

РЕЦЕНЗІЯ

рецензента, доктора медичних наук, Волосовця Антона Олександровича на дисертацію Маршупи Віги 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

Пандемія COVID-19 порушила повсякденність та збалансований спосіб життя людей по всьому світу і продовжує це робити, ставши однією з небагатьох основних причин смертності. Щоб покласти край цій пандемії, вчені взяли на себе зобов'язання вивчати інфекцію SARS-CoV-2. Водночас, цереброваскулярна патологія залишається найпоширенішим, хронічним і прогресуючим нервово-судинним захворюванням, що характеризується різноманітною клінічною та рентгенологічною картиною. Саме тому зустріч між гострими вірусними захворюваннями та хронічними неврологічними станами була неминучою.

Основні проблеми, з якими зіткнулися сімейні лікарі та неврологи, були пов'язані з новими вірусами, які на початку спалаху пандемії не були добре відомі. Було незрозуміло, які специфічні прояви матиме респіраторний вірус по відношенню до інших органів і систем, у тому числі нервової, залишалися питання щодо прогнозу неврологічних захворювань, які вперше виникли при інфікуванні SARS-CoV-2, і перебігу вже наявної невропатології у пацієнтів. Тому зусилля багатьох вчених у всьому світі були спрямовані на вивчення вірусу, його механізму дії та клінічних проявів, а також на розробку

загальновизнаного уніфікованого підходу до діагностики та лікування коронавірусної хвороби та її наслідків.

Дослідження на тему перебігу цереброваскулярної патології на фоні інфікування SARS-CoV-2 і у відділеному періоді вкрай нечисельні. В Україні досліджень на цю тему не проводилося.

Тому, звичайно, подальше вивчення даної проблеми є актуальним.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами.

Дисертація Маршупи 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.

Новизна досліджень та одержаних результатів.

Вперше вивчено особливості комплексного клініко-неврологічного, нейропсихологічного та лабораторного обстеження хворих на цереброваскулярну патологію на тлі перенесення SARS-CoV-2.

Уперше визначено взаємозв'язки між змінами лабораторних і нейропсихологічних показників пацієнтів із цереброваскулярною патологією на фоні перенесення SARS-CoV-2 та здійснено порівняння із групами контролю (цереброваскулярна патологія без SARS-CoV-2, SARS-CoV-2 без цереброваскулярної патології, без SARS-CoV-2, без цереброваскулярної патології), а також, що особливо цінно, аналіз вище перерахованих змін через один рік спостереження.

Вперше визначено чинники, що впливають на перебіг цереброваскулярної патології у пацієнтів, що переносять SARS-CoV-2 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), що дозволило розробити прогностичні наслідки для пацієнтів і стало предметом удосконалення і подальшого розвитку в індивідуалізації діагностичних і лікувальних заходів.

Практичне значення результатів дослідження.

Практична цінність результатів дисертаційного дослідження полягає у створенні методологічних засад обстеження та динамічного спостереження пацієнтів із цереброваскулярною патологією та SARS-CoV-2 в анамнезі.

Завдяки дослідженню отримано відомості про перебіг цереброваскулярної патології у пацієнтів, що переносять SARS-CoV-2, та встановлено важливе значення клініко-неврологічних, нейропсихологічних і лабораторних показників як таких. Здобуто результати нейропсихологічних і лабораторних показників у динаміці, що дозволило визначити їх вплив на перебіг цереброваскулярної патології після перенесеної SARS-CoV-2.

На підставі отриманих даних були визначені особливості 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 у часових рамках із встановленням та обґрунтуванням провідних факторів, що визначають їх перебіг, а також запропоновано диференційований підхід до динамічного спостереження пацієнтів.

Основні наукові положення дисертації аспіранта Марштупи В. В. доцільно використовувати в клінічній практиці.

Загальна характеристика змісту і структури дисертації.

Дисертація написана за традиційною схемою. Послідовність викладення матеріалу відповідає вимогам ВАК України. Робота включає наступні розділи: анотація, перелік умовних скорочень, вступ, огляд літератури, присвячений аналізу новітніх літературних даних проблеми, характеристику клінічного

матеріалу та методи дослідження, 3 розділи результатів власних оригінальних медичних досліджень: особливості когнітивного і психоемоційного статусу у пацієнтів із цереброваскулярною патологією, що переносять SARS-CoV-2; рання лабораторна діагностика загальноклінічних і біохімічних показників крові у пацієнтів із цереброваскулярною патологією, що переносять SARS-CoV-2 і її кореляція із нейропсихологічним статусом; клініко-неврологічні, лабораторні, та нейропсихологічні особливості перебігу постковідного синдрому у пацієнтів із цереброваскулярною патологією; аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації, розділ використаних у дисертації джерел (містить 305 посилань на першоджерела) та два додатки.

