєднаному ураженні мозолистого тіла та лобної, скроневої або тім'яної долей, комбінованого ураження лобної і скроневої долей, лобної і тім'яної долей, при поєднаному ураженні одночасно лобної, скроневої та тім'яної долей, при наявності атрофії головного мозку як самостійно, так і в поєднанні з вогнищевим ураженням лобної або тім'яної долей.

В групі пацієнтів з прогресуючими формами РС розлади пам'яті були асоційовані з наявністю вогнищ в лобній долі; зниження уваги було пов'язане з локалізацією вогнищ в тім'яній долі та мозолистому тілі; наявність порушення зорово-просторової орієнтації та виконавчих функцій асоційована з присутністю вогнищ в скроневій долі, мозолистому тілі окремо та в поєднанні; порушення абстрактного були пов'язані з локалізацією вогнищ в скроневій, тім'яній долях та мозолистому тілі.

Четвертий розділ присвячений характеристиці психо-емоційних порушень та розладів сну у хворих на розсіяний склероз, де було визначено ряд положень:

Серед хворих з рецидивуючо-ремітуочим типом перебігу РС депресія частіше була відсутня ($p<0,0001$), а в групі з прогресуючими формами РС переважала депресія легкого ступеню ($p=0,0051$). В групі з рецидивуючо-ремітуочим типом на вираженість депресії впливали когнітивні порушення ($p=0,0070$), тривога ($p=0,0107$), розлади сну ($p=0,0291$), бал EDSS ($p=0,0379$); а у пацієнтів з прогресуючими формами РС сімейний стан ($p=0,0058$) та тютюнопаління ($p=0,0428$) впливали на вираженість депресії.

У пацієнтів з рецидивуючо-ремітуочим типом перебігу частіше була відмічена відсутність тривоги ($p=0,0176$), а в групі з прогресуючими формами РС достовірної різниці не було в ступенях тяжкості. В групі хворих з рецидивуючо-ремітуочим типом на вираженість тривоги – наявність розладів сну ($p=0,0033$), депресії ($p=0,0107$). В той час як, у пацієнтів з прогресуючими формами РС на вираженість тривоги впливали наявність розладів сну ($p=0,0208$) та відсутність хобі ($p=0,0388$).

В групі А депресія помірного ступеню частіше зустрічалась за наявності атрофії головного мозку ($p=0,0296$), при поєднаному ураженні лобної долі та мозолистого тіла ($p=0,0119$). При комбінованому ураженні скроневої долі та мозолистого тіла з більшою частотою зустрічалась тривога легкого ступеню ($p=0,0315$). Тривога помірного ступеню частіше відмічалась при поєднаному ураженні лобної та тім'яної долей ($p=0,0183$). В групі В не було виявлено

закономірностей між локалізацією вогнищ в головному мозку та ступенем вираженості психоемоційних розладів.

Розлади сну при РС не являються одним із основних симптомів (в групі з рецидивуючо-ремітуочим типом перебігу вони були присутні у 40% хворих, а серед пацієнтів з прогресуючими типами – у 55%), частіше вони асоційовані з наявністю тривоги чи навіть є її похідними.

У пацієнтів з рецидивуючо-ремітуочим типом перебігу РС тяжкість розладів сну достовірно була асоційована з тривогою ($r=0,44$; $p<0,0001$), депресією ($r=0,38$; $p<0,0001$), віком ($r=0,3$; $p=0,0016$), кількістю загострень ($r=0,25$; $p=0,0098$) та ступенем інвалідизації ($r=0,22$; $p=0,0201$), а в групі з прогресуючими типами перебігу вираженість розладів сну залежала від наявності тривоги ($p=0,0208$) та відсутності хобі ($p=0,0388$).

В групі з рецидивуючо-ремітуочим типом перебігу розлади сну легкого ступеню частіше зустрічались при ізольованому ураженні лобної долі ($p=0,0321$) та поєднаному ураженні лобної долі та мозолистого тіла ($p=0,0335$). В групі з прогресуючими формами РС розлади сну легкого ступеню були пов’язані з наявністю вогнищ в лобній ($p=0,0025$), тім’яній ($p=0,0003$) долях, мозолистому тілі ($p=0,0100$), атрофією головного мозку ($p<0,0001$), одночасним ураженням лобної долі та мозолистого тіла ($p=0,0220$) та поєднаним ураженням лобної долі з атрофією головного мозку ($p=0,0008$).

В розділі 5 дисертантка обґруntовує та пропонує симптоматичне лікування розладів сну у хворих на розсіяний склероз, де охарактеризовано склад та якості препаратів, продемонстровано їхню переконливу ефективність, а саме: застосування комбінованого препарату кризину та мелатоніну виявилося ефективним у лікуванні пацієнтів з РС за умови поєднання порушення сну та тривоги, сприяло нормалізації сну та зменшенню проявів тривоги та астенії, а відтак покращувало якість їх життя. Препарат може бути рекомендованим для застосування у лікуванні пацієнтів з коморбідністю тривоги та інсомнії.

