

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора, завідувачки кафедри психіатрії, психотерапії та медичної психології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика

Пилягіної Галини Яківни

на дисертаційну роботу аспірантки очної вечірньої форми навчання
Державного закладу «Запорізька медична академія післядипломної освіти»

Троян Олександри Сергіївни

на тему: «Когнітивні порушення у пацієнтів з великим депресивним розладом: клініко-нейробіологічні аспекти діагностики та лікування», представлену до захисту у спеціалізовану Вчену раду ДФ 26.620.002 Державної установи «Науково-дослідний інститут психіатрії Міністерства охорони здоров'я України», що утворена наказом МОН України № 1099 від 13.10.2021 р. для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 «Медицина».

Актуальність обраної теми дисертації.

Великий депресивний розлад (ВДР) є однією з найбільш важливих теоретичних та прикладних проблем сучасної психіатрії, зважаючи на його поширеність та соціально-економічні наслідки. Наразі ВДР посідає друге місце в структурі психічних захворювань, а соціально-економічний тягар, зумовлений ним, значною мірою пов'язаний зі втратою або зниженням продуктивності уражених осіб. Тяжкість порушень функціонування пацієнтів з ВДР щодо власного психологічного благополуччя, взаємодії у сім'ї, здійснення побутової, виробничої та загально-соціальної активності та необхідність відновлення соціально-психологічних компетенцій спонукають фахівців до активного пошуку факторів, котрі викликають значну соціально-психологічну дезадаптацію внаслідок розвитку хвороби. Серед таких факторів вагомим місцем займає когнітивна дисфункція, яка поряд з афективними, поведінковими та соматичними симптомами є структурною ланкою патогенезу та клінічної

картини ВДР. Вивчення специфіки когнітивних порушень при ВДР, їх нейропсихологічних та нейробиологічних маркерів серед пацієнтів української популяції не проводилося. А саме це впливає на можливий розвиток значних порушень соціально-психологічного функціонування у хворих. Тому ця тематика наукових досліджень воно є актуальною та важливою. Крім того, виявлення валідних нейробиологічних маркерів когнітивних порушень при ВДР, безумовно, покращить їх діагностику та оцінку ефективності терапії.

Вищезазначені тези зумовлюють важливість і необхідність удосконалення поглибленої діагностики та оптимізації фармакотерапії когнітивних порушень у пацієнтів з ВДР на основі вивчення їх клінічної структури та нейробиологічних маркерів. Тому вважаю тему дисертаційного дослідження слід вважати надзвичайно актуальною.

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

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Державного закладу «Запорізька медична академія післядипломної освіти» (номер державної реєстрації 0118U007617).

Обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх новизна.

Розроблений дисертанткою дизайн дослідження, його об'єм, застосовані матеріали і методики є адекватними і валідними щодо виконання поставлених задач. Сучасні методи статистичного аналізу, котрі було використано для опрацювання результатів дослідження, та його програмне забезпечення свідчать про достатню обґрунтованість та достовірність отриманих результатів та висновків, наведених у дисертаційній роботі. Необхідно відмітити високу якість ілюстративного матеріалу, яка також є документальним підтвердженням достовірності результатів дослідження. Таким чином, основні наукові положення дисертації, висновки та рекомендації є обґрунтованими. Отримані О.С. Троян результати дослідження мають високий ступінь статистичної достовірності, тому не викликають сумнівів в їх доказовості.

Наукова новизна одержаних результатів

За матеріалами дисертаційного дослідження здобувачкою отримано низку нових наукових результатів.

