

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора
КАЛЬБУСА Олександра Івановича, завідувача кафедри неврології
Дніпровського державного медичного університету на дисертацію
БАКУН Олени-Наталії Андріївни на тему:

«Клініко-параклінічна характеристика психоневрологічних розладів при постковідному синдромі», представлену до захисту у спеціалізовану вчену раду ДФ 35.600.136 при Львівському національному медичному університеті ім. Данила Галицького на здобуття ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

1. Ступінь актуальності обраної теми

Дослідження останніх років підтвердили, що COVID-19 є серйозним мультисистемним захворюванням, що значною мірою порушує функціонування ЦНС. Патогенетично це пов'язано з активацією системного запалення і запуском нейрозапальних процесів, які супроводжуються масивним вивільненням прозапальних цитокінів і молекул у мозку, підвищенням активності нейрогліальних клітин (мікро- та астроцитів), порушенням нейрохімічного балансу та структурною перебудовою нейрональних мереж.

Механізми ураження нервової системи при COVID-19 різноманітні і включають як пряме інфікування нейронів, так і опосередковані дії через імунні та запальні реакції, розвиток гіпоксемії, порушення мозкового кровотоку та формування тромботичних мікроангіопатій. Особливої уваги заслуговує взаємодія SARS-CoV-2 з рецепторами ангіотензинперетворювального ферменту 2 (АПФ2) на поверхні клітин, яка є ключовою в патогенезі інфекції та визначає шлях проникнення вірусу в клітини ЦНС.

Підвищений рівень прозапальних цитокінів, що виникає під час інфекції, спричиняє підвищення проникності судинної стінки, тканинний набряк та посилення запальної реакції, що призводить до пошкодження різних органів, включно з мозком.

Пряме проникнення вірусу в мозкову тканину може викликати демієлінізацію, нейродегенерацію, накопичення токсичних метаболітів та

порушення енергетичного метаболізму нейронів. Ці процеси створюють умови для довготривалих когнітивних і функціональних порушень, що спостерігаються у пацієнтів із «постковідним синдромом».

Крім органічних змін у нервовій системі, пандемія викликала і значний вплив на ментальне здоров'я. Нейропсихіатричні ускладнення COVID-19 стали серйозною клінічною проблемою, що потребує розробки ефективних стратегій ранньої діагностики, лікування та реабілітації.

В патогенезі нейропсихічних порушень при COVID-19 важливу роль відіграють молекулярні механізми, пов'язані з окисним стресом — надмірним утворенням реактивних форм кисню і азоту, які пошкоджують клітинні структури. Саме тому визначення біохімічних маркерів ураження нервової системи, таких як рівень L-аргініну, концентрація середніх молекул, активність системи пероксидного окислення ліпідів (ПОЛ) та ступінь окисної модифікації білків (ОМБ), є надзвичайно актуальним і перспективним.

Важливим аспектом впливу пандемії COVID-19 є значні соціальні та економічні втрати, що виникли як прямий і непрямий наслідок ураження нервової системи та психічного здоров'я населення.

За оцінками міжнародних організацій, глобальні економічні збитки, спричинені пандемією, перевищують трильйон доларів США, включаючи втрати продуктивності праці, збільшення витрат на охорону здоров'я, соціальну підтримку і реабілітацію.

З урахуванням вищезазначеного приходжу до висновку, що тема дисертаційної роботи безсумнівно є актуальною, сучасною та практично-орієнтованою.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

Дисертаційна робота Бакун О-Н є фрагментом планової науково-дослідної роботи «Клінічно-лабораторні характеристики уражень нервової системи» кафедри невропатології і нейрохірургії та кафедри клінічної лабораторної

діагностики факультету післядипломної освіти ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» (№ державної реєстрації - 012U002136) у 2019-2024 рр., а також теми «Вплив травматичних, судинних, інфекційних та метаболічних чинників на нервову систему» (№ державної реєстрації - 0125U000894) у 2025–2029 рр., співвиконавцем яких була здобувачка.

