

СТАНОВИЩЕ

OT

Проф. д-р Славчо Томов Томов, дмн Ректор на Медицински Университет – Плевен

Относно: дисертационния труд за присъждане на образователна и научна степен "доктор" – област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление: 7.1 Медицина, специалност – Психиатрия

на д-р Росица Кирилова Якимова-Ценова

на тема

"Клинико - епидемиологични аспекти на пременструален синдром и особености при коморбидност с депресивно и паническо разстройство"

Общо представяне на процедурата:

Становището е изготвено въз основа на Заповед № 289/02.02.2021 г. на Ректора на Медицински университет – Плевен и Решение на Академичен съвет (Протокол № 34 от 01.02.2021 г.)

Представеният комплект материали е подаден в срок и в съответствие с изискванията на ЗРАСБ, ППЗРАСРБ и ПРАС на Медицински университет – Плевен.

Биографични данни

Д-р Росица Якимова завършва висшето си образование като магистър-лекар в Медицински Университет – София през 1995 г. Започва професионалната си кариера като лекар асистент и специализант по психиатрия през 1996г. в Клиника за гранични състояния, УМБАЛНП "Св. Наум" гр. София, работи като лекар асистент във Втора психиатрична клиника на болницата. През 2001г. полага изпит за специалност по психиатрия, а от 12.06.2019 г. е докторант на самостоятелна подготовка към Катедра по психиатрия и медицинска психология на МУ – Плевен.

Значимост и актуалност на дисертационния труд

Темата на дисертационния труд е актуална и с научна значимост. В специализираната литература не се откриват публикации, посветени на разпространението на пременструален синдром и пременструално дисфорично разстройство (ПМС/ПМДР) сред българките, както и детайлен анализ на особеностите на синдрома при жени с депресивно и/или паническо разстройство. Отговаря на съвременните тенденции за търсене на субгрупи в ПМС.

Структура на дисертационния труд

Дисертационният труд е представен в 10 раздела на 150 стр. и включва класическото разпределение: въведение; литературен обзор; цел и задачи; материал и методи; резултати; обсъждане; обобщение; изводи; приноси, ограничения и възможности за бъдещи разработки и заключение.

Библиографията на дисертационния труд включва 246 източника, от които 6 на кирилица и 240 на латиница. В края на дисертационния труд са представени изискуемите по процедура собствени публикации, свързани с темата на дисертацията и приложения. Работата е онагледена с 22 фигури и 49 таблици.

Литературен обзор

Литературният обзор разглежда развитието на разбирането за ПМС и ПМДР, валидността на ретроспективните и проспективни оценки на симптомите, физиологичните пременструални усещания, пременструалното влошаване и диференциална диагноза. Направен е детайлен анализ на съществуващите до момента публикации относно разпространението и клиничната картина на ПМС, както и наличието му при коморбидност с депресивно и паническо разстройство. Описани са теориите за биологичните основи на ПМС, генетичните фактори, методологичните проблеми при изследване на ПМС и терапевтичните методи. Дисертантът поставя акцент върху актуалното схващане за ПМС, търсенето на субгрупи, представя водещите теории и анализира литературните данни за основните диагностични проблеми при ПМС и ПМДР, концепциите за уязвимост и менструално свързани групи при изява на синдрома. Сред факторите на уязвимостта освен хормонални промени на женските полови хормони, ниво преживян стрес, преумора и житейски събития, се добавят и съпътстващи психични заболявания, имащи сходна патобиохимия, което може да спомогне за отграничаването на различни субгрупи на ПМС.

Хипотеза, цел и задачи

Формулираната в дисертационния труд хипотеза е изводима от представените литературни данни. Тя е свързана с разпространението и клиничната картина на ПМС/ПМДР сред българките, клиничните характеристики на синдрома при афективна и тревожна симптоматика, както и разбирането за ПМС и нагласите на българките за неговото повлияване.

Целта на изследването е ясно формулирана. Тя е свързана с изследване на набрани на случаен принцип жени за скрининг на ПМС, както и оценка на ПМС при налично депресивно или паническо разстройство.

Задачите са общо 3, свързани са пряко, логично произтичат с поставената в изследването цел и представят стегнато отделните елементи на проучването.

