

РЕЦЕНЗІЯ

доктора медичних наук, Тріщинської Марини Анатоліївни на дисертацію Марштупи Віти Віталіївни «Клінічні, лабораторні та нейропсихологічні особливості перебігу цереброваскулярних захворювань у пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2» подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина»

Актуальність обраної теми дисертації

На сьогодні відомо, що всі вікові категорії населення схильні до зараження COVID-19. Дані світової статистики продемонстрували, що жодна держава, раса, етнічна група чи релігія не позбавлені цього вірусу. Незалежно від перебігу захворювання, COVID-19 може проявлятися безліччю неврологічних ознак і симптомів протягом усього свого перебігу.

Коли виникли перші спалахи COVID-19 було незрозуміло, як саме проявляє себе респіраторний вірус по відношенню до інших органів і систем, зокрема до нервової системи. Таким чином, поставало багато питань щодо неврологічних захворювань, що виникали вперше на фоні перенесення SARS-CoV-2, а також до можливого перебігу уже наявної неврологічної патології. Багато дослідників приступили до вивчення вірусу, механізму його дії, клінічних проявів, а також до розробки загальновизнаного єдиного підходу до діагностики та лікування коронавірусної хвороби та її наслідків.

Все вище наведене і визначило мету даної дисертаційної роботи - дослідити клініко-неврологічні, нейропсихологічні та лабораторні показники у пацієнтів із цереброваскулярною патологією, що переносять SARS-CoV-2, як визначальних прогностичних факторів перебігу цереброваскулярної хвороби.

Зв'язок теми дисертації з державними і галузевими науковими планами, програмами, темами, грантами

Дисертація Марштупи Віти Віталіївни «Клінічні, лабораторні та нейропсихологічні особливості перебігу цереброваскулярних захворювань у

пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2» виконана згідно з планом підготовки науково-педагогічних працівників під час навчання в очній аспірантурі на кафедрі неврології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика. Державний реєстраційний номер теми дисертаційної роботи: 0120U105326.

Особистий внесок здобувача

Дисертанткою самостійно проведено пошук, вивчення та реферування літературних джерел за темою дисертації; разом з науковим керівником визначено мету і завдання дослідження та розроблено його методологію. Особисто виконано дослідження та аналіз медичної документації, формування та обробку відповідних даних, проведено відбір пацієнтів для обстеження, клінічне, лабораторне і нейропсихологічне обстеження, аналіз та узагальнення результатів дослідження. Одноосібно виконано статистико-математичну обробку, описання та наочне представлення отриманих результатів дослідження, сформульовані усі положення та висновки дисертаційної роботи, оформлені відповідні публікації.

Новизна досліджень та одержаних результатів.

У ході дослідження вперше представлені особливості результатів клініко-неврологічного, нейропсихологічного та лабораторного (загальноклінічного, біохімічного) обстеження хворих на цереброваскулярну патологію після перенесення SARS-CoV-2. Уперше визначено взаємозв'язок між змінами лабораторних і нейропсихологічних показників пацієнтів із цереброваскулярною хворобою після перенесення SARS-CoV-2 та здійснено порівняння із пацієнтами із цереброваскулярною патологією без даних за перенесення SARS-CoV-2, хворими із SARS-CoV-2 без цереброваскулярної патології і особами без SARS-CoV-2 та без цереброваскулярної патології, а також особливе значення мав аналіз вище перерахованих змін через один рік спостереження.

Вперше, у залежності від виду цереброваскулярної патології (хронічна ішемія мозку на фоні гіпертонічної хвороби із частими кризами, хронічна ішемія мозку із транзиторними ішемічними атаками в анамнезі, наслідки перенесеного

ішемічного інсульту із мінімальним неврологічним дефіцитом), визначено фактори, що впливають на перебіг цереброваскулярної патології у пацієнтів, що переносять SARS-CoV-2, що надалі дозволило розробити прогноз щодо наслідків для пацієнтів і стало предметом удосконалення і подальшого розвитку в індивідуалізації діагностичних і терапевтичних заходів.