Дисертантка використала наступні наукові методи для вирішення означеної мети дослідження: клінічний (комплексне клінічно-неврологічне обстеження); методи психопатологічної діагностики – оцінка депресії за шкалою Бека, оцінка тривожності за шкалою Спілбергера, оцінка астенизації за шкалою астеничного стану (ШАС), коротка оцінка психічного статусу (MMSE), оцінка якості життя за опитувальником О.С. Чабана; клінічно-лабораторні дослідження показників пероксидного окислення ліпідів і окисної модифікації білків, концентрації середніх молекул, визначення L-аргініну в сироватці венозної крові; математично-статистичні методи.

Обсяг проведених обстежень є достатнім (обстежено 82 особи) з використанням комплексу сучасних адекватних поставлених меті і завданням методів дослідження.

Вагомість, достовірність та новизна отриманих результатів підтверджується достатнім рівнем публікацій здобувачки – загалом Бакун О-Н опублікувала 4 наукові праці, з яких 1 стаття у журналі, що включений до наукометричної бази даних Scopus і 3 статті у наукових фахових виданнях затверджених МОН України. Усі дані, викладені в зазначених публікаціях, за змістом і формою відповідають рукопису дисертації.

Отже, дисертанткою виконані всі чинні вимоги щодо оприлюднення основних наукових результатів дисертаційної роботи.

3. Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях

Вперше на основі комплексного клініко-неврологічного, біохімічного та психопатологічного обстеження хворих у гострій фазі та через 12 тижнів після перенесеної коронавірусної хвороби представлено параклінічну характеристику постковідного синдрому.

Вперше проведено пряме порівняння психоневрологічних симптомів із рівнями L-аргініну, активністю системи пероксидного окислення ліпідів (ПОЛ) та ступенем окисної модифікації білків у пацієнтів із психоневрологічними порушеннями.

Вперше статистично підтверджено наявність взаємозв'язків між розвитком постковідного синдрому та проявами окисного стресу, ендогенної інтоксикації, а також патопсихологічними і неврологічними розладами.

За допомогою кореляційного та регресійного аналізів отриманих даних визначено найбільш значущі біохімічні предиктори розвитку постковідного синдрому та погіршення психічного стану пацієнтів — середні молекули, активність пероксидного окислення ліпідів та окисна модифікація білків із довжиною хвилі 530 нм.

Враховуючи вищезазначене, наукова новизна основних положень, висновків, практичних рекомендацій дисертаційної роботи Бакун О-Н не викликає сумніву.

Основні наукові положення та твердження дисертаційної роботи у повній мірі наведено в наукових публікаціях здобувачки.

4. Наукова обґрунтованість та відповідність темі дисертації отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Дисертаційне дослідження ґрунтується на добре спланованому дизайні та достатньому клінічному матеріалі, виконано відповідно до сформульованої мети та поставлених завдань щодо її досягнення. Перш за все, авторка самостійно провела науково-патентний пошук, де вивчила та проаналізувала 159 джерела

наукової вітчизняної та зарубіжної літератури по темі роботи (більшість з яких – за останні 5 років). Наукові положення, які викладені в рукописі, є науково обґрунтованими, оскільки базуються на отриманих результатах власного клінічного дослідження.

В основу дослідження покладено аналіз 82 пацієнтів (середній вік $44,2 \pm 9,8$ року; 45,1 % чоловіків), у яких діагноз COVID-19 був встановлений у період із вересня по листопад 2021 року. З них 61 (74,0 %) хворий із симптоматикою, що тривала понад 12 тижнів, був класифікований як пацієнт із постковідним синдромом. Відповідно до анамнестичних даних, до інфікування пацієнти характеризувалися як практично здорові, що відповідало критеріям включення. Всі учасники отримували стаціонарне лікування зі середньою тривалістю перебування 11,2 днів. Контрольна група складалася з 20 здорових осіб, віком і статтю відповідних до основної когорти, без анамнезу COVID-19.

Пацієнти були розподілені на три когорти: група А — контрольна ($n=20$), група В — хворі, які перенесли COVID-19 без розвитку постковідного синдрому ($n=21$), група С — пацієнти з постковідним синдромом ($n=61$).

