

ВІДГУК

**офіційного опонента доктора медичних наук, старшого дослідника
Копчак Оксани Олегівни на дисертаційну роботу Марштупи Віти
Віталіївни на тему «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 теми дисертаційної роботи.

Цереброваскулярна патологія є однією з найактуальніших проблем сучасної неврології. В той же час, актуальним та таким, що потребує подальшого вивчення залишається питання впливу інфекції COVID -19 на прояви та перебіг цереброваскулярної патології. Ця проблема обумовлена відсутністю загальноприйнятих клініко-нейропсихологічних, лабораторних і нейровізуалізаційних критеріїв для уточнення особливостей перебігу цереброваскулярної патології у пацієнтів, які хворіють на SARS-CoV-2, що висуває необхідність поглиблених досліджень із застосуванням сучасних методів обстеження.

Відповідно до сучасних уявлень, частіше за умови інфекції SARS-CoV-2 втягнення в патологічний процес нервової системи спостерігається у хворих похилого віку, які в анамнезі мають неврологічні порушення та судинні чинники ризику. В літературі описані численні патогенетичні механізми виникнення цереброваскулярних проявів при коронавірусній інфекції. Потребують подальшого вивчення механізми виникнення "long COVID-19" для покращення ефективності лікування таких хворих. Незважаючи на все вище зазначене, залишається багато суперечливих питань щодо систематизації підходів до обстеження пацієнтів з цереброваскулярною патологією, що потребують подальшого дослідження. Саме тому, дисертаційна робота Марштупи В.В., яка

має за мету дослідити клініко-неврологічні, нейропсихологічні та лабораторні показники у пацієнтів із цереброваскулярною патологією, що переносять SARS-CoV-2, як визначальних прогностичних факторів у перебігу ЦВП є актуальною, вчасною та перспективною для науки та практичної медицини.

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

Дисертаційна робота 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.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, досліджень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Дисертаційна робота має концепцію, для обґрунтування якої автором розроблений чіткий, логічний дизайн, що побудований на засадах доказової медицини (матеріал, принцип формування груп, методи та аналіз результатів дослідження). Автором обстежена достатня кількість хворих (180 осіб). 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. Дисертант проводила обстеження хворих із застосуванням адекватних сучасних методів дослідження: клініко-неврологічне (анамнез, фізикальне обстеження, клініко-неврологічний огляд), лабораторне (загальний аналіз крові (лейкоцити, тромбоцити, лімфоцити, паличкоядерні і сегментоядерні нейтрофіли, ШОЕ), коагулограма (фібриноген, ПТТ), СРБ, Д-димер, ПКт, альбумін, феритин, ЛДГ) і нейропсихологічне обстеження. Статистична обробка отриманих результатів проводилась із використанням релевантних сучасних статистичних методів. Для

статистичної обробки отриманих даних використовувалось програмне забезпечення Microsoft® Excel 2013, IBM SPSS Statistics 22.0.

Все вище зазначене дозволило автору досягти мети дослідження і повністю вирішити поставлені задачі. Кожне нове положення знайшло логічне, наукове обґрунтування, на підставі якого створені практичні рекомендації. Таким чином, наукові положення, висновки, практичні рекомендації, які сформульовані аспіранткою у дисертаційному дослідженні належним чином обґрунтовані, як за методологічними підходами, так і за обсягом проаналізованого матеріалу.

Наукова новизна та теоретичне значення одержаних результатів дослідження.

У рецензованій дисертаційній роботі автором вперше було вивчено особливості комплексного клініко-неврологічного, нейропсихологічного та лабораторного обстеження пацієнтів з цереброваскулярною патологією на тлі SARS-CoV-2. Було встановлено наявність взаємозв'язків між динамікою лабораторних і нейропсихологічних показників хворих із цереброваскулярною патологією на тлі SARS-CoV-2 в порівняльному аспекті із пацієнтами з цереброваскулярною патологією без SARS-CoV-2, хворими із SARS-CoV-2 без цереброваскулярної патології, особами без SARS-CoV-2 та без цереброваскулярної патології, а також проаналізовано вище зазначені зміни через один рік спостереження.