Контингент на изследването

Дизайнът на проучването, използваните скали и информираното съгласие са одобрени от Комисия по етика към МБАЛНП "Св. Наум" гр. София. В изследването са оценени 305 българки, разделени в 2 групи: с и без разгърнат пременструален синдром, като жените с наличен синдром са разделени и по възрастов критерии – до и над 35г. При коморбидните пациентки са обособени 2 групи: жени с коморбидно депресивно разстройство (n=31 и коморбидни с паническо разстройство (n=30).

Използваният инструментариум включва: модифициран въпросник за скрининг и оценка на симптомите и тежестта на ПМС - Premenstrual Symptoms Screening Tool (PSST), като телесните симптоми са разделени в отделни въпроси с цел прецизната им оценка. Депресивен епизод или епизод на паническо разстройство е диагностициран чрез прилагане на кратко международно интервю М.І.N.І. 6.0, тъй като следва пряко и последователно диагностичните

критерии на МКБ - 10. Приложена е анкетна карта за нагласите на жените към ПМС и нуждата от лечение.

Тестовете са добре подбрани с оглед поставената в изследването цел.

Резултати

Резултатите са представени в 8 раздела. Направено е изследване на разпространение на ПМС сред българките без психиатрична коморбидност, както и клиничните особености при жените с ПМС. Установено е, че една трета от изследваните жени покриват критериите за ПМС, като при преобладаващия брой от тях синдромът е леко изразен, а най-нисък относителен дял има тежкият ПМС (ПМДР). В клиничната картина най-чести симптоми са раздразнителност, промени в апетита, болезненост и напрежение в гърдите, подуване на корема. Психологичните и телесните симптоми са еднакво представени. Допълнително е изследван фактора възраст, който би могъл да повлияе изявата на симптоми при жени с ПМС и е установено, че с повишаване на възрастта се увеличават промените в съня, главоболието и сърцебиенето, които стават най-чести и най-тежки. Като цяло синдромът увеличава тежестта си.

Проведен е симптомен анализ на пременструалните усещания при жените без разгърнат пременструален синдром. Най-чести оплаквания в пременструалния период са раздразнителност, умора, повишен апетит, напрежение и болезненост на гърдите, подуване на корема, главоболие и треперене. Преобладават телесните симптоми. Чрез сравнителен анализ на симптомите в групите с и без ПМС е регистрирано, че обогатяването на привичните пременструални усещания с психологични симптоми и утежняването както на психологичните, така и на телесните симптоми води до разгърнат ПМС.

Изследвана е клинична картина на групата жени с ПМС коморбиден с ДР с детайлен анализ на съотношението на психологични и телесни симптоми, тежестта на синдрома при тази коморбидност. Намерено е, че най-чести симптоми са променливо настроение, умора, тревожност, болезненост и напрежение в гърдите и преобладават психологичните симптоми. Анализирана е клиничната картина на ПМС при актуален епизод на паническо разстройство, аналогично на изследваните други две групи е оценена клиничната картина (най-чести симптоми са раздразнителност, болезненост и напрежение в гърдите), съотношението на психологични и телесни симптоми е в полза на телесните. За целите на търсенето на субгрупи в ПМС е направен междугрупов анализ на симптомите, съотношението на психологични и телесни симптоми и тежестта на синдрома при жени без психиатрична коморбидност и жени с коморбидно депресивно и паническо разстройство. Става видно, че коморбидността има ясно отношение към изявата и тежестта на ПМС. Очертани са три различаващи се субгрупи: 1) ПМС без коморбидност от смесен тип – с еднакво съотношение на психологични и телесни симптоми; 2) ПМС с коморбидност на депресивно разстройство – с преобладаващи психологични симптоми; 3) ПМС с коморбидност на паническо разстройство – с преобладаващи телесни симптоми.

