

РЕЦЕНЗИЯ

офіційного рецензента, професора, доктора медичних наук, Пасонової Тетяни Іванівни на дисертаційну роботу Демидас Олени Василівни «Клініко-неврологічні, нейропсихологічні та параклінічні характеристики у пацієнтів з виразковою хворобою дванадцятипалої кишки», подану 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.

Актуальність обраної теми дисертації

Виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки посідає одне з перших місць у структурі захворювань органів травлення. Серед патогенетично значущих факторів виразкової хвороби і далі розглядають соматоневрологічні взаємовідносини.

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.

Мета дослідження: удосконалення діагностичних підходів при ураженні нервової системи у пацієнтів з виразковою хворобою дванадцятипалої кишки, базуючись на дослідженні клініко-неврологічних, нейропсихологічних та параклінічних характеристик і уточненні патогенетичного значення соматоневрологічних взаємовідносин.

Особистий внесок здобувача.

Дисертанткою одноосібно проведено пошук, вивчення та реферування літературних джерел за темою дисертації, визначено мету і завдання дослідження та розроблено його методологію. 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 почне представлення отриманих результатів дослідження, сформульовані усі положення та висновки дисертаційної роботи, оформлені відповідні публікації.

Повизна досліджень та одержаних результатів.

Вперше на основі даних комплексного клініко-параклінічного дослідження (яке включас клініко-неврологічні, нейропсихологічні, лабораторні та інструментальні методи обстеження) проаналізовано характер та особливості соматоневрологічних взаємовідносин при виразковій хворобі дванадцятипалої кишки в стадіях загострення і ремісії та в залежності від наявності у пацієнтів *Helicobacter pylori* та, використовуючи багатофакторний аналіз визначено діагностично та прогностично значущі особливості.

Практичне значення результатів дослідження

Виявленні клініко-неврологічні, нейропсихологічні та параклінічні особливості у пацієнтів з виразковою хворобою дванадцятипалої кишки сприятимуть удосконаленню діагностики та обґрунтуванню оптимізації підходів терапевтичної практики у пацієнтів з виразковою хворобою дванадцятипалої кишки, з урахуванням участі нервової системи в патогенезі патологічного процесу.

Загальна характеристика змісту і структури дисертації.

Дисертація написана за традиційною схемою. Послідовність викладення матеріалу відповідає вимогам ДАК України. 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 включас 310 посилань (36 – кирилицею, 274 – латиною), 1 додаток. Робота ілюстрована 18 таблицями і 22 рисунками.

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

Вступ написаний за традиційною схемою. В розділі продемонстрована актуальність дослідження, сформульовані мета та завдання роботи, надані методи дослідження, охарактеризовані наукова новизна та практичне значення отриманих результатів, вказані особистий внесок автора, структура та обсяг роботи.

Розділ – «Огляд літератури» включає декілька підрозділів. 1. **Сучасні уявлення про виразкову хворобу дванадцятипалої кишки.** В підрозділі автор акцентує увагу, що в структурі поширеності захворювань органів травлення в Україні на частку виразкової хвороби припадає 13,29 %. З сучасних позицій захворювання розглядається як поліетіологічне, генетично та патогенетично неоднорідне захворювання, в основі якого лежить системність реагування цілісного організму на вплив етіологічного фактора. Виразковий процес шлунка та дванадцятипалої кишки є наслідком складного багатofакторного захворювання, до патогенезу якого залучаються центральна нервова система, вегетативна та ендокринна системи, біогенні аміни та гормони травної системи.

В 2 підрозділі **Сучасний етап дослідження характеристик нервової системи при виразковій хворобі дванадцятипалої кишки** автор показує, що на сьогоднішній день залишаються відсутні єдині методичні засади вивчення психосоматичної патології. В даний час не розроблений єдиний підхід до оцінки ролі психологічних, поведінкових та соматичних факторів у розвитку виразкової хвороби та ускладнень. Дисертантка зупиняється на патогенетичних механізмах соматоневрологічних порушень при виразковій хворобі: розлад різних видів обміну (білкового, ліпідного, вуглеводного, водно-електролітного, вітамінного) внаслідок порушень всмоктування речовин із ШКТ; патологічна імпульсація із внутрішніх органів; нейрогуморальні зміни – порушення гомеостазу організму внаслідок зміни вмісту гормонів і медіаторів; нейротрофічні зміни шлунково-кишкового тракту; нейровегетативні зміни - розлад ерго- і трофотрофних функцій; рефлекторні порушення – порушення тону судин, яке веде до гіпоксії органів і тканин.