Автором було вперше акцентовано фактори, які здійснюють вплив на перебіг цереброваскулярної патології у пацієнтів з 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 дало можливість зробити прогноз

щодо наслідків для пацієнтів і сприяло удосконаленню персоніфікованого підходу до діагностики і лікування.

Основні положення дисертаційної роботи представлені та обговорені на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Young Science 3.0» (м. Київ, 2021), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Young Science 4.0» (м. Київ, 2022), неврологічному вебінарі, який присвячено цереброваскулярній патології в умовах пандемії SARS-CoV-2 (м. Київ, 2022).

Практичне значення наукового дослідження.

Практична цінність рецензованої дисертаційної роботи полягає в отриманні відомостей щодо особливостей перебігу цереброваскулярної патології у пацієнтів на тлі SARS-CoV-2, а також визначенні динамічного впливу клініко-неврологічних, нейропсихологічних і лабораторних показників на перебіг цереброваскулярної патології після перенесеної SARS-CoV-2 та у створенні методологічних засад обстеження та динамічного спостереження за пацієнтами із цереброваскулярною патологією та SARS-CoV-2 в анамнезі.

В результаті проведеного дослідження було визначено 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, а також проведено детальний аналіз їх змін через 1 рік спостереження 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. впроваджено для використання в клінічній практиці лікувальних закладів, а саме, у КНП «Київська міська клінічна лікарня №9», медичній клініці Товариство з обмеженою відповідальністю «АРЕНСІЯ ЕКСПЛОРАТОРІ МЕДІСІН».

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації)

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях

За матеріалами дисертації опубліковано 4 наукових праці у наукових фахових виданнях, рекомендованих Вищою атестаційною комісією України для публікацій результатів дисертаційних досліджень, серед яких 1 одноосібна; 1 - у виданнях, що індексуються у наукометричній базі Scopus.

Особистий внесок здобувача.

Автором одноосібно проведено пошук, вивчення та реферування літературних джерел за темою дисертації, визначено мету і завдання дослідження та розроблено його методологію. Одноосібно виконано дослідження та аналіз медичної документації, формування та обробку відповідних даних. Дисертантом самостійно проведено відбір пацієнтів для обстеження, клініко-анамнестичне, клініко-неврологічне, нейропсихологічне і лабораторне обстеження, виконано аналіз та узагальнення результатів дослідження. Аспірант виконала сама статистичну обробку, описання та наочне представлення отриманих результатів дослідження, сформулювала усі положення та висновки дисертаційної роботи, оформлені відповідні публікації.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому та ідентичності основних положень дисертації.

Матеріали дисертації викладено послідовно у формально-логічний спосіб з дотриманням наукового стилю. Дисертація викладена українською мовою на 187 сторінках друкованого тексту, складається з анотації, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, характеристики клінічного матеріалу та методів дослідження, 3-х розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення

результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, розділу використаних у дисертації джерел і 2 додатків. Дисертацію проілюстровано 31 таблицею і 22 рисунками, що забезпечує достатню наочність та інформативність результатів дослідження. Список літератури містить 305 наукових джерел (289 – латиницею, 16 – кирилицею).

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.

У розділі «Огляд літератури» автор висвітлює сучасний погляд на цереброваскулярну патологію у пацієнтів на тлі SARS-CoV-2. Дисертант демонструє глибоке знання проблеми. Базуючись на аналізі публікацій, більшість з яких за останні роки, автор показує сучасне розуміння перебігу цереброваскулярної патології у пацієнтів із SARS-CoV-2. Автор наводить фактори ризику, причини виникнення неврологічних ускладнень та описує основні найчастіші ураження нервової системи та методи їх діагностики при SARS-CoV-2. Аспірантка підкреслює, що єдиного спільного розуміння перебігу цереброваскулярної патології у пацієнтів, що переносять SARS-CoV-2, не існує і подальші дослідження є надзвичайно актуальними.

Розділ написаний цікаво, повністю відображає сучасне уявлення проблеми. Наприкінці даного розділу, закінчуючи аналіз наукових публікацій, автор робить висновки і визначає актуальність та місце власних досліджень у вивченні обраної проблеми. Даний розділ показав добрий аналітичний потенціал дисертанта.

