

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, старшого дослідника, завідувача кафедри неврології, психіатрії та фізичної реабілітації Київського медичного університету **Копчак Оксани Олегівни** на дисертаційну роботу **Демидас Олени Василівни «Клініко-неврологічні, нейропсихологічні та параклінічні характеристики у пацієнтів з виразковою хворобою дванадцятипалої кишки»**, представлену на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» в разовій спеціалізованій раді в Національному університеті охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України.

1. Актуальність обраної теми дисертації.

Відповідно до сучасних уявлень, виразкова хвороба (ВХ) - багатофакторне та складне захворювання, викликане дисбалансом захисних та агресивних факторів внутрішнього та зовнішнього середовища. Незважаючи на досягнення останніх років, вона залишається причиною смертності та призводить до виникнення клінічних проблем. Не дивлячись на наукові досягнення останніх років, в тому числі відкриття інфекції *Helicobacter pylori*, це захворювання продовжує залишатися проблемою через побічні ефекти, високу частоту рецидивів при використанні різних противиразкових препаратів та швидку появу резистентності до антимікробних препаратів при сучасних методах лікування *H. pylori*.

У незначної частини пацієнтів з виразкою шлунка або дванадцятипалої кишки немає чіткої етіології, і їх маркують як такі, що мають ідіопатичну виразкову хворобу. Саме у цих пацієнтів психосоціальні фактори можуть відігравати значну роль у виникненні захворювання. Психосоматичний аспект захворювання, особливо у зв'язку з виразкою дванадцятипалої кишки, розглядається в численних дослідженнях як важливий фактор, що сприяє виникненню та інтенсивності симптомів виразкової хвороби. Отже, виразкова хвороба являє собою синдром зі складною етіологією та патогенезом і спонукає підтримувати цілісний погляд на хвору людину.

Враховуючи вище зазначене, дослідження патогенетичного значення соматоневрологічних взаємовідносин при виразковій хворобі дванадцятипалої кишки є актуальним, як для удосконалення діагностики, так і щодо оптимізації підходів до терапевтичної практики, з урахуванням участі нервової системи в патогенезі патологічного процесу, саме тому рецензована дисертаційна робота є актуальною для сучасної науки і практики.

2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана у відповідності з індивідуальним планом аспіранта.

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

Дисертаційна робота має концепцію, для обґрунтування якої автором розроблений чіткий, логічний дизайн, побудований на засадах доказової медицини (матеріал, принцип формування груп, методи та аналіз результатів дослідження). В основу роботи покладено аналіз результатів дослідження пацієнтів за період з 2018 по 2022 роки, які проходили обстеження та лікування у відділенні гастроентерології та центрі шлунково-кишкових кровотеч Київської міської клінічної лікарні № 12, яка є клінічною базою кафедри неврології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика. Було проведено комплексне обстеження 84 пацієнтів із ВХ ДПК у стадії загострення та 84 — повторно в стадії ремісії захворювання. Вік обстежуваних становив 25–60 років, середній вік — $39,90 \pm 1,29$ року. Серед них чоловіків — 61 (72,6%), жінок — 23 (27,4%). Усі обстежені були поділені на дві групи за ознакою наявності загострення (1-ша група) чи ремісії ВХ ДПК (2-га група). Було проведено комплексне обстеження 60 пацієнтів з виразковою хворобою дванадцятипалої кишки (ДПК) в стадії загострення залежно від наявності у цих пацієнтів *Helicobacter pylori*. Вік обстежених осіб був від 25 до 60 років. Середній вік пацієнтів склав $39,80 \pm 1,29$ роки. Серед обстежених переважали чоловіки 43 (71,7%), жінок було відповідно 17 (28,3%). Усі обстежені були поділені на дві групи за ознакою наявності інфекції *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) у пацієнтів з ВХ ДПК (1-ша група) чи її відсутності у пацієнтів з ВХ ДПК (2-га група). Контрольну групу

становили 30 практично здорових осіб без соматичної патології, що відповідали за віковим та статевим складом особам з основних груп.