Авторка наводить основні неврологічні синдроми при виразковій хворобі, що описані в літературі: поліневритичний, астенічний, синдром вегетативної дистонії, вісцерально-радікулярний синдром, а також зупиняється на лікуванні виразкової хвороби.

Наступний підрозділ **Сучасні погляди на Хелікобактер пілорі інфекцію** містить багато цікавої інформації. А саме, про можливий вплив хелікобактерпілорі на хворобу Гієна-Барє, взаємодіяння з розсіяним склерозом. Більш високі рівні *H. pylori* - специфічних антитіл IgG, IL-8 та TNF- α були виявлені у спинномозковій рідині пацієнтів які мали найбільш виражені когнітивні порушення з хворобою Альцгеймера. Інфекція *H. pylori* може збільшити ризик хвороби Паркінсона. Інфекція *H. pylori* як фактор ризику інсульту досі залишається невирішеною проблемою через суперечливі результати. Різні дослідження показали підвищену поширеність інфекції *H. pylori* серед пацієнтів з мігрєнню. Крім того, в декількох дослідженнях показано, що після ерадикації *H. pylori* значна частина пацієнтів з мігрєнню більше не мала головного болю або спостерігалось зменшення тяжкості симптомів. Окрім прямих цитотоксичних та прозапальних ефектів інфекція *H. pylori* подібно до інших мікроорганізмів, присутніх у травному тракті, також може впливати на захворювання через *вісь* «кишечник–головний мозок».

Цікавий розділ, написаний гарною літературною мовою.

Здобувач демонструє глибоке знання проблеми. Базуючись на аналізі 310 публікацій, більшість з яких за останні роки, автор показує сучасне розуміння проблеми.

Розділ 2 «**Матеріали та методи дослідження**». Дослідження виконано у 2018-2022 р.р. 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.

Щодо набору пацієнтів були витримані всі юридичні і етичні питання.

В даному розділі надана характеристика груп пацієнтів, було проведено комплексне обстеження 84 пацієнтів із виразковою хворобою дванадцятипалої кишки у стадії загострення та 84 — повторно в стадії ремісії захворювання.

Клінічне обстеження хворих проводилося за єдиною загальноприйнятою схемою і включало збір та оцінку скарг, анамнезу, об'єктивного дослідження, включаючи розширене дослідження неврологічного статусу та стану ПКТ. Автор застосовувала сучасні методи дослідження: опитувальник Спілбергера-Ханіна для оцінки реактивної та особистісної тривожності, шкала депресії Бека, оцінка стану когнітивних функцій (MMSE), оцінка швидкості переключення уваги та динаміки працездатності за допомогою таблиць Шульце, опитувальники для визначення ознак вегетативних змін Вейна для заповнення пацієнтом та для заповнення лікарем. Інструментальні методи обстеження включали: електроенцефалографію, імнедансну плетизмографію (PEГ), та рентгенографію грудного відділу хребта. Всім пацієнтам з виразковою хворобою було проведено езофагогастродуоденоскопію з виконанням експрес діагностики *H. pylori*. Дані були обчислені з використанням персонального комп'ютера та пакета програм для обробки та аналізу статистичної інформації «STATISTICA 6.0».

З розділ власних досліджень «Клініко – неврологічні характеристики у пацієнтів з виразковою хворобою дванадцятипалої кишки» поділений на підрозділи.

