

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

на дисертацію

Чередніченко Наталії Валеріївни

на тему: «Диференціальна діагностика м'яких нейрокогнітивних

розладів у осіб похилого та старечого віку»,

подану до спеціалізованої Вченої Ради К 26.620.01

при Українському НДІ соціальної і судової психіатрії та наркології

МОЗ України на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

за фахом 14.01.16 – психіатрія

Актуальність теми дисертації. Дисертаційна робота Н.В. Чередніченко присвячена темі диференціальної діагностики м'якого нейрокогнітивного розладу внаслідок хвороби Альцгеймера та субкортикального судинного м'якого нейрокогнітивного розладу у осіб похилого і старечого віку.

Аналіз наукових публікацій останніх років свідчить про те, що даний напрямок досліджень має важливе теоретичне та практичне значення і є одним з пріоритетів сучасної геронтопсихіатрії. Виявлення особливостей клінічної структури у взаємозв'язку зі змінами низки нейробіологічних маркерів, при основних етіологічних типах м'яких нейрокогнітивних розладів, має привести до покращення розуміння патогенетичних механізмів даних розладів, оптимізації терапевтичних втручань, а також запобігти їх прогресуванню в хворобу Альцгеймера та субкортикальну судинну деменцію.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційну роботу виконано відповідно до плану науково-дослідних робіт ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України» (номер державної реєстрації – 0115U007219).

Структура та зміст тексту дисертації. Дисертація викладена на 252 сторінках комп'ютерного набору, з них 158 сторінок складає основний текст.

Робота складається зі вступу, аналітичного огляду літератури, методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів дослідження та висновків. Матеріали дисертації ілюстровані 26 таблицями, 6 рисунками. Окремо в додатках представлено: 8 таблиць, 1 рисунок та 11 сканокopій (акти впровадження). Бібліографічний список містить 212 посилання, з них 195 – англomовних.

Метою дисертації було: покращення діагностики, диференціальної діагностики та оцінки ефективності терапії основних етіологічних типів м'яких нейрокогнітивних розладів на основі комплексного застосування нейропсихологічних, психопатологічних, неврологічних, функціональних досліджень та вивчення нейробиологічних маркерів.

Ступінь досягнення мети та повнота викладення основних положень дисертації в наукових публікаціях. Ознайомлення з дисертаційною роботою надало підстави стверджувати, що дисертант досягла поставленої мети; проведене нею дослідження має новітній, системний і завершений характер. Сформульовані в дослідженні завдання були розв'язані у повному обсязі. Автор достатньо коректно використала відомі наукові методи обґрунтування отриманих результатів, висновків і рекомендацій. Автореферат має традиційну структуру та обсяг, оформлений згідно з вимогами ДАК України, в ньому наведено основні положення дисертаційного дослідження. Слід відмітити повну ідентичність змісту автореферату та основних положень дисертації.

Дисертаційна робота виконана на належному методологічному рівні. Визначення проблеми дослідження, формулювання його мети та завдань впливає з ретельного опрацювання літературних джерел; в роботі детально обговорено доречність всіх методів дослідження, визначено принципи формування вибірок, використано валідні методи статистичної обробки даних. Об'єкт і предмет дослідження вибрані вірно. Отримані у процесі роботи данні піддані всебічному аналізу, що забезпечило належний рівень достовірності та обґрунтованості основних положень роботи.

Клінічні дослідження хворих проводилися з дотриманням принципів біоетики і деонтології. Кількість обстежених (195 осіб) була достатньою для отримання репрезентативних даних; клінічний розподіл хворих не викликає заперечень. Контингент обстежених був однорідним за всіма базовими показниками, що дозволило вважати результати дослідження такими, що репрезентативно відображають генеральну сукупність. У своїй роботі дисертант коректно застосувала сучасні методи клініко-анамнестичних, нейропсихологічних, психопатологічних, неврологічних, функціональних, нейровізуалізаційних, імунохімічних, нейрофізіологічних досліджень. Отримані результати статистично оброблені із застосуванням параметричних і непараметричних методів. Для виявлення чутливості та специфічності нейробіологічних маркерів використано метод ROC-аналізу. Поданий у дисертації фактичний матеріал у вигляді таблиць, рисунків із конкретними значеннями отриманих величин дав можливість критично оцінити обґрунтованість та достовірність результатів.