Всім пацієнтам проведено комплексне клініко-неврологічне обстеження, психопатологічне дослідження з використанням стандартизованих інструментів (шкала депресії Бека, тест тривожності STAI, шкала астеничного стану, коротка оцінка психічного статусу MMSE, опитувальник якості життя) та лабораторний аналіз сироватки крові з визначенням рівнів L-аргініну, середніх молекул, активності системи пероксидного окислення ліпідів і ступеня окисної модифікації білків.

Обстеження проводили двічі: у гострому періоді інфекції (часова точка 1) та через 12 тижнів після виписки зі стаціонару (часова точка 2).

Отже, ступінь обґрунтованості результатів дисертаційної роботи підтверджується її чітким та сучасним дизайном з адекватними методами дослідження, достатнім обсягом вибірки, належною інтерпретацією та аналізом отриманих результатів. Висновки є аргументованими, ґрунтуються на

одержаних результатах та повністю відповідають поставленим завданням та загальній меті роботи.

5. Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

Дисертантка продемонструвала високий рівень володіння методологією наукової діяльності враховуючи ретельний підхід до планування, підготовки, виконання дисертаційного дослідження, обробки, інтерпретації та аналізу отриманих результатів. У дисертаційні робочі чітко сформульована мета та завдання. Варто відмітити високий рівень володіння методами наукового дослідження.

Дисертантка самостійно здійснила статистичну обробку результатів дослідження, провела інтерпретацію та аналіз одержаних результатів, ґрунтовно узагальнила отримані дані та порівняла їх з результатами інших досліджень.

Дисертантка самостійно написала всі розділи дисертації, самостійно оформила дисертаційну роботу відповідно до загальноприйнятих вимог. Поставлене наукове завдання виконане здобувачкою на високому науковому та методичному рівні.

6. Теоретичне і практичне значення отриманих результатів дослідження.

Визначення рівня середніх молекул, процесів пероксидного окислення ліпідів та окисної модифікації білків із довжиною хвилі 530 нм у гострому періоді COVID-19 із подальшою їх корекцією може сприяти зниженню інтенсивності психоневрологічних порушень і запобігати розвитку постковідного синдрому.

Високий рівень окисного стресу та ендогенної інтоксикації разом зі зниженим рівнем L-аргініну обґрунтовують необхідність включення до терапії

пацієнтів із коронавірусною хворобою та постковідним синдромом антиоксидантів і препаратів L-аргініну.

Для ефективного раннього лікування астенії, що асоціюється з розвитком постковідного синдрому, рекомендовано її діагностику вже в гострій фазі захворювання.

Ураховуючи наявність астенії, тривожних та депресивних розладів, а також когнітивного дефіциту як у гострому періоді COVID-19, так і при формуванні постковідного синдрому, необхідний комплексний підхід до лікування, що включає медикаментозну терапію, психотерапевтичні методики та нейрокогнітивну реабілітацію на всіх етапах перебігу захворювання.

Отримані результати впроваджено у клінічну практику неврологічного відділення університетської лікарні ПМГ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» та 7-го відділення ПМГ «Львівська обласна клінічна психіатрична лікарня». Теоретичні положення дисертації використовуються в навчальному процесі кафедри невропатології та нейрохірургії ФП Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

7. Оцінка змісту дисертації, її завершеність в цілому

Дисертація написана літературною українською мовою та викладена на 141 сторінках комп'ютерного тексту (основний текст містить 126 сторінок). Дисертація передбачала класичну структуру та включає: анотацію, вступ, аналітичний огляд літератури, розділ матеріалів та методів дослідження, 4 розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів, висновки, список використаної літератури (159 джерела, з яких 62 – кирилицею; більшість джерел – за останні 5 років).

У «*Вступі*» дисертації здобувачка характеризує актуальність обраного напрямку дослідження, розкриває мету та завдання, об'єкт та предмет

дослідження, представлено дані про наукову новизну, практичне значення роботи, їх впровадження в практику закладів освіти та охорони здоров'я.

У «Огляді літератури» проведено аналіз 159 наукових джерел інформації, що свідчить про вміння дисертантки опрацьовувати наукову літературу. У огляді систематизовано дані про епідеміологію, класифікацію й патогенез постковідного синдрому, особливості впливу коронавірусної хвороби на нервову систему та психічне здоров'я. Аналітичний огляд літератури викладено на 17 сторінках.