Вперше запропоновано та впроваджено в загальномедичну практику лікувальних закладів та установ МОЗ України інтегративну концепцію діагностики когнітивних порушень при ВДР, що поєднує нейропсихологічні параметри і зміни біологічних маркерів. Вперше описано особливості динаміки розладів у різних когнітивних доменах у залежності від загальної тяжкості епізоду депресії. Вперше показано, що когнітивні порушення в активній фазі ВДР представлені патогенетично пов'язаними розладами оперативної пам'яті, довільної уваги та виконавчих функцій, які разом з гіпотимією, ангедонією, тривожними проявами та негативними когнітивними дисторсіями формують єдиний когнітивно-емоційний синдромокомплекс. Вперше оцінено значення та специфіку когнітивних порушень поряд з іншими симптомами депресії на різні аспекти функціонування в українській популяції пацієнтів з ВДР. Дисертанткою вперше досліджено діагностичну значимість підвищення сироваткового рівня IGF-1 для відокремлення пацієнтів з активним депресивним епізодом від здорових осіб як у групі досліджених хворих в цілому, так і в окремих вікових когортах. Вперше показано, що кореляції периферичної гіперекспресії IGF-1 з розладами когніцій порівняні або переважають у взаємозв'язку цього нейротрофіну з ключовими клінічними проявами депресивного епізоду. Дисертанткою вперше встановлено, що поєднане використання показників мозкового нейротрофічного фактора (BDNF) та інсуліноподібного фактора росту (IGF-1) сироватки крові забезпечує більш точну диференціацію пацієнтів з ВДР від здорових осіб, ніж BDNF та IGF-1 нарізно. Завдяки проведеному дослідженню отримало подальший розвиток уявлення про ефективність антидепресантної терапії при когнітивній дисфункції у пацієнтів, що страждають на ВДР. Вперше показано, що позитивна динаміка когнітивних порушень у пацієнтів з ВДР на тлі їх адекватного лікування антидепресивними препаратами має ключовий вплив на відновлення загального функціонування та є одним з найважливіших факторів

відновлення їх соціально-психологічного функціонування та збереження відповідних компетенцій. За результатами дисертаційного дослідження вперше продемонстровано, що прийом вортиоксетину та есциталопраму впродовж восьми тижнів нормалізує сироваткові рівні IGF-1 та BDNF.

Наукове та практичне значення отриманих результатів

Наукове значення роботи полягає в тому, що дисертанткою була описана специфіка когнітивних порушень у хворих на ВДР. Були валідизовані діагностичні інструменти встановлення особливостей та рівня когнітивної дисфункції у вітчизняній когорті хворих. Були описані особливості порушень повсякденного функціонування пацієнтів з ВДР на роботі, у соціумі та сім'ї. Були виявлені валідні біологічні маркери ВДР, які об'єктивізують порушення низки когнітивних доменів. Крім того, був оцінений вплив фармакотерапії на динаміку когнітивних та функціональних порушень, а також характеристики їх нейробіологічних маркерів.

Практична значущість результатів дисертаційного дослідження полягає у низці запропонованих діагностичних підходів щодо своєчасного виявлення когнітивної дисфункції у пацієнтів з ВДР та адекватної оцінки характеру їх рівня. А саме, це критерії, алгоритм та тести як спосіб валідизації діагнозу ВДР. Дисертанткою запропоновано та апробовано у вітчизняній когорті пацієнтів діагностичні тести для виявлення нейропсихологічних порушень при ВДР, а також спосіб валідизації діагнозу ВДР та ефективності терапевтичних заходів на основі визначення рівня сироваткової концентрації IGF-1 та BDNF.

Важливо зазначити, що більшість практичних рекомендацій, запропонованих авторкою дисертації, вже впроваджені у лікувально-діагностичну практику лікувальних закладів Берегова, Вінниці, Запоріжжя, Івано-Франківська.

Оцінка дисертаційної роботи за змістом.

Зміст та структура дисертаційної роботи відповідають сучасним вимогам. Текст дисертації складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу методів дослідження, п'яти розділів власних досліджень, аналізу і обговорення

отриманих результатів, висновків, списку літературних джерел та двох додатків.

У **вступі** авторкою описані актуальність та медико-соціальна значущість проблеми дослідження, чітко сформульовані мета, завдання, об'єкт та предмет дослідження, а також методи дослідження. Наведені дані щодо наукової новизни та практичного значення отриманих результатів, особистого внеску здобувачки, інформація про апробацію та публікації результатів дослідження.