Клінічне обстеження хворих проводилося за єдиною загальноприйнятою схемою і включало збір та оцінку анамнезу, об'єктивне дослідження, включаючи розширений неврологічний статус та дослідження стану ШКТ. Всім пацієнтам було проведено комплексне нейропсихологічне обстеження (опитувальник Спілбергера-Ханіна для оцінки реактивної та особистісної тривожності, шкала депресії Бека, шкала короткого обстеження психічного стану (MMSE) для оцінки когнітивних функцій, таблиці Шульте з метою оцінки швидкості переключення уваги та динаміки працездатності за допомогою таблиць Шульте, методика САН для оцінки самопочуття, активності та настрою, опитувальники для визначення ознак вегетативних змін Вейна для заповнення пацієнтом та для заповнення лікарем з метою дослідження показників стану вегетативної нервової системи. Клініко-лабораторне дослідження включало ЗАК, визначення рівня С-реактивного білка, загального холестерину, глюкози, сечовини та креатиніну в крові, розрахунок індексу співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів (NLR) та показника відношення тромбоцитів до лімфоцитів (PLR). Інструментальні методи обстеження включали: електроенцефалографію, імпедансну плетизмографію (РЕГ), та рентгенографію грудного відділу хребта. Всім пацієнтам з ВХ ДПК було проведено езофагогастродуоденоскопію з виконанням експрес діагностики *H.pylori* в ендоскопічному кабінеті (швидкий уреазний тест).

Статистична обробка отриманих результатів проводилась з використанням персонального комп'ютера та пакета програм для обробки та аналізу статистичної інформації «STATISTICA 6.0».

Використання сучасних релевантних методів обстеження дозволило автору досягти мети дослідження та повністю вирішити поставлені в роботі задачі. Кожне нове положення знайшло логічне, наукове обґрунтування, на підставі якого створені практичні рекомендації. Достовірність даних дисертаційного дослідження підтверджена достатнім обсягом спостережень та використанням надійних сучасних методів статистичної обробки отриманих результатів.

4. Наукова новизна та теоретична значимість отриманих результатів.

Дисертантом вперше, спираючись на дані клініко-неврологічного, нейропсихологічного, лабораторного та інструментального дослідження було проведено визначення характеристик соматоневрологічних взаємовідносин за умови наявності у пацієнтів виразкової хвороби дванадцятипалої кишки в стадіях загострення і ремісії; а також в залежності від наявності у хворих *Helicobacter pylori*, спираючись на результати багатofакторного аналізу, автором були описані діагностично та прогностично значущі особливості.

Рецензована дисертаційна робота містить достатній об'єм інноваційних результатів. Провівши оцінку найважливіших здобутків дисертаційного дослідження, варто відмітити наступні результати, що мають вагому наукову новизну:

– автором підкреслено, що більшість психосоматичних скарг, неврологічних симптомів та проявів вегетативної дисфункції зустрічалися як в стадії загострення, так і в стадії ремісії ВХ ДПК. Всі знайдені клініко-неврологічні особливості достовірно частіше спостерігалися в стадії загострення захворювання;

– дисертантом виявлено, що для пацієнтів з ВХ ДПК є притаманними такі прояви, як тривожність, депресивні розлади, зниження самопочуття та порушення когнітивних функцій, при чому і більш вираженими останні були у хворих з ВХ ДПК *H.pylori*-позитивною в порівнянні таким в групі пацієнтів з ВХ ДПК *H.pylori*-негативною. В порівняльному аспекті автором виявлено, що в ремісії психо-емоційний стан хворих достовірно покращується;

– у разі проведення аналізу РЕГ показників церебральної геодинаміки як у каротидній, так і у вертебрально-базиллярній системах у пацієнтів з ВХ ДПК *H.pylori* «+», порівняно з групою пацієнтів ВХ ДПК *H.pylori* «-», спостерігалось достовірне збільшення діастолічного та дикротичного індексів, що вказувало на більш виражене утруднення венозного відтоку та підвищення тонуусу мозкових судин за умови наявності у останніх *H.pylori*;