У розділі «Матеріали та методи дослідження» авторка характеризує дизайн дослідження, обстежену клінічну групу пацієнтів, критерії включення та виключення з дослідження, надає структуровану інформацію по усіх використаних клінічних опитувальниках та біохімічних методах й аргументує свій вибір. У розділі описані використані методики статистичного аналізу даних. Розділ викладено на 11 сторінках.

У 3-му розділі «Клінічна характеристика обстежених хворих» авторка описує результати клініко-неврологічного обстеження пацієнтів.

Авторка вказує, що патогномонічними симптомами розвитку постковідного синдрому в гострій фазі COVID-19 є порушення сну, пам'яті та хиткість при ході, які значно частіше відзначали пацієнти, що пізніше розвинули синдром ($p < 0,05$). Кашель також є діагностичним предиктором постковідного синдрому, оскільки він значно частіше спостерігався у хворих із подальшим розвитком постковідного синдрому ($p < 0,05$). Серед неврологічних проявів саме хиткість при ході має високу прогностичну значущість для формування постковідного синдрому ($p < 0,05$).

Розділ викладено на 6 сторінках тексту, закінчується стислим резюме з важливими науковими положеннями й даними щодо їх оприлюднення у наукових публікаціях.

Розділ 4 «Параклінічні та психологічні особливості порушень у гострому періоді та через 12 тижнів при коронавірусній хворобі» викладено на 17 сторінках, складається з 9 підрозділів.

Авторка встановила, що у пацієнтів із постковідним синдромом через 12 тижнів спостерігається підвищення продуктів пероксидного окислення ліпідів і зниження рівня L-аргініну, що свідчить про дисбаланс окислювальних процесів та ослаблений антиоксидантний захист.

Якість життя у всіх пацієнтів була знижена в гострій фазі, а різниця між групами через 12 тижнів була незначною, що відображає комплексний характер цього показника.

Астенія, тривожність і депресія були виражені у гострому періоді COVID-19; у пацієнтів без постковідного синдрому ці симптоми знижувалися, тоді як у хворих із постковідним синдромом зберігалися. Когнітивні порушення відновлювалися у пацієнтів без постковідного синдрому, але залишалися тривалими у хворих із ним.

Результати підкреслюють важливість ранньої діагностики і комплексного лікування психоневрологічних порушень у постковідному періоді.

Розділ закінчується коротким резюме основних положень та даними щодо їх оприлюднення у наукових виданнях.

Розділ 5 *«Порівняння отриманих показників та аналіз їх особливостей у залежності від розвитку постковідного синдрому»* викладено на 16 сторінках, містить 2 підрозділи.

Авторка демонструє, що у пацієнтів із постковідним синдромом (група С) зберігалися високі рівні тривоги, депресії, астенії та зниження якості життя, що були статистично значущими ($p < 0,0001$) як у гострій фазі COVID-19, так і через 12 тижнів, порівняно з контрольною групою (група А) та пацієнтами без постковідного синдрому (група В). Також у них спостерігалися гірші когнітивні показники ($p < 0,0001$).

Через 12 тижнів у пацієнтів із постковідним синдромом зберігався підвищений рівень ліпідної пероксидації та окисної модифікації білків, що свідчить про тривалий оксидативний стрес, тоді як у пацієнтів без постковідного синдрому ці показники нормалізувалися.

Високий рівень оксидативного стресу, ендогенної інтоксикації та знижений рівень L-аргініну потребують корекції в гострому періоді для зниження ризику розвитку постковідного синдрому. Значущі статистичні дані ($p < 0,0001$) підтверджують роль метаболізму L-аргініну у патогенезі.

Враховуючи астенію, тривогу, депресію та когнітивний дефіцит, що знижують якість життя, авторка рекомендує комплексний підхід до лікування, який включає медикаментозну терапію, психотерапію та нейрокогнітивну реабілітацію в гострий період і при постковідному синдромі.

Розділ цікавий, добре ілюстрований. Дисертантка демонструє аналітичні здібності.

Розділ закінчується коротким резюме основних положень та даними щодо їх оприлюднення у наукових виданнях.

Розділ 6 *«Кореляційний та регресійний аналіз клінічних, неврологічних, параклінічних і психологічних характеристик пацієнтів із та без постковідного синдрому»* викладено на 8 сторінках, містить 4 підрозділи.