У **першому розділі (огляді літератури)** проведено ретельний аналіз сучасних даних медичної літератури стосовно епідеміологічних аспектів, клінічних особливостей порушень основних когнітивних доменів та методів їх виявлення, можливих біологічних маркерів, а також результатів доказових досліджень ефективності терапевтичних втручань при ВДР з когнітивними порушеннями. На підставі зробленого аналізу робиться висновок, що велика кількість аспектів когнітивної дисфункції при ВДР потребує подальшого вивчення. Це стосується питань виявлення нейробіологічних маркерів у діагностиці таких психопатологічних станів і оцінки ефективності фармакотерапії, яка застосовується у лікуванні цих пацієнтів. Цей висновок є вагомим підґрунтям актуальності проведення комплексної оцінки когнітивних та функціональних порушень пацієнтів з ВДР разом з імунохімічними методиками виявлення біологічних маркерів ВДР та когнітивних порушень при цьому розладі.

У **другому розділі (матеріали та методи дослідження)** описано дизайн дисертаційного дослідження, критерії відбору учасників у дослідження, клінічний протокол дослідження, статистичну обробку результатів. Дослідження проводилося з дотриманням сучасних принципів біоетики та доказової медицини у відповідності з принципами конфіденційності та належної клінічної практики і включало два типи спостережень: «випадок-контроль» та паралельно-групове клінічне спостереження.

В якості методів дослідження дисертанткою були використані анамнестичний, психопатологічний та нейропсихологічний методи, оцінка порушень функціонування, імуноферментний та статистичний методи.

Для встановлення діагнозу ВДР дисертанткою було застосовано критерії діагностики DSM-5, а задля оцінки його вираженості - шкали оцінки депресії (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, Patient Health Questionnaire - 9) та шкалу тяжкості загального клінічного стану (Clinical Global Impairment Scale). З метою оцінки наявності когнітивних порушень використовувався опитувальник суб'єктивної оцінки когнітивних порушень, а також об'єктивне нейропсихологічне тестування, що включало тести для оцінювання вербальної пам'яті (Rey Auditory Verbal Learning Test), уваги (Trail Making Test-B) та виконавчих функцій (Digit Symbol Substitution Test). Для визначення наявності порушень функціонування було застосовано шкалу недієздатності Шихана. Всі використані О.С. Троян діагностичні інструментарії показали свою валідність та надійність у пацієнтів з ВДР, що було доведено в ході дослідження. Для визначення сироваткових концентрацій низки можливих біомаркерів ВДР (BDNF, IGF-1, адренкортикотропного гормону (АКТГ), кортизолу сироватки) було застосовано імуноферментний метод ELISA. Для статистичної обробки даних були використані пакети прикладних програм "Statistica 7" for Windows та SPSS Statistics (IBM) v.20.0.

Описані у розділі матеріали та методи дослідження повністю відповідали поставленим завданням вивчення клінічних та біомаркерних відмінностей пацієнтів з ВДР та здорових осіб групи контролю, а також їх динаміки на тлі фармакотерапії.

У **третьому розділі** представлена загальна характеристика обстежених пацієнтів та групи контролю.

Загалом, в дисертаційне дослідження було включено 205 осіб віком від 18 до 65 років: пацієнти, що відповідали критеріям ВДР за DSM-5 ($n = 130$) та здорові особи групи контролю ($n = 75$). Як довело дослідження, група хворих з ВДР вочевидь достовірно відрізнялась за клінічними проявами різного ступеня вираженості, характерних для цього розладу, від групи контролю. Відсутність достовірних вікових, тендерних та освітніх відмінностей, а також статистично значущої різниці в рівні працевлаштування та сімейного стану між групами порівняння дозволяла зрівняти вплив даних факторів на досліджувані клініко-

параклінічні характеристики. За результатами проведеного дослідження було доказово визначено, що факторами ризику, які мали найбільше диференціально-діагностичне значення для відокремлення пацієнтів з ВДР були: психотравмуючі ситуації у дитинстві, хронічні стресові події, фактори преципітації, спадкова схильність до депресії. Вираженість суб'єктивних когнітивних порушень достовірно відрізняла групу ВДР від групи контролю.