- на ЕЕГ у пацієнтів із ВХ ДПК незалежно від наявності *H. pylori* спостерігалися зміни біоелектричної активності головного мозку у порівнянні з контрольною групою. У групі *H. pylori*-позитивних пацієнтів із ВХ ДПК при

зіставленні з групою Н. рylogy-негативних встановлено статистично значущі відмінності за показниками біоелектричної активності головного мозку щодо амплітуди та частоти хвиль, коефіцієнтів міжпівкулевої асиметрії, індексів потужності загальних діапазонів спектра.

Основні положення та результати дисертаційного дослідження доповідалися на науково-практичних конференціях з міжнародною участю: науково - практична конференція з міжнародною участю «Young science 3.0», 26 березня 2021, м. Київ, Україна, науково - практична конференція з міжнародною участю «Young science 4.0», 30 травня 2022, м. Київ, Україна, VI Науково - практична конференція з міжнародною участю « Психосоматична медицина: наука та практика », 02-03 листопада 2023, м. Київ, Україна та науково – практичний симпозиум з міжнародною участю «Моделі надання неврологічної, психіатричної та наркологічної допомоги населенню в період війни », 24-25 листопада 2023, м. Харків, онлайн.

5. Практичне значення результатів дослідження.

Знайдені дисертантом клініко-неврологічні, нейропсихологічні та параклінічні особливості у пацієнтів з ВХ ДПК дозволять удосконалити діагностику та лікувальний підхід у пацієнтів з ВХ ДПК, беручи до уваги патогенетичний вклад нервової системи.

Автором підкреслено важливість клініко-неврологічного обстеження, виявлення нейропсихологічних змін та діагностики вегетативних порушень у пацієнтів з ВХ ДПК.

Отримані в науковій роботі результати можуть бути використані у навчальному процесі кафедри неврології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика при викладанні студентам, інтернам та лікарям.

6. Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності.

Перевірка дисертації програмним засобом «StrikePlagiarism.com» не виявила ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації. Наукові досягнення є власним напрацюванням автора.

7. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

За темою дисертації було опубліковано 11 наукових публікацій (з яких 5 одноосібно), з них 1 стаття у журналі, що входить до наукометричної бази Scopus, 7 статей у наукових фахових виданнях України та 3 тези в матеріалах міжнародних конференцій.

8. Особистий внесок здобувача в одержання наукових результатів, що виносяться на захист.

Дана дисертаційна робота є самостійно виконаним дослідженням здобувача. Дисертантом спільно з науковим керівником професором Ткаченко Оленою Василівною проведений вибір напрямку дослідження, сформульовані мета та завдання, визначено тему, сформовано групи хворих для проведення досліджень. Автором самостійно проведено аналіз сучасної літератури з проблеми, що вивчається, здійснено інформаційний та патентний пошук, збір та обробку отриманого матеріалу, сформовано первинну базу даних у програмі Microsoft Excel, проведено статистичний аналіз з використанням програми «STATISTICA 6.0». Комплексне клініко-неврологічне та нейропсихологічне дослідження, аналіз результатів клініко-лабораторних та клініко-інструментальних досліджень проведені безпосередньо здобувачем. Дисертантом власноруч написано всі розділи дисертації, сформульовано основні положення і висновки, підготовлено до друку публікації результатів дослідження. Отже, вагомий особистий внесок аспіранта не викликає сумнівів.

9. Характеристика розділів та оцінка змісту дисертації.

Матеріали дисертації викладено послідовно у формально-логічний спосіб з дотриманням наукового стилю. Дисертаційна робота викладена державною мовою на 199 сторінках друкованого тексту і складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи», 3 розділів власних досліджень, висновків, списку використаних джерел, який включає 310 посилань (36 – кирилицею, 274 – латиною). Робота ілюстрована 18 таблицями і 22 рисунками.