Анализирано е и отношението на психично здравите българки към ПМС като здравен проблем и търсенето на здравни грижи за разрешаването му. Резултатите показват, че голяма част от българките приемат синдрома като част от живота си, а не като здравословен проблем. Едва половината от тях изявяват склонност да потърсят помощ и да приемат медикаментозно лечение. Направена е оценка на влиянието на възрастта като с увеличаването ѝ готовността за

Обсъждане

В обсъждането е направен анализ и съпоставка на литературните данни със собствените проучвания. Изследването намира, че разпространението на ПМС сред българките не се отличава от съобщените в световната литература данни. Получените резултати са сравнени по няколко показателя: 1) използвана методология (с и без проспективно проследяване); 2) инструменти за оценка в проучването (PSST, PAF и др.); 3) използвано определение за ПМС – базирано на диагностичните критерии на DSM, определението на МКБ-10 или това на Американския колеж по акушерство и гинекология; 4) етнос. Получените резултати са съпоставими и показват, че симптоми като раздразнителност, тревожност, главоболие и подуване на корема са най-честите пременструални преживявания. Резултатите от българската извадка потвърждават докладваното в другите проучвания, но като сърцевинен телесен симптом се очертава "напрежение и болезненост на гърдите". По отношение на съотношението между психологични и телесни симптоми се демонстрира разнопосочна информация, вероятно свързана с използването на различни въпросници. Едни автори регистрират повече психологични, други - телесни симптоми. Дисертантът намира почти еднаква представеност на психологична и телесна симптоматика. Данните потвърждават известното до момента влошаване на тежестта на ПМС с напредване на възрастта, като регистрираната честота на ПМДР в българската извадка, обаче е по-висока. Резултатите от изследването на клиничната картина на ПМС, съпътстващ депресивен епизод в рамките на РДР или Паническо разстройство, както и сравнителният анализ с жените без психиатрична коморбидност свидетелстват, че в клиничната картина на ПМС с коморбидно ПР сигнификантно доминират телесните симптоми, при коморбидност с депресивно разстройство психологичните, а при липсваща психиатрична коморбидност са разпределени почти еднакво. Направен е анализ на данните от световната литература за подценяването на синдрома от жените и лекарите, възприемането му като нормална част от живота на жените, което се потвърждава и при българките.

Изводи

Формулирани са 10 извода, пряко свързани с поставените цел и задачи. При преобладаващият брой жени, съобщаващи симптоми на ПМС, тези прояви не достигат синдромологично ниво. Една трета от изследваните жени покриват критериите за ПМС, като при преобладаващия брой от тях синдромът е леко изразен, а най-нисък относителен дял има тежкият ПМС (ПМДР). При разгърнат ПМС най-чести симптоми са раздразнителност, промени в апетита, болезненост и напрежение в гърдите, подуване на корема. Психологичните и телесните симптоми са еднакво представени, а с повишаване на възрастта се увеличават промените в съня, главоболието и сърцебиенето, които стават най-чести и най-тежки, и като цяло синдромът увеличава тежестта си. При жените с ПМС и коморбидно депресивно разстройство най-чести симптоми са: променливо настроение, умора, тревожност, болезненост и напрежение в гърдите. В тази група значително преобладават психологичните симптоми. При жените с ПМС и коморбидно паническо разстройство най-чести симптоми са раздразнителност, болезненост и напрежение в гърдите. Телесните симптоми преобладават сигнификантно. ПМС се утежнява както при коморбидност с паническо разстройство, така и при коморбидност с депресивно разстройство. Оформят се три различаващи се субгрупи:

1) ПМС без коморбидност от смесен тип; 2) при коморбидност с депресивно разстройство преобладават психологични симптоми; 3) при коморбидност с паническо разстройство – телесни симптоми. Разбирането на голяма част от българките е, че ПМС е част от живота им, а не здравословен проблем и малка част от тях изявяват склонност да потърсят помощ и да приемат медикаментозно лечение.

Приноси

Изведени са 7 приноса, 5 с теоретична и 2 с практическа насоченост. Три от представените теоретични приноси са с оригинален характер.

Ограничения

Коректно са описани ограниченията на изследването, свързани със проспективния дизайн на проучването, както и липсата на скала за оценка на тежестта на паническото или депресивно разстройство .

Автореферат

Авторефератът е представен на 66 стр., онагледен е с 27 фигури и 12 таблици. Пълноценно отразява цялостната разработка и отговаря на общоприетите изисквания за дисертация.

Език и стил

Представената дисертационна работа е написана с отличен стил и задълбочени познания на изучавания проблем.

Наукометрични показатели

Публикациите свързани с представения дисертационен труд са: 2 публикации в национални реферирани списания, 1 публикации в списание с импакт фактор, 6 участия в международни и 4 в национални научни форуми.