В підрозділі «Клініко – неврологічні характеристики змін нервової системи у пацієнтів з виразковою хворобою дванадцятипалої кишки в стадії загострення та ремісії та в залежності від наявності у пацієнтів *Helicobacter pylori* виділили основні неврологічні та психосоматичні скарги у пацієнтів з виразковою хворобою дванадцятипалої кишки в стадії загострення та ремісії, скарги, які відображали наявність психоемоційних розладів у пацієнтів з виразковою хворобою дванадцятипалої кишки в стадії загострення та ремісії, основні гастроентерологічні скарги у пацієнтів з виразковою хворобою дванадцятипалої кишки в стадії загострення, а також визначені особливості неврологічного статусу і основні неврологічні синдроми.

У 2 підрозділі «Характеристики стану вегетативної нервової системи у пацієнтів з виразковою хворобою дванадцятипалої кишки в стадії загострення і ремісії та в залежності від наявності у пацієнтів *Helicobacter pylori*» показано, що більшість нехоеоматичних скарг та неврологічних проявів зустрічалися як в стадії загострення, так і в стадії ремісії захворювання. Всі виявлені клініко-неврологічні особливості достовірно частіше зустрічались в стадії загострення. В ремісії прояви вегетативної дисфункції достовірно зменшуються.

При наявності у пацієнтів *H. pylori* «+» виявлено прямий кореляційний зв'язок між еритроцитозом та рівнем лейкоцитів у крові ($r=0,54$), підвищенням ШОС ($r=0,56$) та С-реактивним білком ($r=0,59$), тобто маркерами запальної реакції

Скарги на головний біль та парестезії зустрічались достовірно частіше у пацієнтів з виразковою хворобою дванадцятипалої кишки *H. pylori* «+» ніж у пацієнтів виразковою хворобою дванадцятипалої кишки *H. pylori* «-» ($p<0,05$).

Синдром полінейропатії різного ступеня вираженості і з різним набором клінічних проявів зустрічався достовірно частіше у пацієнтів з ВХ ДПК *H. pylori* «+» ($p<0,05$).

Виявлено прямий кореляційний зв'язок у пацієнтів з ВХ ДПК в стадії загострення між кількістю балів, що отримані за об'єктивною шкалою опитувальника Вейна та рівнем особистісної ($r=0,61$) і реактивної тривожності ($r=0,59$).

4 розділ «Нейропсихологічні і психометричні характеристики у пацієнтів з виразковою хворобою дванадцятипалої кишки» містить 2 підрозділи: «Нейропсихологічні і психометричні показники у пацієнтів з виразковою хворобою дванадцятипалої кишки в стадії загострення та ремісії» та «Нейропсихологічні і психометричні показники при виразковій хворобі дванадцятипалої кишки в стадії загострення в залежності від наявності у пацієнтів *Helicobacter pylori*». В результаті проведених обстежень пацієнтів різних груп було виявлено, що рівень особистісної тривожності має тісний кореляційний зв'язок із тривалістю виразкової хвороби дванадцятипалої кишки ($r=0,86$). Встановлений кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем особистісної тривожності у

пацієнтів з виразковою хворобою дванадцятипалої кишки в стадії загострення та виявленням когнітивних порушень за шкалою MMSE ($r=0,53$). Мала місце кореляція між рівнем депресії у пацієнтів з виразковою хворобою дванадцятипалої кишки в стадії загострення та виявленням когнітивних порушень за шкалою MMSE ($r=0,49$). Виявлено прямий кореляційний зв'язок у пацієнтів з виразковою хворобою дванадцятипалої кишки в стадії загострення між кількістю балів, що отримані за об'єктивною шкалою оцінювальника Вейна та виявленням когнітивних порушень за шкалою MMSE ($r=0,46$). Також встановлено прямий зв'язок ($r=0,42$) між показниками ефективності роботи, визначеними за допомогою таблиць Шульце, та когнітивними змінами, виявленими за допомогою шкали MMSE у пацієнтів з виразковою хворобою дванадцятипалої кишки в стадії загострення. Прояви депресії зафіксовані і при Н.рулогі-позитивній, і при Н.рулогі-негативній, але рівень депресії був достовірно вищим в групі пацієнтів з виразковою хворобою дванадцятипалої кишки Н.рулогі-позитивною в порівнянні таким в групі пацієнтів з виразковою хворобою дванадцятипалої кишки Н.рулогі-негативною ($p<0,05$).