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

Вступ написаний за традиційною схемою. У ньому продемонстрована актуальність дослідження, сформульовані мета та завдання роботи, перелічені використані методи дослідження, охарактеризовані наукова новизна та практичне значення отриманих результатів, вказані особистий внесок автора, структура та обсяг роботи. Показано, що неухильне поширення SARS-CoV-2 і цереброваскулярної патології було головною причиною наукового дослідження даної когорти пацієнтів.

У 1 розділі – «Огляд літератури» - здобувач демонструє глибоке знання проблеми. Базуючись на аналізі 305 публікацій, більшість з яких за останні роки, автор показує сучасне розуміння перебігу цереброваскулярної патології на фоні перебігу SARS-CoV-2, чинників, що можуть вплинути на захворювання, надає клінічні ознаки та діагностичні критерії. Автор акцентує увагу на поки що недостатній інформації щодо описаної проблеми на сучасному етапі розвитку медичної науки. Розділ написаний гарною літературною мовою. Принципових зауважень немає.

2 розділ – «Загальна характеристика клінічного матеріалу» - поділений на три підрозділи. В розділі представлені загальна характеристика клінічного матеріалу, методи дослідження та методи статистичної обробки результатів 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. Протягом усього дослідження враховували і застосовували етичні принципи Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (1964-2000 рр.) та “Конвенції Ради Європи щодо прав людини та біомедицини”.

У першому підрозділі охарактеризовані обстежені групи пацієнтів. Чітко окреслені критерії відбору для основної і контрольних груп, а також обґрунтований поділ на підгрупи щодо цереброваскулярної патології. Наведені критерії включення, невключення та виключення із дослідження.

У другому підрозділі - «Методи дослідження» - детально наведені усі методи обстеження, які використовувались автором для дисертаційного дослідження. Зокрема, викладена детальна характеристика лабораторних і нейропсихологічних методів дослідження в окремих підрозділах. Обґрунтовано застосування як нейропсихологічних, так і лабораторних методів дослідження для досягнення цілей і мети дисертаційної роботи, а також вирішення поставлених завдань.

У третьому підрозділі - «Методи статистичної обробки даних» - наведений перелік статистичних методів, що застосовувались при обрахунку отриманих даних з обґрунтуванням їх використання.

Розділ 3 – «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. Зокрема, детально оцінено окремі домени шкали MoCa (орієнтації, уваги, мови, зорово-конструктивної

функції, пам'яті та виконавчої функції) відповідно до кожної підгрупи основної і контрольних груп. Проаналізовано кореляційні зв'язки між показниками когнітивних і психоемоційних доменів у пацієнтів різних підгруп. Встановлено зниження показників за шкалами MMSE, MoCa і FAB у пацієнтів із цереброваскулярною патологією, що переносять SARS-CoV-2 і дані показники статистично нижчі, ніж у контрольних групах. У пацієнтів, що переносять SARS-CoV-2 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 між основною і контрольними групами. Сильний зворотний кореляційний зв'язок встановлено між доменами зорово-конструктивної функції, виконавчим, уваги, пам'яті і показниками втоми, тривоги, у той же час не було встановлено статистично значимої різниці даних результатів від виду цереброваскулярної патології.

Розділ 4 - «Рання лабораторна діагностика загальноклінічних і біохімічних показників крові у пацієнтів із цереброваскулярною патологією, що переносять SARS-CoV-2 і її кореляція із нейропсихологічними статусом» - детально проаналізовані отримані дані лабораторних показників (загального аналізу крові (рівень гемоглобіну, лейкоцитів, лімфоцитів, паличкоядерних і сегментоядерних нейтрофілів, тромбоцитів, швидкості осідання еритроцитів, співвідношення нейтрофілів/лімфоцитів і тромбоцитів/лімфоцитів), коагулограми (фібриноген, протромбінового індексу), Д-димеру, С-реактивного білку, альбуміну, феритину, лактатдегідрогенази, прокальцитоніну) у пацієнтів основної і двох контрольних груп. Встановлені кореляційні зв'язки у відповідності між групами і видами цереброваскулярної патології, а також між отриманими лабораторними показниками і показниками нейропсихологічних тестів. Здобувач виявив, що в абсолютній більшості пацієнтів, що переносять SARS-CoV-2 незалежно від наявної чи відсутньої цереброваскулярної патології показники гемоглобіну, лімфоцитів, сегментоядерних нейтрофілів,

співвідношення нейтрофілів/лімфоцитів, швидкості осідання еритроцитів, фібриногену, С-реактивного білку, феритину виходили за рамки норми. У пацієнтів із цереброваскулярною патологією, що переносять SARS-CoV-2, встановлено, що вираженіша лейкопенія відповідає нижчим значеннями шкали МоСа і окремих її доменів; вираженішій тривозі відповідають вищі показники рівня феритину і гемоглобіну, і вищі показники лактатдегідрогенази. Вираженіша втома і депресія проявляється у пацієнтів із нижчими показниками гемоглобіну. Прокальцитонін, який був визначений у 30 досліджуваних, продемонстрував вищі значення у пацієнтів із нижчим балом MMSE. Також проаналізовано окремі лабораторні показники в залежності від патології та отримано статистично значущі результати.