Поставлена задача щодо вдосконалення діагностики та диференціальної діагностики основних етіологічних типів м'яких нейрокогнітивних розладів у пацієнтів похилого та старечого віку вирішувалась шляхом виявлення специфічних клінічних характеристик та високочутливих параклінічних маркерів, об'єднаних в алгоритм диференціальної діагностики вказаних розладів.

Дисертантом представлено відмінності клінічних фенотипів при основних етіологічних типах м'яких нейрокогнітивних розладів з формуванням специфічних клінічних синдромокомплексів: амнестично-тривожно-дратівливого при м'якому нейрокогнітивному розладі внаслідок хвороби Альцгеймера та виконавчо-депресивно-апатичного при субкортикальному судинному нейрокогнітивному розладі. Також встановлено наявність зв'язку патогномонічних синдромокомплексів зі змінами нейробіологічних маркерів (ступенем мікрovasкулярного ураження мозку (лейкоареозом), рівнем експресії нейропептидів (плазмової

концентрації мозкового нейротрофічного фактору BDNF) та змінами параметрів слухового викликаного когнітивного потенціалу (латентність хвилі P300)), що дозволило розглядати останні в якості специфічних маркерів діагностики даних розладів та можливих мішеней терапії.

Автором було розроблено алгоритм та критерії диференціальної діагностики основних етіологічних типів МНКР, такі, що мають суттєві переваги відносно існуючих нині. Запропонований алгоритм дозволяє з високою специфічністю відокремлювати пацієнтів з м'яким нейрокогнітивним розладом внаслідок хвороби Альцгеймера та субкортикальним судинним м'яким нейрокогнітивним розладом, а в подальшому проводити диференційовані програми профілактики переходу вказаних розладів у маніфестні форми хвороби Альцгеймера та субкортикальну судину деменцію.

Теоретичні положення, практичні результати та рекомендації в достатній мірі відображено у наукових публікаціях. За матеріалами дисертації опубліковано 16 наукових праць, в тому числі: 10 статей (7 – у фахових виданнях що цитуються у міжнародних науково-метричних базах даних (4 – у базі Scopus), 3 – у зарубіжних виданнях) та 6 тез (5 – у матеріалах вітчизняних конференцій з міжнародною участю, 1 – у матеріалах зарубіжної конференції). Наразі опубліковані статті мають 7 цитувань у зарубіжних виданнях, внесених до бази Scopus.

Загальна характеристика роботи. Автором було обґрунтовано актуальність обраної теми дисертаційного дослідження, чітко сформульовано його мету, завдання, теоретичну і практичну цінність.

В першому розділі представлено докладний огляд світової та вітчизняної наукової літератури за темою дослідження. Були проаналізовані дані щодо розповсюдженості основних етіологічних типів м'яких нейрокогнітивних розладів. Автор також узагальнила наявні підходи до діагностики даних розладів. За підсумком літературного аналізу було зроблено висновок, що значна кількість аспектів вивчення м'яких

нейрокогнітивних розладів потребує подальшого вирішення. Це стосується як багатьох ланок патогенезу, так і питань діагностики, диференціальної діагностики та моніторингу ефективності терапії. Автором обґрунтовано проведення всебічної комплексної оцінки клінічної структури основних етіологічних типів м'яких нейрокогнітивних розладів у поєднанні з методами вивчення біологічних маркерів.

В другому розділі дисертантом висвітлено дизайн, етапи, методи дослідження та загальну характеристику контингенту пацієнтів.

До дослідження, що було проведено протягом чотирьох років, з дотриманням етичних принципів було залучено 195 пацієнтів. Основну групу склали 70 осіб з м'яким нейрокогнітивним розладом внаслідок хвороби Альцгеймера та 70 осіб з субкортикальним судинним м'яким нейрокогнітивним розладом, контрольну – 55 пацієнтів без когнітивних розладів. Аналіз даного розділу дозволяє стверджувати, що дизайн дослідження, кількість спостережень, валідні діагностичні підходи відповідали поставленим у дисертації завданням.