Вступ дисертації відображає актуальність досліджуваної проблеми, містить мету і завдання дослідження відповідно до предмета та об'єкта дослідження, використані наукові методи, наукову новизну і практичне значення отриманих результатів, а також у вступні наведено дані щодо структури, обсягу дисертації,

висвітлено обсяг апробації результатів дисертаційного дослідження та значний особистий внесок здобувача.

У першому розділі **«Огляд літератури»** відображено обґрунтування вибору теми дослідження за результатами опрацювання достатнього обсягу вітчизняних та зарубіжних джерел. Автором наведено сучасні уявлення про виразкову хворобу дванадцятипалої кишки, проаналізовано осанні дані літературних джерел щодо стану дослідження характеристик нервової системи при виразковій хворобі дванадцятипалої кишки. Дисертантом з урахуванням новітніх даних літератури описано сучасні погляди на інфекцію Хелікобактер пілорі інфекцію. Опрацьований літературний матеріал засвідчив достатній рівень обізнаності дисертанта із сучасним станом досліджуваної проблеми. Даний розділ продемонстрував добрий аналітичний потенціал дисертанта.

У другому розділі **«Матеріали та методи дослідження»** автором описано план дослідження із зазначенням критеріїв включення та виключення, наведена детальна загальна характеристика хворих клінічних та контрольної груп. Також дисертантом деталізовані використані методи нейропсихологічного, клініко-лабораторного та інструментального дослідження. Автором використані сучасні методи статистичної обробки отриманих даних із застосуванням електронних таблиць «Excel» та пакета програм для статистичної обробки інформації «STATISTICA 6.0».

Чітке втілення протоколу дослідження дозволило автору сформулювати групи достатньої чисельності та застосувати сучасні релевантні статистичні методики обробки даних для отримання достовірних результатів, а отже і досягти поставлені у роботі мету та вирішити завдання.

У третьому розділі **«Клініко – неврологічні характеристики у пацієнтів з виразковою хворобою дванадцятипалої кишки»** наведена дисертантом характеристика матеріалу дає підстави вважати, що більшість психосоматичних скарг, проявів вегетативної дисфункції та неврологічних проявів зустрічалися як в стадії загострення, так і в стадії ремісії захворювання. Всі виявлені клініко-неврологічні особливості достовірно частіше спостерігалися в стадії загострення ВХ ДПК. Наявність вегетативних порушень у пацієнтів із ВХ ДПК негативно впливала

на перебіг захворювання та позначалася на психоемоційному стані, що знижувало якість життя таких хворих. Результати проведеного клініко-неврологічного дослідження дозволяють зробити висновок, що скарги на головний біль та парестезії зустрічалась достовірно частіше у пацієнтів з ВХ ДПК *H.pylori* «+», ніж у пацієнтів ВХ ДПК *H.pylori* «-», синдром полінейропатії різного ступеня вираженості і з різним набором клінічних проявів зустрічався достовірно частіше у пацієнтів з ВХ ДПК *H.pylori* «+»; крім того пацієнти з *H. pylori* «+» достовірно частіше, ніж пацієнти з *H. pylori* «-», скаржились на запаморочення (63,3% проти 33,3%). Дисертантом встановлено достовірне збільшення частоти астено-депресивного синдрому у пацієнтів, з *H.pylori* «+» (відповідно 63,3% проти 30%). Розділ добре ілюстровано рисунками, отримані автором дані коректно представлені та зведені у таблиці.