В розділі 2 наведено ретельний опис дизайну дослідження, деталізовані з обґрунтуванням матеріали та методи дослідження. Дослідження було 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. Проаналізовано 180 клінічних випадків. Відбір пацієнтів проводився у 2 етапи із застосуванням чітких критеріїв включення та виключення пацієнтів у дослідження. Авторка використала сучасні клінічні та лабораторні методи, комплекс нейропсихологічних методів діагностики.

Застосування новітніх релевантних статистичних методів дозволило дисертанту провести детальний аналіз та сформувані достовірні висновки та практичні рекомендації.

В 3-му розділі «Особливості когнітивного і психоемоційного статусу у пацієнтів із цереброваскулярною патологією, що переносять SARS-CoV-2» автором роботи проведено аналіз когнітивної і психоемоційної сфери у пацієнтів із певною цереброваскулярною патологією, які перенесли SARS-CoV-2. Під час дослідження результатів когнітивних і психоемоційних тестів в усіх групах, було визначено, що у пацієнтів із цереброваскулярною патологією на тлі SARS-CoV-2, страждають когнітивні функції та наявні ознаки депресії. При детальному аналізі кожної патології серед пацієнтів, на тлі та без SARS-CoV-2, було виявлено, що когнітивні функції були знижені до рівня легких когнітивних порушень у пацієнтів із наслідками перенесеного ішемічного інсульту із мінімальним неврологічним дефіцитом, що мали SARS-CoV-2. Автором було встановлено, що рівень тривоги у пацієнтів із хронічною ішемією мозку на фоні гіпертонічної хвороби із частими кризами та наслідками перенесеного ішемічного інсульту із мінімальним неврологічним дефіцитом на тлі SARS-CoV-2, знаходився вище референтних значень без статистично значимої різниці між основною і групами.

Дисертантом було виявлено, що більш вираженим проявам втоми і тривоги відповідали достовірні зниження зорово-конструктивної і виконавчої функцій, уваги і пам'яті.

Розділ написаний ґрунтовно із лаконічно викладеним матеріалом без зауважень.

4 розділ «Рання лабораторна діагностика загальноклінічних і біохімічних показників крові у пацієнтів із цереброваскулярною патологією, що переносять SARS-CoV-2 і її кореляція із нейропсихологічними статусом» присвячений аналізу загальноклінічних і біохімічних показників крові у пацієнтів із цереброваскулярною патологією на тлі SARS-CoV-2. У даному розділі на підставі глибокого аналізу отриманих даних встановлено, що при тенденції до лейкопенії знижуються когнітивні функції, зокрема виконавчі функції та мовлення (називання, повторення речень і вільного володіння літерами). Також автором показано, що при підвищених показниках феритину і ЛДГ у хворих зростає рівень тривоги, а при підвищенні рівня прокальцитоніну, як прозапального маркера, страждають когнітивні функції. Зниження рівня гемоглобіну у обстежених пацієнтів корелювало із яскравішими проявами тривоги, депресії і втоми.

У пацієнтів із хронічною ішемією мозку на фоні гіпертонічної хвороби із частими кризами, що переносять SARS-CoV-2, виявлено достовірно нижчі показники гемоглобіну, однак вищі показники С-реактивного білка, феритину, лактатдегідрогенази і прокальцитоніну у порівнянні із пацієнтами, що переносять SARS-CoV-2 із хронічною ішемією мозку із транзиторною ішемічною атакою в анамнезі та із наслідками перенесеного ішемічного інсульту із мінімальним неврологічним дефіцитом. У той же час, у пацієнтів із наслідками перенесеного ішемічного інсульту із мінімальним неврологічним дефіцитом на тлі SARS-CoV-2, виявлено нижчі показники лейкоцитів, проте вищий рівень співвідношення нейтрофілів / лейкоцитів, фібриногену, Д-димеру) у порівнянні із пацієнтами із

хронічною ішемією мозку на фоні гіпертонічної хвороби із частими кризами і хронічною ішемією мозку із транзиторною ішемічною атакою в анамнезі, що переносять SARS-CoV-2. Розділ добре написано, отримані дані дисертантом доцільно представлені та зведені у численні таблиці. За матеріалами розділу опубліковано дві статті.