Четвертий розділ присвячений дослідженню когнітивних порушень у пацієнтів з ВДР та визначенню їх внеску в порушення основних аспектів повсякденного функціонування в даній когорті хворих.

На даному етапі дослідження дисертанткою було встановлено, що нейрокогнітивна дисфункція є важливим проявом депресивного епізоду, і ці порушення за їх патогенетичним та клінічним значенням не поступаються його іншим ключовим нозологічним характеристикам. О.С. Троян встановила, що ознаки нейрокогнітивної дисфункції мали місце в кожній віковій категорії обстежених пацієнтів, враховуючи та не зважаючи на загальну тенденцію погіршення рівня показників когнітивного функціонування з віком. Було виявлено, що ступінь когнітивних розладів у різних доменах мала неоднакові взаємини із загальною тяжкістю депресії. Дані дослідження засвідчили, що розлади уваги закономірно поглиблювалися зі збільшенням тяжкості, виразності депресивного епізоду, а порушення оперативної пам'яті достовірно зростали лише у пацієнтів з тяжким депресивним епізодом. Але було встановлено, що тяжкість виконавчої дисфункції була однаковою на всіх рівнях вираженості депресивного епізоду. Таким чином, проведене дослідження довело, що когнітивні порушення при активному депресивному епізоді представлені патогенетично пов'язаними розладами оперативної пам'яті, довільної уваги та виконавчих функцій, які разом з гіпотимією, ангедонією, тривожними проявами та негативними когнітивними дисторсіями формують єдиний когнітивно-емоційний синдромокомплекс при ВДР.

Аналіз факторів, що впливали на нейрокогнітивні функціональні порушення, виявив: нейрокогнітивні порушення були основним предиктором зниження трудової активності, тобто робочого функціонування пацієнтів $\phi =$

0,24./? = 0,01), а також поряд з ключовими симптомами депресивного епізоду (ангедонією та гіпотимією) визначали рівень загального $\phi = 0,20$, $p = 0,003$) та соціального функціонування $\phi = 0,19$, $p = 0,02$). Було визначено, що погіршення оперативної пам'яті є головним когнітивним симптомокомплексом, котрий негативно впливав на робоче, соціальне, сімейне та загальне функціонування пацієнтів з ВДР. А зниження виконавчих когнітивних функцій робило додатковий внесок у порушення робочого функціонування.

За допомогою аналізу кривих операційних характеристик (ROC-аналіз) О.С. Троян визначила порогові рівні результатів виконання когнітивних тестів для дискримінації пацієнтів з ВДР від здорових осіб в різних вікових категоріях, що мали гарні показники чутливості та специфічності, що дозволяє використовувати їх для визначення когнітивних порушень при ВДР українській популяції

П'ятий розділ представленою дисертаційного дослідження присвячений визначенню релевантності низки нейробиологічних маркерів для встановлення діагнозу ВДР у цілому та можливої об'єктивізації когнітивної дисфункції серед його структурних клінічних характеристик.

Резюмуючи результати даного етапу дослідження авторкою зроблений висновок, що сироваткові рівні нейротрофінів IGF-1 та BDNF закономірно змінюються у хворих з активним депресивним епізодом. Ці зміни з високою чутливістю та специфічністю вказують на діагноз загострення ВДР, а також об'єктивізують порушення низки когнітивних доменів, що є принциповим результатом дослідження щодо поліпшення доказової діагностики ВДР у хворих.