У 6, заключному розділі представлена прогностична оцінка розвитку когнітивних порушень та психоемоційних розладів в залежності від локалізації вогнищ деміслінізації в головному мозку, тим самим дисертантка наводить підсумкову риску виконаної роботи. Підкреслено, що при прогресуючих формах перебігу РС ймовірність розвитку когнітивних порушень достовірно

вища. Прогностична оцінка розвитку порушень пам'яті у хворих на РРРС достовірно залежала від наявності атрофії головного мозку в поєднанні з ураженням тім'яної долі, а у пацієнтів з прогресуючими формами РС – від наявності поєднаного ураження скроневої долі та мозолистого тіла та наявності вогнищ в тім'яній долі. Прогностична оцінка розвитку розладів виконавчих функцій / зорово-просторової орієнтації у хворих на рецидивуючо-ремітуючий РС достовірно залежала від наявності вогнищ в лобній та тім'яній долях, у хворих з прогресуючими типами перебігу РС – від ураження лобної та скроневої долей. Достовірних даних щодо залежності потенційного розвитку розладів уваги, вербальних функцій та абстрактного мислення від локалізації вогнищ деміелінізації не було виявлено серед пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим типом перебігу, водночас, в групі хворих з прогресуючими формами РС комбіноване ураження лобної долі та мозолистого тіла було асоційоване з ризиком виникнення вербальних розладів, ризик зниження абстрактного мислення був пов'язаний з наявністю вогнищ в лобній та скроневій долях та ін.

Ця заключна частина дисертації засвідчує високий теоретичний і практичний рівень дисертації, демонструє професійну зрілість здобувача.

Висновки обґрунтовані, випливають зі змісту роботи, поставленої мети, хоча й, на мій погляд, децьо розширені за змістом.

Практичні рекомендації щодо використання результатів дисертаційної роботи в широкій клінічній практиці сформульовані грамотно, логічно завершуючи викладення дисертації.

Таким чином, визначена у дисертаційній роботі мета досягнута.

Зauważення:

Непринципові зауваження та пропозиції щодо покращення викладення матеріалу дисертації були обговорені з дисертантом, прийняті нею до уваги й опрацьовані.

Поодинокі стилістичні та технічні неточності при комп'ютерному наборі тексту дисертації ні в якій мірі не знижують її наукової та практичної цінності.

В цілому, робота добре продумана дисертантом та його керівником, клінічний матеріал адекватно проаналізований, акуратно оформленений.

При обговоренні матеріалів дисертаційного дослідження звертала на себе увагу висока грамотність здобувача як у питаннях наукового пошуку, так і практичної медицини. Одінцова Тетяна Анатоліївна глибоко володіє матеріалом дослідження, проявила широкий кругозір щодо суміжних питань зазначеної теми, склала позитивне враження як науковець і практикуючий лікар. Викликає великої поваги висока грамотність дисертантки ї у питаннях сучасної статистики

Зокрема, враховуючи практичну значущість отриманих результатів дослідження, рекомендовано ще більш широке впровадження його результатів в практичну медицину та навчальний процес на профільних кафедрах медичних закладів країни.

Оцінюючи загалом роботу позитивно, слід звернути увагу здобувачки на деякі **дискусійні питання**:

1. Як Ви враховували вплив вікового когнітивного зниження на когнітивні зміни, що пов'язані з РС, враховуючи досить значний віковий діапазон у досліджуваних хворих?
2. Чи спостерігали Ви різницю когнітивних та психоемоційних змін в групі з прогресуючими формами РС – між хворими з ВПРС та ППРС?
3. Ваше бачення використання результатів Вашого дослідження в сімейній медицині?

На всі питання дисертантка дала вичерпні відповіді.

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Одінцової Тетяни Анатоліївни на тему «**ОСОБЛИВОСТІ КОГНІТИВНИХ ТА ПСИХОЕМОЦІЙНИХ РОЗЛАДІВ У ХВОРИХ НА РОЗСІЯНИХ СКЛЕРОЗ**» на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 14.01.15 – Нервові хвороби, (22 – Охорона здоров'я), є завершеною науковою працею автора, і є такою, що містить суттєві теоретичні та практичні здобутки для науки і практичної медицини.

В науковому дослідженні отримано нові науково обґрунтовані розробки в галузі неврології, що дозволить покращити медичну допомогу хворим на розсіяний склероз. Дисертанткою загострено увагу та показано велике значення ранньої діагностики когнітивних та психоемоційних розладів, розладів сну у хворих на РС, обґрунтовано та оптимізовано лікування хворих.

Таким чином, дисертаційна робота Одінцової Т.А. за своєю актуальністю, науковою новизною, теоретичним і практичним значенням відповідає вимогам, які висуваються до кандидатських дисертацій, а саме: п. 9, 11 Постанови Кабінету Міністрів України від 24. 07. 2013р. № 567 «Про затвердження порядку присудження наукових ступенів і присвоєння звання старший науковий співробітник», а її автор Одінцова Т.А. після доопрацювання непринципових зауважень і побажань заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби.

Офіційний рецензент:

доктор медичних наук,
професор кафедри сімейної медицини
та амбулаторно-поліклінічної допомоги
НУОЗ України імені П. Л. Шупика

О .Е. Коваленко



МОЗ України
ЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ
ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ імені П.Л.ШУПІКА
засвідчує

O. Kovaleenko
11.11.2022