Заключение

Представеният дисертационен труд на тема "Клинико-епидемиологични аспекти на пременструален синдром и особености при коморбидност с депресивно и паническо разстройство" е фокусиран върху актуален и значим проблем на женското здраве. Работата напълно отговаря на изискванията за придобиване на образователна и научна степен "доктор" според Закона за развитие на академичния състав в Република България, Правилника за неговото приложение и Правилника за развитие на академичния състав на МУ – Плевен. В тази връзка давам своята положителна оценка за присъждане на д-р Росица Кирилова Якимова-Ценова образователната и научна степен "Доктор" в област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление: 7.1 Медицина, специалност – Психиатрия.

02.04.2021г.

гр. Плевен

Проф. д-р Сл. Томов, дмн:

OPINION

from

Prof. Slavcho Tomov, MD; PhD, DSc

Rector of Medical University - Pleven

Regarding: dissertation thesis for awarding an **MD** degree in the field of higher education: 7. Healthcare and Sports, professional field: 7.1 Medicine, specialty – Psychiatry

to Dr. Rositsa Kirilova Yakimova-Tsenova

Topic

Clinical and Epidemiological Aspects of the Premenstrual Syndrome and Specifics in Comorbidity with Depressive and Panic Disorder

General overview of the procedure:

The Opinion is prepared based on Order No. 289 of 02 February 2021 of the Rector of the Medical University-Pleven.

The materials have been filed in due time and in conformity with requirements of the Act on Development of Academic Staff in the Republic of Bulgaria, the Implementing Regulations of the Act on Development of Academic Staff in the Republic of Bulgaria, and the Rules on Development of Academic Staff of the Medical University-Pleven.

Biographical data

Dr. Rositsa Yakimova has graduated from the Medical University-Sofia as a Master Physician in 1995. She has started her professional career in 1997 as a psychiatry assistant and resident physician in the Clinic of Borderline Disorders of the University Hospital for Active Treatment in Neurology and Psychiatry St. Naum, Sofia; she has worked as an assistant physician in the Second Psychiatry Clinic in the hospital. In 2001, she has passed an exam for awarding a specialty in Psychiatry and as of 12 June 2019 she is a self-directed MD student at the Department of Psychiatry of the Medical University-Pleven.

Significance and relevance of the dissertation thesis

The topic of the dissertation thesis is a matter of present interest and of scientific significance. In scientific literature, there are no publications devoted to the spread of PMS/PMDD among Bulgarian women, nor any detailed analyses of the specifics of the syndrome in women with depressive or panic disorders. It is in line with the contemporary trends for searching PMS subgroups.

Structure of the dissertation thesis

The dissertation thesis comprises 173 pages and 10 sections: Introduction; Literary Review; Objectives and Tasks; Materials and Methods; Results; Discussion; Summary; Findings; Contributions, Limitations and Opportunities for Future Developments and Conclusion.

The bibliography of the dissertation thesis includes 246 sources, 6 of which in the Cyrillic alphabet and 240 in the Roman alphabet.

At the end of the dissertation thesis, the publications related to the topic are presented along with appendixes.

The thesis is illustrated with 22 diagrams and 49 tables.

Literary review

The literature review examines the development of the understanding of PMS and PMDD, the validity of the retrospective and prospective assessments of symptoms, normal premenstrual sensations, premenstrual exacerbation, and differential diagnosis. A detailed analysis is developed of the currently available publications on the prevalence and clinical picture of PMS, as well as its presence in comorbidity with depressive and panic disorder. The theories of the biological basis of PMS, genetic factors, methodological problems in studying PMS, and therapy are described. The MD candidate focuses on the current understanding of PMS, the search for subgroups; she outlines leading theories and analyses the literature data on the main diagnostic problems of PMS and PMDD, the concepts of vulnerability and menstrual-related groups in the manifestation of the syndrome. In addition to hormonal changes in female sex hormones, the level of stress experienced, overwork, and life events which are considered vulnerability factors, underlying mental disorders with similar pathobiochemistry are also added as a vulnerability factor, which can help differentiation of various PMS subgroups.