Було встановлено, що сироватковий рівень IGF-1 достовірно підвищується в групі обстежених пацієнтів з активним депресивним епізодом в цілому (пороговий рівень дискримінації зі здоровими особами $> 178,00$ нг/мл, чутливість 83 %, специфічність 71 %), а також в окремих вікових когортах до 55 років, не зважаючи на тенденцію до зниження периферичного IGF-1 з віком. Ступінь підвищення IGF-1 найбільш тісно пов'язаний з тяжкістю та тривалістю

депресивного епізоду, а також з виразністю когнітивних порушень, переважно у виконавчому домені.

Дисертанткою було доказово визначено, що сироватковий рівень BDNF достовірно знижується у пацієнтів з активним депресивним епізодом (пороговий рівень дискримінації зі здоровими особами < 763 пг/мл, чутливість 81 %, специфічність 73 %). Тоді як ступінь зниження периферичного BDNF був переважно пов'язаним з тяжкістю та тривалістю депресивного епізоду, а також з вираженістю порушень доменів уваги та оперативної пам'яті.

Таким чином, висновком цього етапу проведеного дослідження, яке є одним з основних його науково-практичних результатів здійсненої дисертаційної роботи в цілому, було наступне: поєднане використання показників BDNF та IGF-1 сироватки забезпечує більш точну диференціацію в діагностиці депресивного епізоду (та ВДР в цілому) у порівнянні зі здоровими особами, і це перевищує дискримінаційні можливості визначення рівня BDNF та IGF-1 у хворих на ВДР нарізно.

Шостий розділ присвячений вивченню динаміки когнітивних порушень та рівнів встановлених нейробіологічних маркерів на тлі лікування вортіоксетином та есциталопрамом, а також визначення внеску покращення когніцій у відновлення функціонування пацієнтів з активним депресивним епізодом.

Результати даного етапу дослідження, засвідчило, що когнітивні розлади та функціональні порушення в осіб з ВДР на тлі фармакотерапії вортіоксетином та есциталопрамом достовірно покращуються, поряд із регресом загальної тяжкості депресивного епізоду. При чому застосування вортіоксетину приводить до статистично суттєвішого підвищення когнітивних та функціональних показників у порівнянні з прийомом есциталопраму.

Дисертанкою доказово доведено, що ключовим фактором становлення ремісії у хворих на ВДР є зменшення когнітивної дисфункції (разом з редукцією гіпотимії та тривоги). Поліпшення когнітивного функціонування пацієнтів, завдяки застосуванню адекватної фармакотерапії, безпосередньо впливало на відновлення загального функціонування та було одним із основних

чинників якісного поліпшення їх робочого функціонування. Окрім цього, покращення оперативної пам'яті відіграє ключову роль у відновленні робочого та соціального функціонування хворих, показників уваги - сімейного, а виконавчих функцій - загального функціонування.

В ході дослідження було визначено, що, на тлі прийому вортиоксетину та есциталопраму впродовж восьми тижнів, нормалізувалися рівні IGF-1 та BDNF сироватки крові. При цьому, концентрація IGF-1 достовірно знижувалися до рівня здорових осіб (176,6 (63,7) нг/мл vs 165,9 (55,7) нг/мл, $p = 0,38$), а концентрація BDNF підвищувалася до показників, які перевищують середні значення здорових (905,3 (59,6) нг/мл vs 853,0 (93,9) нг/мл, $p = 0,01$).

У **сьомому розділі** представлено алгоритм діагностики когнітивних розладів при ВДР та оцінки їх динаміки на тлі фармакотерапії, котрий був розроблений О.С. Троян на основі отриманих результатів дослідження.

Наведений у цьому розділі діагностичний алгоритм дозволяє покроково діагностувати наявність когнітивної дисфункції у структурі ВДР, її виразність та специфіку (завдяки визначенню переважного ураження різних клінічних доменів). Панель нейропсихологічних тестів та біологічних маркерів зі встановленими в українській популяції пацієнтів пороговими значеннями, яка запропонована дисертанткою, дозволяє надійно ($p < 0,03$) відокремлювати наявність, ступінь вираженості та особливості когнітивних порушень у пацієнтів з активним депресивним епізодом, а також адекватно оцінювати ефективність терапевтичних впливів, що застосовуються в таких випадках.