Практичне значення результатів дослідження

Практична цінність результатів дисертаційного дослідження полягає у створенні методологічної основи обстеження та динамічного спостереження пацієнтів із цереброваскулярною патологією та наявністю SARS-CoV-2 в анамнезі. Завдяки дисертаційному дослідженню отримано інформацію щодо перебігу цереброваскулярної патології у пацієнтів, що мають SARS-CoV-2 та встановлено важливість клініко-неврологічних, нейропсихологічних і лабораторних показників як таких. Отримані результати нейропсихологічних і лабораторних показників у динаміці дозволили визначити їх вплив на перебіг цереброваскулярної патології після перенесеного SARS-CoV-2.

На підставі отриманих даних був розроблений диференціальний підхід до інтерпретації нейропсихологічних і лабораторних показників у пацієнтів із хронічною ішемією мозку на фоні гіпертонічної хвороби із частими кризами, хронічної ішемії мозку із транзиторними ішемічними атаками в анамнезі, наслідками перенесеного ішемічного інсульту із мінімальним неврологічним дефіцитом та проаналізовано їх зміни з часом із встановленням та обґрунтуванням провідних чинників, що визначають перебіг захворювання, а також запропоновано диференційований підхід до динамічного спостереження пацієнтів.

Результати дисертаційного дослідження впроваджені у клінічний процес КНП «Київська міська клінічна лікарня №9», медичну клініку Товариство з обмеженою відповідальністю «АРЕНСІЯ ЕКСПЛОРАТОРИ МЕДІСІН».

Загальна характеристика змісту і структури дисертації

Дисертація написана за традиційною схемою. Послідовність викладення матеріалу відповідає вимогам до дисертаційних робіт на здобуття наукового

ступеня. Робота викладена на 187 сторінках і включає наступні розділи: анотація, перелік умовних скорочень, вступ, огляд літератури, характеристику клінічного матеріалу та методи дослідження, 3 розділи результатів власних оригінальних досліджень, аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації, список використаних у дисертації джерел (містить 305 посилань на першоджерела) та 2 додатки.

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

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

Розділ – «Огляд літератури». Складається із 3 підрозділів. В 1 підрозділі автор акцентує увагу на характеристиці вірусу SARS-CoV-2, механізму впливу, клінічного перебігу і взаємозв'язку із нервовою системою, детально розбираючи кожен аспект окремо. У 2 підрозділі автор детально описує нейропсихологічні порушення у пацієнтів, що переносять SARS-CoV-2, занурюючись у проблематику глибоко. У 3 підрозділі аналізуються загальноклінічні і біохімічні лабораторні маркери SARS-CoV-2, їхня характеристика і прогностична роль віддалених наслідків для центральної нервової системи. Дисертантка демонструє глибоке знання проблеми. Базуючись на аналізі 305 джерел літератури, більшість з яких за останні 5 років, автор показує сучасне розуміння патогенезу COVID-інфекції і її взаємозв'язок із цереброваскулярною патологією. Розділ написаний гарною літературною мовою. Принципових зауважень немає.

Розділ 2 «Характеристика клінічного матеріалу та методи дослідження». Дослідження виконано у 2020-2024 рр. на базі Комунального некомерційного підприємства «Київська міська клінічна лікарня № 9» – клінічній базі кафедри неврології Національного університету охорони здоров'я України імені

П.Л.Шупика. Щодо набору пацієнтів були витримані всі юридичні та етичні норми та правила.

Даний розділ складається із трьох підрозділів. У першому підрозділі охарактеризовані обстежені групи пацієнтів, окреслені критерії включення, невключення та виключення із дослідження для основної і контрольних груп, а також обґрунтований поділ на підгрупи пацієнтів з цереброваскулярною патологією. У другому підрозділі - детально наведені усі методи обстеження, які використовувались автором в ході дисертаційного дослідження. Обґрунтовано застосування як нейропсихологічних, так і лабораторних методів дослідження для досягнення цілей і мети дисертаційної роботи, а також вирішення поставлених завдань. У третьому підрозділі наведений перелік статистичних методів, що застосовувались при обрахунку отриманих даних з обґрунтуванням їх використання.