У четвертому розділі **«Нейропсихологічні і психометричні показники у пацієнтів з виразковою хворобою дванадцятипалої кишки»**, провівши детальний аналіз отриманих результатів, автор наголошує, що для пацієнтів з ВХ ДПК є характерними прояви дисфункції нервової системи, зокрема тривожність, депресивні розлади, зниження самопочуття та когнітивні порушення. Порівняльний аналіз результатів тестування в динаміці (в загостренні ВХ ДПК та в ремісії) дозволив автору заключити, що в ремісії психо - емоційний стан хворих достовірно покращується. Наявність змін в емоційній сфері у пацієнтів із ВХ негативно впливає на перебіг захворювання і є однією з причин зниження якості життя та працездатності. Дисертант в даному розділі підкреслює, що прояви депресії зафіксовані, як при ВХ ДПК *H.pylori*-позитивній, так і при ВХ ДПК *H.pylori*-негативній, однак зазначає, що рівень депресії був достовірно вищим в групі пацієнтів з ВХ ДПК *H.pylori*-позитивним в порівнянні з таким в групі пацієнтів з ВХ ДПК *H.pylori*-негативним статусом. Підвищення рівня тривожності відмічено в обох обстежених групах, втім вищі показники особистісної та реактивної тривожності були виявлені в групі хворих з ВХ ДПК *H.pylori*-позитивним статусом. При загостренні ВХ ДПК незалежно від наявності *H.pylori* інфекції у пацієнтів спостерігалось значне зниження активності, погіршення самопочуття та настрою. В

групі пацієнтів з ВХ ДПК *H.pylori*-позитивною були зафіксовані нижчі показники самооцінки функціонального стану. Зауважень до розділу немає.

У п'ятому розділі «**Параклінічні характеристики у пацієнтів з виразковою хворобою дванадцятипалої кишки**» автором зроблений висновок, що низка досліджених лабораторних показників, а саме лейкоцити, нейтрофіли, тромбоцити, сечовина, креатинін, холестерин та ШОЕ не демонстрували достовірних відмінностей між групами ВХ ДПК в загостренні та ремісії, проте, в першій групі порівняно з другою групою мала місце тенденція до вищого значення середнього рівня ШОЕ та глюкози крові. В першій групі достовірно частіше, ніж в другій зустрічався позитивний С-реактивний білок та виявлено достовірно вище середнє значення рівня холестерину. В групі *H.pylori* «+» виявлено стійку тенденцію до вищого середнього рівня значення індексів NLR та PLR та рівня глюкози крові. В групі з ВХ ДПК *H.pylori* «+» достовірно частіше, ніж в групі з ВХ ДПК *H.pylori* «-», зустрічався позитивний С-реактивний білок, виявлено значимо вище середнє значення ШОЕ та рівня холестерину. За даними аналізу рентгенографій у пацієнтів з ВХ ДПК було виявлено певні зміни у вигляді сплюснення або посилення грудного кіфозу, порушення постави у вигляді сколіозу, спондилолітез, наявність остеофітів, зменшення висоти дисків, осифікацію замикаючих пластинок суглобових відростків і тіл хребців, ознаки спондилоартрозу, осифікацію поздовжніх зв'язок, субхондральний склероз. Частота виявлених ознак була достовірно вищою у групі обстежених з ВХ ДПК, порівняно з контролем. При дослідженні ЕЕГ у хворих із ВХ ДПК виявлено загально мозкові дифузні зміни біоритміки, дезорганізацію та гіперсинхронізацію основного ритму зі згладженістю зональних відмінностей, міжпівкульну асиметрію основного альфа-ритму, підвищення коефіцієнта міжпівкульної асиметрії в дельта- і тета-діапазонах, наявність бета-активності в значній кількості та високу щільність дельта та тета-ритму. В ремісії захворювання спостерігався регрес дезорганізації біоелектричної активності, знижувався рівень бета-активності, щільність дельта- та тета-ритму, що свідчило про позитивний вплив на діенцефально-стовбурові структури головного мозку. У пацієнтів з ВХ ДПК *H.pylori* «+» порівняно з групою пацієнтів ВХ ДПК *H.pylori* «-», спостерігалися достовірні відмінності у середніх значеннях амплітуди