В 5-му розділі «Клініко-неврологічні, лабораторні, та нейропсихологічні особливості перебігу постковідного синдрому у пацієнтів з цереброваскулярною патологією» дисертант демонструє аналіз клініко-неврологічних, загальноклінічних і біохімічних лабораторних показників та нейропсихологічних особливостей у пацієнтів через рік після перенесеного SARS-CoV-2.

Аналіз результатів обстеження 65 пацієнтів дозволив прийти до висновків, що у пацієнтів із постковідним синдромом (через 1 рік після перенесеного COVID-19) при наявності цереброваскулярної патології відмічалось підвищення значення СРБ і нижчі значення гемоглобіну та альбуміну. У пацієнтів без постковідного синдрому лабораторні показники відновились до нормальних значень статистично достовірно швидше, у порівнянні з іншими групами обстежених, і при цьому наявність цереброваскулярної патології не впливала на відновлення.

Встановлено, що у пацієнтів із об'єктивно підтвердженими гіпо-/аносмією чи гіпо-/агевзією спостерігалися достовірно нижчі показники відкладеного повторення у порівнянні із пацієнтами, які не мали даних скарг.

Автор прийшов до висновку, що наявність постковідного синдрому у пацієнтів із цереброваскулярною патологією призводить до знижених показників когнітивних функцій, високих показників рівня втоми і тривоги. Розділ написаний докладно, чітко з детальним аналізом отриманих результатів, що вказує на високий аналітичний потенціал дисертанта, глибину практичної та теоретичної підготовки.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» подано стислий аналіз отриманих результатів, їх порівняння, аргументується важливість запропонованої автором наукової роботи.

Висновки у кількості 6 є обґрунтованими, цілком впливають із змісту роботи, відповідають поставленій меті та завданням дослідження, зроблені на основі фактичного матеріалу з урахуванням статистичної достовірності отриманих результатів, тому не викликають сумнівів.

Практичні рекомендації чітко викладені і підкреслюють практичну спрямованість роботи та важливість її для оптимізації прогностичних факторів у перебігу ЦВП.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення.

У дисертації є певні недоліки, в першу чергу, невдалі вирази, перенасичені інформацією речення та друкарські помилки.

Бажано стисліше сформулювати висновки із застосуванням слів «клінічно значимо у порівнянні з...».

Дописати крапки у назві рисунків (наприклад, рисунок 5.3.).

Проте, зауваження не є принциповими і не впливають на наукові досягнення отримані в дисертаційній роботі. В цілому, дисертація написана на достатньому науковому рівні, має практичне значення.

При рецензуванні дисертаційної роботи виникли певні запитання:

1. Чому у Вашому дослідженні використовувались дві когнітивні шкали: MMSE і MoCa? Яку із них Ви вважаєте більш інформативною?
2. У ході дисертаційного дослідження було встановлено, що у пацієнтів із цереброваскулярною патологією, що переносять SARS-CoV-2, страждають когнітивні функції й наявні ознаки депресії. Як Ви вважаєте, чи доцільно застосовувати медикаментозну терапію як превентивну у даному випадку?
3. Які Ваші рекомендації щодо пацієнтів із скаргами на гіпо-/аносмію чи дисгевзію?

Відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Маршупи Віти Віталіївни на тему: «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., проф. Насонової Тетяни Іванівни є завершеною, кваліфікаційною та самостійно виконаною на сучасному науково-методичному рівні науково-дослідницькою працею, яка містить абсолютно новий погляд щодо перебігу цереброваскулярної патології у пацієнтів, що переносять SARS-CoV-2.

Виходячи з актуальності, за об'ємом та рівнем досліджень, наукової новизни результатів, теоретичної та практичної цінності отриманих даних, об'єктивності та обґрунтованості висновків, беручи до уваги особистий внесок здобувача, дисертаційна робота Маршупи Віти Віталіївни на тему: «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, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44; Наказу Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 року №40 (редакція від 12.07.2019 р.) «Про затвердження вимог до оформлення дисертації», та заслуговує присвоєння наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Завідувачка кафедри неврології,
психіатрії та фізичної реабілітації
ПВНЗ «Київський медичний університет»

д.мед.н., старший дослідник
Підпис: _____ засвідчую

Олег БАЗІЧЕВ

«02 08 2024» р.



О.О. Копчак