Розділ 5 – «Клініко-неврологічні, лабораторні, та нейропсихологічні особливості перебігу постковідного синдрому у пацієнтів з цереброваскулярною патологією» - було обстежено 65 пацієнтів, які перенесли SARS-CoV-2 рік тому, з яких – 20 пацієнтів із цереброваскулярною патологією і постковідним синдромом, 15 - із цереброваскулярною патологією без постковідного синдрому, 15 – із постковідним синдромом без цереброваскулярної патології, 15 – без постковідного синдрому і без цереброваскулярної патології. Усім пацієнтам проведено детальне клініко-неврологічне, лабораторне і нейропсихологічне обстеження. Автор приходить до висновків, що пацієнти із постковідним синдромом мали характерні зміни деяких показників крові, крім того, у пацієнтів без постковідного синдрому лабораторні показники відновились до нормальних значень статистично достовірно швидше, у порівнянні з іншими. Гендерний аналіз отриманих результатів показників крові не виявив достовірних відмінностей між групами. Аналіз когнітивної сфери за шкалою МоСа не продемонстрував когнітивного зниження за рахунок зменшення сумарної бальної оцінки, проте продемонстрував зменшення балів її складових у зорово-конструктивні/виконавчі функції, здатності до концентрації уваги,

відкладеному повторенні, а також у виконавчому, зорово-конструктивному, мовлення, уваги, пам'яті когнітивних доменах. Також встановлено, що при об'єктивно підтверджених гіпо-/аносмії чи гіпо-/агевзії достовірно нижчі показники відкладеного повторення. У пацієнтів із постковідним синдромом не залежно від наявності чи відсутності цереброваскулярної патології визначаються високі значення тривоги і депресії. Наявність постковідного синдрому у пацієнтів із цереброваскулярною патологією призводить до знижених показників когнітивних функцій, високих показників рівня втоми і тривоги.

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

Розділ «Висновки». Дисертантом сформульовані 6 чітких, конкретних, 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 та завданням дослідження.

У списку використаних джерел представлено 305 джерел. Більшість з них латиницею. Усі публікації за останні п'ять років. Додатки включають наукові публікації за темою дисертації - 4 роботи, апробація результатів дисертації - обговорення результатів дослідження на наукових форумах та міжнародні наукові тези та виступи здобувача - 3. В опублікованих працях повністю викладені матеріали дисертації.

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

Висновки, зроблені автором за результатами дослідження, базуються на обстеженні 180 пацієнтів (71 пацієнта основної групи і 109 - груп порівняння). Вказана кількість спостережень є достатньою для отримання достовірних даних

та їх адекватної статистичної обробки. Висновки дисертації відображають основні результати виконаної дисертаційної роботи та закономірно впливають із 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 із використанням адекватних та різноманітних статистичних методів. Наукові результати ілюстровані 31 таблицею та 22 рисунками.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

За матеріалами дисертації опубліковано 4 роботи у фахових наукових виданнях України, 1 - з яких у виданнях, що індексуються Scopus, апробація результатів дисертації - обговорення результатів дослідження на наукових форумах та міжнародні наукові тези та виступи здобувача - 3. В опублікованих працях повністю викладені матеріали дисертації.

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.

При рецензуванні дисертаційної роботи виникли певні запитання:

Як ви вважаєте, згідно літературних даних та ваших власних досліджень з чим саме пов'язаний ризик неврологічних ускладнень у пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2?

Яка клініко-неврологічна симптоматика превалювала у пацієнтів основної групи і чи була вона статистично значима у контексті динамічного спостереження?

Як Ви вважаєте, чи доцільно було б проводити подальше клініко-неврологічне, лабораторне і нейропсихологічне обстеження Ваших пацієнтів, скажімо через 1,5, 2, чи 3 роки?

Висновок.

Дисертаційна робота Маршутки 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., професора Насонової Т. І., є завершеною кваліфікаційною самостійно виконаною на сучасному науково-методичному рівні науково-дослідницькою працею.

За актуальністю теми, обсягом досліджень, обґрунтованістю та об'єктивністю висновків, науковою новизною і практичним значенням рекомендацій дисертація 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» і може бути представлена до офіційного захисту у разовій спеціалізованій вченій раді.

Рецензент:

завідувач кафедри медицини невідкладних станів

НУОЗ України імені П. Л. Шупика,

доктор медичних наук

Антон ВОЛОСОВЕЦЬ