Hypothesis, objectives and tasks

The hypothesis formulated in the dissertation thesis is derived from the presented literature data. It is related to the prevalence and clinical picture of PMS/PMDD among Bulgarian women, the clinical specifics of the syndrome with affective and anxiety components, as well as the understanding of PMS and the attitude of Bulgarian women towards its treatment.

The tasks, a total of 3, are directly related to the identified objective of the study, and they concisely represent the different elements of the study.

The objective of the study is clearly formulated. It is related to a study of randomly recruited women for PMS screening, as well as an assessment of PMS in the presence of a depressive or panic disorder.

The tasks are a total of 3 and they are logically derived from the identified objective.

Study quota sampling

The design of the study, the scales used, and the informed consent are approved by the Ethics Commission of the MPHATNP St. Naum, Sofia. The study surveys 305 Bulgarian women divided into 2 groups: with and without an advanced premenstrual syndrome, while women with present syndrome are divided by age – up to and over 35 years. Patients with comorbidities are divided into 2 groups: comorbid with depressive disorder – 31 women, and comorbid with panic disorder – 30 women.

The toolkit used includes: a modified questionnaire for screening and assessing the symptoms and severity of PMS – Premenstrual Symptom Screening Tool (PSST), and physical symptoms

are divided into separate questions for accurate assessment. Depressive episodes or episodes of panic disorder are diagnosed by applying the brief international interview M.I.N.I. 6.0, as it directly and consistently follows the diagnostic criteria of ICD-10. A questionnaire card regarding women's attitude to PMS and the need for treatment is attached.

The tests are well selected, taking into account the objective identified in the study.

Results

The results are presented in 8 sections. A study is conducted on the prevalence of PMS among Bulgarian women without psychiatric comorbidity, as well as on the clinical features of women with PMS. Findings show that one third of the women surveyed meet the criteria for PMS, and most of them are having only mild signs of the syndrome, and those having a severe PMS (PMDD) are the lowest relative share. In the clinical picture, the most common symptoms are irritability, changes in appetite, breast pain and tenderness, bloating. Psychological and physical symptoms are equally represented. The age factor that could influence the symptoms in women with PMS is additionally studied, and it is found that with increasing age, changes in sleep, headache, and palpitation are becoming most common and severe. In general, the syndrome increases its severity.

A symptomatic analysis of premenstrual sensations in women without advanced premenstrual syndrome is made. The most common complaints during the premenstrual period are irritability, fatigue, increased appetite, breast tenderness and pain, bloating, headache, and trembling. Physical symptoms predominate. A comparative analysis of symptoms in groups with and without PMS shows that adding psychological symptoms to the common premenstrual sensations and exacerbation of both psychological and physical symptoms leads to advanced PMS.

The clinical picture of the group of women with comorbid PMS with DD is studied with a detailed analysis of the ratio between psychological and physical symptoms, the severity of the syndrome in this comorbidity. Findings show that the most common symptoms are mood swings, fatigue, anxiety, breast pain, and tenderness, and generally, psychological symptoms predominate. The clinical picture of PMS in an on-going episode of panic disorder is analysed in analogue to the other two surveyed groups (the most common symptoms are irritability, breast pain, and tenderness); the ratio between psychological and physical symptoms is in favour of the physical ones. In order to find PMS subgroups, an inter-group analysis is made of the symptoms, the ratio between psychological and physical symptoms, and the severity of the syndrome in women without psychiatric comorbidity and women with comorbid depressive and panic disorder. It makes it clear that comorbidity is directly related to the manifestation and severity of PMS. Three distinct subgroups are outlined: PMS without comorbidity of mixed type – with an identical proportion of psychological and physical symptoms; for comorbidity with depressive disorder – with prevailing psychological symptoms; for comorbidity with panic disorder – with prevailing physical symptoms.

The attitude of mentally healthy Bulgarian women to PMS as a health problem and the demand for healthcare to resolve it is also analysed. The results show that most Bulgarian women think of the syndrome as a part of their life rather than a health problem. Only half of them are

willing to seek help and take medication. The age factor is also assessed, showing that with the increase in age, willingness to consult a doctor and receive treatment grows.