У даному розділі надана характеристика груп пацієнтів, всього 180 пацієнтів. Достатня кількість для проведення статистичного аналізу отриманих даних. Звертає увагу цікавий, логічний дизайн дослідження.

3-й розділ «Особливості когнітивного і психоемоційного статусу у пацієнтів із цереброваскулярною патологією, що переносять SARS-CoV-2» присвячений опису основних показників когнітивного і психоемоційного статусу пацієнтів основної і контрольних груп. Звертає на себе увагу, що детально оцінено окремі домени шкали MoCa (орієнтації, уваги, мови, зорово-конструктивної функції, пам'яті та виконавчої функції), проаналізовано кореляційні зв'язки між показниками когнітивних і психоемоційних доменів. Встановлено зниження когнітивної функції у пацієнтів із цереброваскулярною патологією, що мають SARS-CoV-2 і дані показники статистично нижчі, ніж у пацієнтів без поєднання даних патологій. У пацієнтів, що мають SARS-CoV-2 в поєднанні із хронічною ішемією мозку із гіпертонічною хворобою із частими кризами і наслідками перенесеного ішемічного інсульту із мінімальним неврологічним дефіцитом рівень тривоги знаходився вище референтних значень без статистично значимої різниці у порівнянні із пацієнтами без SARS-CoV-2.

уваги, відкладеному повторенні, а також розділах мовлення, уваги, пам'яті. Також встановлено, що при об'єктивно підтверджених гіпо-/аносмії чи гіпо-/агевзії були достовірно нижчі показники відкладеного повторення. Наявність постковідного синдрому у пацієнтів із цереброваскулярною патологією призводить до знижених показників когнітивних функцій, високих показників рівня втоми і тривоги у порівнянні із пацієнтами, у яких постковідний синдром був відсутній.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» проведені аналіз та узагальнення одержаних результатів і порівняння їх із результатами інших досліджень за даними літератури.

Висновки. Дисертанткою сформульовані 6 чітких, логічних, повністю обгрунтованих та достовірних висновків.

Наукові положення, висновки і рекомендації випливають із фактичного матеріалу, є обгрутованими узагальненнями, які завершують роботу. Вони достовірні, мають теоретичне і практичне значення та відповідають меті і завданням дослідження.

У списку використаних джерел літератури представлено 305 джерел (із них 16 - кирилицею та 289 - латиницею). Переважна більшість публікацій за останні п'ять років.

Дисертаційна робота містить 31 таблицю і 22 рисунка. За темою дисертації опубліковані 4 праці, які відображають всі розділи роботи.

Ступінь обгрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Висновки, зроблені автором за результатами дослідження, базуються на обстеженні 180 пацієнтів. 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 із результатів проведених досліджень. Дослідження були виконані у відповідності до принципів Гельсінської Декларації, сучасних біоетичних норм щодо безпеки для здоров'я пацієнтів. Були отримані

Встановлено, що зорово-конструктивна і виконавча функції, увага, пам'ять знижуються при вираженішій втомі і тривозі, у той же час не було встановлено статистично значимої різниці даних результатів від виду цереброваскулярної хвороби.

У **4 розділі** «Рання лабораторна діагностика загальноклінічних і біохімічних показників крові у пацієнтів із цереброваскулярною патологією, що переносять SARS-CoV-2 і її кореляція із нейропсихологічним статусом» показані результати загальноклінічних і біохімічних маркерів у пацієнтів із цереброваскулярною патологією, що мають SARS-CoV-2, а також у пацієнтів із цереброваскулярною патологією без SARS-CoV-2 і осіб із SARS-CoV-2 без цереброваскулярної патології.