В третьому розділі представлено аналіз результатів клініко-анамнестичного, нейропсихологічного, психопатологічного, неврологічного та функціонального обстеження пацієнтів груп порівняння. Було проаналізовано поширеність та специфіку основних нейропсихологічних психопатологічних, та неврологічних синдромів. Крім того, детально представлені зміни низки характеристик якості життя пацієнтів в групах порівняння. В результаті автором було виділено специфічні клінічні фенотипи основних етіологічних типів МНКР, засновані на поєднанні значимих нейропсихологічних та психопатологічних синдромів, які були доповнені специфічними неврологічними розладами та значимими функціональними порушеннями.

В четвертому розділі досліджені та проаналізовані зміни окремих нейробіологічних маркерів (ступінь лейкоареозу, рівень плазмової концентрації мозкового нейротрофічного фактору BDNF, параметри

викликаного когнітивного потенціалу Р300). Автором було виявлено зв'язок між патогномонічними клінічними синдромами та вказаними вище нейробіологічними маркерами що дало можливість розглядати їх у якості маркерів діагностики та диференціації основних етіологічних типів м'яких нейрокогнітивних розладів. Застосування автором ROC-аналізу дозволило з високою достовірністю визначити сенситивність та специфічність досліджених маркерів.

В п'ятому розділі дисертант представила розроблений алгоритм диференціальної діагностики у пацієнтів з м'яким нейрокогнітивним розладом внаслідок хвороби Альцгеймера та субкортикальним судинним м'яким нейрокогнітивним розладом, що базується на удосконалених нею діагностичних підходах та критеріях.

У розділі аналізу та узагальнення результатів дисертантка аналізує ключові положення роботи, порівнює їх з попередніми дослідженнями та виділяє наукову новизну та практичну цінність своєї роботи.

Сформульовані автором *висновки і практичні рекомендації* є цілком обґрунтованими та впливають із матеріалів дисертації.

Новизна, теоретичне і практичне значення результатів дослідження. Вперше запропоновано алгоритм та розширені критерії диференціальної діагностики основних етіологічних типів м'яких нейрокогнітивних розладів, засновані на особливостях клінічної структури та змінах низки нейробіологічних маркерів.

Вперше виділено типи перебігу (ступінчастий і перебіг з гострими порушеннями мозкового кровотоку для хворих з субкортикальним судинним м'яким нейрокогнітивним розладом та повільно-прогресуючий для пацієнтів з м'яким нейрокогнітивним розладом внаслідок хвороби Альцгеймера).

Розширено уяви про клінічну структуру даних розладів. Встановлено, що значущими когнітивними розладами у пацієнтів з м'яким нейрокогнітивним розладом внаслідок хвороби Альцгеймера є легкі порушення відстроченого пригадування та впізнавання вербальної

семантично не пов'язаної інформації, мінімальні розлади орієнтації у часі та просторі та легка оптико-просторова апраксія. Характерними когнітивними порушеннями у пацієнтів з субкортикальним судинним м'яким нейрокогнітивним розладом є виконавча дисфункція та мінімальна еферентна моторна афазія.

Вперше доведено, що специфічними психопатологічними синдромами для пацієнтів з м'яким нейрокогнітивним розладом внаслідок хвороби Альцгеймера є тривога, дратівливість та розлади сну і нічної поведінки, а для хворих з субкортикальним судинним м'яким нейрокогнітивним розладом – депресія та апатія.

Вперше проаналізована структура депресивного синдрому на предмет диференціально-діагностичної значимості. У хворих з субкортикальним судинним м'яким нейрокогнітивним розладом переважали ангедонія, розлади концентрації уваги, симптоми астеничного спектру та негативної самооцінки. У пацієнтів з м'яким нейрокогнітивним розладом внаслідок хвороби Альцгеймера – гіпотимія, тривожні розлади та інсомнія.

Вперше запропоновано виділяти характерні когнітивно-психопатологічні фенотипи: амнестично-тривожно-дратівливий у пацієнтів з м'яким нейрокогнітивним розладом внаслідок хвороби Альцгеймера та виконавчо-депресивно-апатичний у хворих з субкортикальним судинним м'яким нейрокогнітивним розладом.