5 розділ «Параклінічні характеристики у пацієнтів з виразковою хворобою дванадцятипалої кишки» містить 2 підрозділи. В розділі Лабораторні показники у пацієнтів з виразковою хворобою дванадцятипалої кишки. Показано, що показники холестерину і ШОЕ, в групі Н.рулогі «+» мали стійку тенденцію до виходу за межі референтних значень у бік збільшення. Низка досліджених показників, а саме лейкоцити, нейтрофіли, тромбоцити, сечовина, креатинін, не демонстрували достовірних відмінностей між групами, проте, в групі з ВХ ДПК Н.рулогі «+» мала місце тенденція до вищого середнього значення індексів NLR та PLR.

2 підрозділ «Клініко-інструментальне обстеження у пацієнтів з виразковою хворобою дванадцятипалої кишки» включає рентгенографічне обстеження грудного відділу хребта, дослідження показників церебральної гемодинаміки і біоелектричної активності головного мозку.

Для більшості пацієнтів при загостренні виразкової хвороби були характерні скарги на одночасні болі у грудному відділі хребта та у ділянці живота.

Встановлено, що у пацієнтів з виразковою хворобою, у яких були виявлені біляші зміни на рентгенограмах, спостерігалися частіші загострення виразкової хвороби. В каротидній, так і у вертебрально-базиллярній системах церебральної гемодинаміки у пацієнтів з Н. pylori «+» порівняно з групою пацієнтів Н. pylori «-» спостерігається достовірне збільшення діастолічного та диастолічного індексів, що свідчить про більш виражене утруднення венозного відтоку та підвищення тону мозкових судин при наявності Н. pylori у пацієнтів з виразковою хворобою.

Зміни на ЕЕГ свідчать, що вегетативна дисфункція при виразковій хворобі є наслідком функціональної дезінтеграції неспецифічних лімбіко-ретикулярних систем головного мозку. Що в подальшому призводить до формування одного з головних патогенетичних механізмів розвитку вегетативних та психосоматичних розладів. В ремісії захворювання спостерігався регрес дезорганізації біоелектричної активності, що свідчило про гармонізуючий вплив на діенцефально-стовбурові структури головного мозку. У групі Н. pylori-позитивних пацієнтів із ВХ ДІК було відмічено, що частота та важкість вегетативних проявів найбільше корелює з наявністю ЕЕГ кривої II (гіперсинхронного типу) та III (десинхронного типу) за О.О. Жирмунською. Також встановлений прямий кореляційний зв'язок між показниками погіршення ефективності роботи, визначеними за допомогою таблиць Шульце, та збільшенням індексу δ -ритму ($r=0,49$) і θ -ритму ($r=0,51$). Виявлено прямий кореляційний зв'язок між індексом бета ритму та рівнем реактивної ($r=0,43$) та особистісної тривожності ($r=0,44$). Показники амплітуди дельта-ритму мали прямий кореляційний зв'язок з рівнем реактивної ($r=0,40$) та особистісної тривожності ($r=0,39$). Амплітуда тета-ритму мала прямий кореляційний зв'язок з рівнем реактивної ($r=0,43$) та особистісної тривожності ($r=0,44$). Був виявлений зворотній кореляційний зв'язок показників амплітуди альфа-ритму з показниками реактивної ($r=-0,45$) та особистісної тривожності ($r=-0,47$). Тобто, підтверджено наявність у пацієнтів з ВХ ДІК Н. pylori «+» взаємозв'язку між зниженням середніх показників амплітуди альфа-ритму та зростанням рівня тривожності (як особистісної, так і реактивної). Рівень

депресії мав прямий кореляційний зв'язок з індексами дельта- ($r=0,38$) і тета-ритмів ($r=0,36$).

«Аналіз та узагальнення результатів дослідження»

В розділі висвітлені головні клінічні, нейропсихологічні, нейрофізіологічні, нейровізуалізаційні параметри, що були отримані при виконанні дисертаційної роботи. Стисло проаналізовано всі результати дисертаційної роботи в порівнянні з існуючими літературними даними.