хвиль різної частоти, середніх значеннях частоти, що домінує в кожному з ритмів, середніх значеннях коефіцієнтів міжпівкулевої асиметрії, середніх значеннях індексів та індексів потужності загальних діапазонів спектра. Згідно з отриманими даними виявлено, що при наявності *Helicobacter pylori* мала місце більша вираженість показників функціональної дезінтеграції неспецифічних лімбіко-ретикулярних систем головного мозку на електроенцефалограмах у пацієнтів з ВХ ДПК. Отримані в ході дослідження реографічні показники свідчили про переважне ускладнення венозного відтоку у пацієнтів з ВХ ДПК як у каротидному, так і у вертебрально-базиллярному басейнах, переважне підвищення тонуусу артерій всіх калібрів зі знизеним кровонаповненням в каротидному та вертебро-базиллярному басейні. У пацієнтів з ВХ в ремісії було відмічено характерну динаміку зміни РЕГ показників у вигляді тенденції до нормалізації венозного відтоку та тонуусу, підвищення кровонаповнення в обох судинних басейнах та деяке поліпшення інтрацеребрального співвідношення кровонаповнення. Отже, у каротидному та і у вертебрально-базиллярному басейнах у пацієнтів з ВХ ДПК *H.pylori* «+», порівняно з групою пацієнтів ВХ ДПК *H.pylori* «-», спостерігалось достовірне збільшення діастолічного та дикротичного індексів, що вказувало на більш виражене утруднення венозного відтоку та підвищення тонуусу мозкових судин при наявності *H.pylori* у пацієнтів з ВХ ДПК.

Розділи написані докладно, чітко з детальним аналізом отриманих результатів, що вказує на високий аналітичний потенціал дисертанта, глибину практичної та теоретичної підготовки. Кожний підрозділ завершується резюме, переліком публікацій автора, які відображають отримані результати.

В розділі «**Аналіз та узагальнення результатів дослідження**» автором коротко та чітко представлені основні положення отриманих результатів всіх розділів дисертаційного дослідження.

Висновки є обґрунтованими, цілком впливають із змісту роботи, відповідають поставленій меті та завданням дослідження, зроблені на основі фактичного матеріалу з урахуванням статистичної достовірності отриманих результатів.

Практичні рекомендації чітко викладені і підкреслюють практичну

спрямованість роботи та важливість її для формування рекомендацій щодо раннього та своєчасного виявлення у пацієнтів з ВХ ДПК змін з боку нервової системи.

10. Недоліки щодо змісту та оформлення.

Оцінюючи в цілому дисертаційну роботу Демидас О.В, як таку, що має високий науковий та практичний рівень, слід вказати незначні зауваження:

1. наявність окремих стилістичних та пунктуаційних помилок
2. відсутність розшифровки окремих скорочень

Однак, зазначені зауваження не впливають на високу оцінку дисертаційної роботи, не зменшують її наукової новизни та практичної значимості.

11. При рецензуванні дисертаційної роботи виникли певні запитання:

1. Як Ви можете пояснити зв'язок між тяжкістю цефалгічного синдрому у хворих з ВХ ДПК та ступенем вираженості змін виявлених при аналізі рентгенограм грудного відділу хребта?

2. Чим Ви можете пояснити більш виражені зміни РЕГ показників в судинах каротидного та вертебробазиллярного басейнів саме у пацієнтів з ВХ ДПК з «+» *Helicobacter Pylori*?

3. Які препарати, на Вашу думку, доцільно використовуватит для усунення психоемоційних та когнітивних розладів у обстежених Вами пацієнтів з ВХ ДПК?

12. Відповідність роботи вимогам, які пред'являються до наукового ступеня доктора філософії.

Дисертаційна робота Демидас Олени Василівни «Клініко-неврологічні, нейропсихологічні та параклінічні характеристики у пацієнтів з виразковою хворобою дванадцятипалої кишки», подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», виконана при науковому керівництві д.мед.н., проф. Ткаченко О.В. є завершеною, кваліфікаційною та самостійно виконаною на сучасному науково-методичному рівні науково-дослідницькою працею. Виходячи з актуальності, за об'ємом та рівнем досліджень, наукової новизни результатів, теоретичної та практичної цінності отриманих даних, об'єктивності та обґрунтованості висновків, беручи до уваги особистий внесок здобувача, дисертаційна робота Демидас О.В. «Клініко-