Восьмий розділ (аналіз та обговорення результатів) включає в себе узагальнення та аналіз даних, отриманих дисертанткою в ході проведення дослідження, а також їх співставлення з попередніми дослідженнями. Крім того, у цьому розділі О.С. Троян представила гіпотеза зв'язку між розвитком ВДР та прискореним старінням у відповідному сполученні з підвищенням периферичними рівнями IGF-1. що може мати значення біологічного маркеру цього процесу.

Сформульовані авторкою **висновки** дисертаційного дослідження логічно впливають зі змісту роботи, є коректними та науково обґрунтованими.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях, зарахованих за темою дисертації.

Матеріали дисертаційної роботи Троян О.С. повністю висвітлені в опублікованих наукових працях. За темою дисертації опубліковано 11 наукових праць, в тому числі 7 статей (5 - у зарубіжних фахових виданнях (Великобританія (2 статті), Нідерланди, США, Швейцарія), що індексуються Scopus, з них 3 статті відносяться до журналів рангу Q 1, 1 стаття - Q 2, 1 стаття - Q 3; 1 - у фаховому вітчизняному виданні МОН України; 1 - у фаховому вітчизняному виданні) та 4 тези (3 - у зарубіжних фахових виданнях (Нідерланди), що індексуються Web of Science, відносяться до журналів рангу Q 1; 1 - у матеріалах вітчизняної конференції з міжнародною участю).

Зауваження до змісту та оформлення дисертаційної роботи.

Принципових зауважень до змісту дисертаційної роботи та її оформленню немає. Всі питання були врегульовані під час роботи з дисертанткою. Деякі орфографічні та стилістичні помилки є незначними та не впливають на загальне враження від роботи.

В порядку наукової дискусії хотілося б отримати від дисертантки відповіді на наступні питання:

1. Як ви вважаєте впливає апатія та адинамія (разом або на тлі ангедонії та гіпотімії) на виразність і специфіку когнітивної дисфункції у хворих на ВДР?

2. Як саме, на вашу думку, пов'язано перенесення хворими психотравмуючих ситуацій у дитинстві, хронічних стресових подій та факторів преципітації на виразність і специфіку когнітивної дисфункції при ВДР?

3. Чому саме для фармакотерапії пацієнтів з ВДР були обрані есциталопрам та вортіоксетин? У дослідженні використовувались гнучкі дози препаратів - від 10 до 20 мг. Від чого залежав вибір дози препарату?

При розгляді дисертаційної роботи не було виявлено порушень академічної доброчесності.

ВИСНОВОК

Дисертація Троян О.С. «Когнітивні порушення у пацієнтів з великим депресивним розладом: клініко-нейробіологічні аспекти діагностики та лікування» на здобуття ступеня доктора філософії є завершеною науковою працею, що виконана здобувачкою особисто, має наукову новизну, теоретичне та практичне значення. У ній представлено нове вирішення актуального завдання сучасної психіатрії, а саме удосконалення діагностики та оптимізація фармакотерапії когнітивних порушень у пацієнтів з ВДР, що має істотне значення для галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина». Основні результати дисертації висвітлені в достатній кількості наукових публікацій, які розкривають зміст дисертації.

Дисертація Троян О.С. «Когнітивні порушення у пацієнтів з великим депресивним розладом: клініко-нейробіологічні аспекти діагностики та лікування» повністю відповідає вимогам п. 10 «Тимчасового порядку присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 06 березня 2019 р. № 167 і Вимогам до оформлення дисертації, затверджених наказом Міністерства освіти та науки України від 12 січня 2017 р. № 40. Троян О.С. має необхідний рівень наукової кваліфікації і заслуговує присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

завідувачка кафедри психіатрії, психотерапії

та медичної психології Національного університету

охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика ^

доктор медичних наук, професор

Г.Я. Пилягіна

*Надійшов 09.11.2021 р.
О.Ковалюк*