Висновки. Дисертанткою сформульовані 5 чітких, логічних, 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 і завданням дослідження.

В списку літератури представлено 310 посилань (36 – кирилицею, 274 – латиною), 1 додаток. Робота ілюстрована 18 таблицями і 22 рисунками. Переважна більшість публікацій за останні п'ять років. За темою дисертації опубліковані 11 робіт, з них: 7 – статей у наукових фахових виданнях за переліком ДАК МОН України і 1 стаття – у виданні, що індексується у міжнародних наукометричних базах Scopus та Web of Science (Medicine perspective), 3 – тези доповідей у матеріалах наукових конференцій.

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

Висновки, зроблені автором за результатами дослідження, базуються на обстеженні 84 пацієнтів із ВХ ДПК в стадії загострення та ремісії захворювання. Вказана кількість спостережень є достатньою для отримання достовірних даних та їх адекватної статистичної обробки. Висновки дисертації відображають основні результати виконаної дисертаційної роботи та закономірно випливають з проведених досліджень. Дослідження були виконані у відповідності до принципів Гельсінської Декларації, сучасних біоетичних норм щодо безпеки для здоров'я пацієнтів. Отримані інформовані згоди пацієнтів на участь у дослідженні.

Дотримувалися конфіденційності їх особистих та медичних даних, що засвідчено протоколом комісії з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика.

Статистична обробка отриманих результатів проводилась з використанням сучасних адекватних та різноманітних статистичних методів. Робота ілюстрована 18 таблицями і 22 рисунками.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

За темою дисертації опубліковано 11 робіт, з них: 7 – статей у наукових фахових виданнях за переліком ДАК МОШ України і 1 стаття – у виданні, що індексується у міжнародних наукометричних базах Scopus та Web of Science (Medicine perspective), 3 – тези доповідей у матеріалах наукових конференцій. В опублікованих працях повністю викладені матеріали дисертації.

Апробація та впровадження результатів дисертації.

Основні положення та результати роботи оприлюднені на науково-практичних конференціях з міжнародною участю.

Недоліки дисертації щодо змісту і оформлення.

У дисертації є певні недоліки, в першу чергу, невдалі вирази та друкарські помилки. Проте, зауваження не є принциповими і не впливають на наукові досягнення отримані в дисертаційній роботі. В цілому дисертація написана на достатньому науковому рівні, має конкретний клінічний характер. Текст гарно ілюстрований 18 таблицями і 22 рисунками.

При рецензуванні дисертаційної роботи виникли запитання:

1. Виходячи з тих патогенетичних гіпотез чи припущень, що Ви показуєте в своїй роботі, що на Ваш погляд є первинним: порушення первової системи, чи спочатку уражається слизова оболонка шлунку.
2. Через які механізми Хелікобактер пілорі може впливати на головний біль?
3. Які чинники можуть призводити до порушення когнітивних функцій при Хелікобактер пілорі інфекції?

Висновок.

Дисертаційна робота Демидас О.В. «Клініко-неврологічні, нейропсихологічні та параклінічні характеристики у пацієнтів з виразковою хворобою дванадцятипалої кишки», подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація 14.01.15 «Первові хвороби». – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України, Київ, 2024 при науковому керівництві д. мед. н., професора Ткаченко О.В. є завершеною кваліфікаційною самостійно виконаною на сучасному науково-методичному рівні науково-дослідницькою працею.

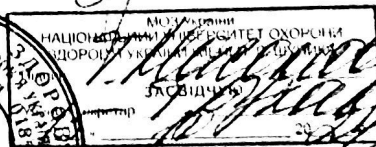
За актуальністю теми, обсягом досліджень, обґрунтованістю та об'єктивністю висновків, науковою повизною і практичним значенням рекомендації дисертація повністю відповідає вимогам п.п. 6, 7, 8 Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44; Наказу Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 року № 40 (редакція 12.07.2019 р). «Про затвердження вимог до оформлення дисертації», та заслуговує присвоєння наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний рецензент:

професор кафедри неврології,

НУОЗ України імені П. Л. Шупика,

доктор медичних наук, доцент Т. І. Паспортник



[Handwritten signatures and stamps]