Вперше доведено диференціально-діагностичне значення неврологічних синдромів (помірні розлади ходьби вищого рівня, легкий псевдобульбарний та пірамідний) для відокремлення пацієнтів з субкортикальним судинним м'яким нейрокогнітивним розладом від хворих з м'яким нейрокогнітивним розладом внаслідок хвороби Альцгеймера.

Вперше отримано дані про тяжкість та специфіку порушень повсякденного функціонування при основних етіологічних типах м'яких нейрокогнітивних розладів (дезорієнтація у часі та просторі у пацієнтів з м'яким нейрокогнітивним розладом внаслідок хвороби Альцгеймера, та

порушення ходьби, користування телефоном, домашня робота і розпорядження фінансами у хворих з субкортикальним судинним м'яким нейрокогнітивним розладом.

Вперше досліджено діагностичну значимість окремих біологічних маркерів та встановлено їх чутливість та специфічність. Так при м'якому нейрокогнітивному розладі внаслідок хвороби Альцгеймера встановлено достовірне зниження плазмового рівня мозкового нейротрофічного фактору BDNF, а при субкортикальному судинному м'якому нейрокогнітивному розладі – збільшення ступеню нейровізуалізаційного показника лейкоареозу та підвищення рівня латентності P300.

Запропонований алгоритм та критерії диференціальної діагностики основних етіологічних типів м'яких нейрокогнітивних розладів сприятиме удосконаленню діагностики вказаних розладів, а також більш чіткому розумінню окремих ланок їх патогенезу, які в подальшому можуть розглядатися в якості мішеней терапії.

Результати дослідження наразі впроваджено в роботу п'яти лікувально-діагностичних закладів України та в навчальний процес ДЗ «ЗМАПО МОЗ України».

Зауваження та запитання. При, в цілому, кваліфіковано написаній і добре оформленій дисертаційній роботі, в ній є ряд недоліків та дискусійних моментів. Так, на мій погляд, текст дисертаційної роботи містить певну кількість орфографічних та стилістичних помилок; в деяких місцях дисертаційна робота переобтяжена довгими складними для сприйняття реченнями. Проте, зазначені зауваження не знижують загальної позитивної оцінки дисертаційної роботи та не применшують її науково-практичну цінність.

Разом з тим в плані наукової дискусії бажано отримати відповіді автора на наступні *запитання*:

1. Чому кореляційний аналіз проводився окремо у підгрупах пацієнтів, а не в загальній когорті?
2. Як ви можете пояснити специфіку виявлених нейропсихологічних і психопатологічних порушень при основних етіологічних типах м'яких нейрокогнітивних розладів з точки зору їх патогенезу?
3. Сучасні діагностичні критерії м'яких нейрокогнітивних розладів за DSM-5 не містять даних про специфіку порушень повсякденного функціонування. Як ви поясните специфіку виявлених функціональних розладів у пацієнтів з основними етіологічними типами м'яких нейрокогнітивних розладів?

Вказані запитання носять дискусійний характер і свідчать про наукову перспективність та практичну цінність дисертаційного дослідження.

**Висновок про відповідність дисертації вимогам «Порядку
присудження наукових ступенів» Міністерства освіти і науки України**

Підсумовуючи вище вказане, можна зробити висновок, що дисертація Наталії Валеріївни Чередніченко на тему «Диференціальна діагностика м'яких нейрокогнітивних розладів у осіб похилого та старечого віку» є самостійним завершеним науковим дослідженням, в якому у межах поставлених завдань вирішена актуальна науково-практична задача – покращення діагностики, диференціальної діагностики основних етіологічних типів м'яких нейрокогнітивних розладів на основі комплексного застосування нейропсихологічних, психопатологічних, неврологічних, функціональних досліджень та вивчення нейробіологічних маркерів.

За актуальністю, теоретичним і практичним значенням вона повністю відповідає вимогам пункту 11 «Положення про присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника» МОН України, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р., а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.01.16 – психіатрія.

**Офіційний опонент,
завідувач відділу
медико-соціальних проблем
терапії психічних розладів
Українського НДІ соціальної
і судової психіатрії та наркології МОЗ України
доктор медичних наук, професор**

В.Я. Пішель