Discussion

In the discussion, the literature data is analysed and compared to the author's studies. The study shows that the prevalence of PMS among Bulgarian women does not differ from the data reported in world literature. Data is compared on several indicators: the methodology used (with and without prospective follow-up) and the assessment tools in the study - PSST, PAF, etc., the definition of PMS used, based on DSM, the definition of ICD - 10 or of the American College of Obstetrics and Gynecology, ethnicity. The findings are comparable and show that symptoms such as irritability, anxiety, headache, and bloating are the most common premenstrual experiences. The results for the Bulgarian sample confirm the findings in other studies, but breast tenderness and pain appear to be the core physical symptom. With regard to the ratio between psychological and physical symptoms, diverging information is reported, probably due to the use of different questionnaires. Some authors report more psychological symptoms, while others report more physical symptoms. The MD candidate finds an almost identical representation of psychological and physical symptoms. Data confirms the currently known severity aggravation of PMS with age, but the registered frequency of PMDD in the Bulgarian sample is higher. The presented results of the study of the clinical picture of PMS, underlying depressive episode within a recurrent depressive disorder or panic disorder, as well as the comparative analysis with women without psychiatric comorbidity show that in the clinical picture of PMS with comorbid PD physical symptoms significantly dominate, in comorbidity with a depressive psychological disorder psychological symptoms dominate, while in cases without any psychiatric comorbidity symptoms are almost equally distributed. An analysis is made of the data from world literature on the underestimation of the syndrome by women and physicians, its perception as a normal part of women's lives, which is also confirmed for Bulgarian women.

Findings

10 findings are formulated that are directly related to the identified objective and tasks. In the majority of women who report PMS symptoms, these manifestations do not reach the syndromological level. Findings show that one third of the women surveyed meet the criteria for PMS, and most of them are having only mild signs of the syndrome, and those having a severe PMS (PMDD) are the lowest relative share. In advanced PMS, the most common symptoms are irritability, changes in appetite, breast pain and tenderness, bloating. Psychological and physical symptoms are equally represented, and with increasing age, changes in sleep, headache, and palpitation increase and become the most common and severe, and generally, the syndrome increases its severity. In women with PMS and comorbid depressive disorder, the most common symptoms are mood swings, fatigue, anxiety, breast pain, and tenderness. In this group, psychological symptoms significantly predominate. In women with PMS and comorbid panic disorder, the most common symptoms are irritability, breast pain, and tenderness. Physical symptoms predominate significantly. PMS is aggravated both in comorbidity with panic disorder and in comorbidity with depressive disorder. Three distinct subgroups are formed: PMS without comorbidity of mixed-type; for comorbidity with

depressive disorder psychological symptoms predominate; for comorbidity with panic disorder physical symptoms predominate. The mindset of the majority of Bulgarian women is that PMS is a part of their life rather than a health problem, and only a small portion of them are willing to seek help and take medication.

Contributions

7 contributions are derived, 5 with a theoretical and 2 with a practical orientation. Three of the theoretical contributions presented are of an original nature.

Limitations

The limitations of the study related to the prospective design of the survey, as well as the lack of a scale for assessing the severity of panic or depressive disorder, are accurately described.

Author's abstract

The abstract is presented on 66 pages, illustrated with 27 diagrams and 12 tables. It comprehensively reflects the overall development and meets the generally accepted requirements for the dissertation.

Language and style

The presented dissertation thesis is written with stylistic expertise and deep knowledge of the studied problem.

Scientific journal ranking

The publications related to the submitted dissertation thesis are 2 publications in national refereed journals, 1 publication in a journal with an impact factor, 4 participations in national scientific forums, and 6 participations in international scientific forums.

Conclusion

The presented dissertation thesis with the topic Clinical and Epidemiological Aspects of the Premenstrual Syndrome and Specifics in Comorbidity with Depressive and Panic Disorder discusses a topical and significant issue and it fully meets the requirements for awarding an MD degree in accordance with the Act on Development of Academic Staff in the Republic of Bulgaria, the Implementing Regulations of the Act on Development of Academic Staff in the Republic of Bulgaria, and the Rules on Development of Academic Staff of the Medical University-Pleven. Therefore, I give my positive assessment for awarding Dr. Rositsa Kirilova Yakimova-Tsenova an MD degree in the field of higher education: 7. Healthcare and Sports, professional field: 7.1 Medicine, specialty – Psychiatry.

Pleven, 02 Apr 2021

Prof. Slavcho Tomov, MD, PkD, DSc:.....