Здобувач виявив, що у пацієнтів із цереброваскулярною патологією, що мають SARS-CoV-2, вираженіша лейкопенія відповідає більшим когнітивним порушенням; значній тривозі відповідають вищі показники рівня феритину і гемоглобіну, і вищі показники лактатдегідрогенази. Вираженіша втома і депресія проявляється у пацієнтів із нижчими показниками гемоглобіну. Вищий рівень запального маркера прокальцитоніну визначався у пацієнтів із зниженням у когнітивній сфері. Також було проаналізовано окремі лабораторні показники в залежності від патології та отримано статистично значущі результати.

У **5 розділі** «Клініко-неврологічні, лабораторні, та нейропсихологічні особливості перебігу постковідного синдрому у пацієнтів із цереброваскулярною патологією» було обстежено 65 пацієнтів, які перенесли SARS-CoV-2 рік тому, проведено детальне клініко-неврологічне, лабораторне і нейропсихологічне обстеження, що дозволило прийти до наступних висновків. Встановлено, що у пацієнтів без постковідного синдрому лабораторні показники відновились до нормальних значень статистично достовірно швидше, у порівнянні з іншою групою. Аналіз когнітивної сфери за шкалою MoCa не продемонстрував когнітивного зниження за рахунок зменшення сумарної бальної оцінки, проте продемонстрував зменшення балів її складових у підрозділі зорово-конструктивні/виконавчі функції, здатності до концентрації

інформовані згоди пацієнтів на участь у дослідженні. Було дотримано конфіденційності їх особистих та медичних даних, що засвідчено комісією з питань біомедичної етики НМАПО імені П.Л. Шупика (витяг з протоколу засідання № 15 від 21 грудня 2020 р.). Статистична обробка отриманих результатів проводилась із використанням сучасних, адекватних та різноманітних статистичних методів. Наукові результати ілюстровані 31 таблицею та 22 рисунками.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях

За темою дисертації опубліковані 4 праці, з них: 4 – статті у наукових фахових виданнях з переліку ДАК МОН України (з них 1 стаття – у виданні, що індексується у міжнародних наукометричних базах Scopus та Web of Science).

В опублікованих працях повністю викладені матеріали дисертації.

Недоліки дисертації щодо змісту і оформлення.

У дисертації є певні недоліки, у 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 власний клінічний характер. Текст гарно ілюстрований 22 рисунками і 31 таблицею.

При рецензуванні дисертаційної роботи виникли певні запитання:

1. Чим був обумовлений вибір даної цереброваскулярної патології у Вашому дослідженні?
2. Чому проводилося дослідження рівня феритину і лактатдегідрогенази у рамках Вашого дослідження?
3. Що саме досліджувалося у Ваших пацієнтів через рік спостереження: постковідний синдром чи зміни у постковідному періоді?

Висновок

Дисертаційна робота Марштупи Віти Віталіївни «Клінічні, лабораторні та нейропсихологічні особливості перебігу цереброваскулярних захворювань у пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2», 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. Насонової Т. І. є завершеною кваліфікаційною самостійно виконаною на сучасному науково-методичному рівні науково-дослідницькою роботою.

За актуальністю теми, обсягом досліджень, обґрунтованістю та об'єктивністю висновків, науковою новизною і практичним значенням рекомендацій дисертаційна робота **«Клінічні, лабораторні та нейропсихологічні особливості перебігу цереброваскулярних захворювань у пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2»** повністю відповідає вимогам п.п. 6, 7, 8 Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановами Кабінету Міністрів України від 12.01.22 №44 та Наказу МОН України від 19.08.2015 №40 «Про затвердження вимог до оформлення дисертації», а **Маршупа Віта Віталіївна заслуговує** на присудження ступеня доктора філософії.

Завідувачка кафедри неврології
НУОЗ України імені П. Л. Шупика,
доктор медичних наук, професор

Затверджено

Марина ТРИЩИНСЬКА



М. Трищинська
В. Маршупа