Авторка вказує, що у гострій фазі COVID-19 пацієнти без постковідного синдрому мали переважно негативні кореляції біохімічних і психокогнітивних показників, що вказує на покращення. У хворих із постковідним синдромом кореляції були позитивними, свідчаючи про погіршення стану.

Через 12 тижнів біохімічні кореляції зменшились, а психокогнітивні — зросли, особливо у пацієнтів із постковідним синдромом, де з'явилися нові тісні взаємозв'язки між біохімією і психікою.

Регресійний аналіз показав, що продукти окислення ліпідів і білків є ключовими предикторами астенії, депресії та когнітивних порушень, тоді як тривога і якість життя залежать від більш складних факторів.

Розділ закінчується коротким резюме основних положень та даними щодо їх оприлюднення у наукових виданнях.

У розділі *«Аналіз та узагальнення результатів дослідження»* дисертанткою на 7 сторінках тексту проведено порівняння результатів власних досліджень з вже отриманими результатами даної тематики вітчизняних та

закордонних колег. Здобувачка продемонструвала власне бачення та розуміння науково-практичного завдання, запропонувала можливі шляхи застосування результатів для подальших досліджень.

Основні результати роботи оформлено у **8-ти висновках**, що чітко відповідають поставленим завданням наукової роботи. Висновки є прийнятними для розуміння, окреслюють всі розділи дисертаційного дослідження в цілому та надають вичерпну картину щодо проведеного дослідження, узагальнюючи основні наукові результати та відображають всі основні наукові положення дисертаційної роботи.

Практичні рекомендації сформульовано чітко й лаконічно, вони підкреслюють практичну значущість роботи.

Список використаних джерел представлений у відповідності до вимог МОН України, включає 159 джерела наукової літератури.

У додатку відображено акти впровадження результатів роботи.

Отже, дисертація є самостійною завершеною науковою працею, яка містить всі розділи відповідно до існуючих вимог, де авторкою послідовно, логічно, методологічно правильно вирішується поставлене наукове завдання та досягається кінцева мета.

8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Дисертаційне дослідження Бакун О-Н є практично спрямованим, що відображено у відповідних актах впровадження результатів досліджень у роботу як освітніх закладів, так і закладів охорони здоров'я.

Результати, отримані в ході дисертаційного дослідження, рекомендовано до використання в практичній роботі лікарів-неврологів, психіатрів, сімейних лікарів та можуть бути рекомендованими до подальшого впровадження в навчальний процес кафедр закладів вищої медичної освіти України.

9. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача

Загальне враження від дисертації – позитивне. Проте під час рецензування виникли деякі зауваження технічного характеру:

- В тексті рукопису дисертації зустрічаються поодинокі граматичні та стилістичні неточності;
- Розділ 4 містить 9 підрозділів, які, на нашу думку, можна було б об'єднати.

Хочу зауважити, що зазначені зауваження **не є принциповими** та не впливають на загальний зміст роботи, її сприйняття та жодним чином не стосуються основних наукових положень та тверджень.

Також хотілося б почути відповідь дисертанта на наступні **запитання** дискусійного характеру:

1. Наскільки ефективними можуть бути антиоксидантні засоби в профілактиці та лікуванні психоневрологічних ускладнень постковідного синдрому, і які ризики чи обмеження слід враховувати при їх застосуванні?
2. Якою мірою, на Вашу думку, психокогнітивні порушення при постковідному синдромі зумовлені безпосереднім нейрональним ураженням SARS-CoV-2, а наскільки — вторинними системними механізмами, такими як оксидативний стрес та хронічне запалення?
3. Як саме, на Вашу думку, інтеграція молекулярно-біохімічних маркерів з клінічними даними може покращити ранню діагностику та персоніфікований підхід до лікування постковідного синдрому?

10. Дані про відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

За результатами перевірки матеріалів дисертації здобувача наукового ступеня доктора філософії Бакун О-Н «Клініко-параклінічна характеристика психоневрологічних розладів при постковідному синдромі» ознак плагіату, академічної недоброчесності не виявлено

11. Інформація про конфлікт інтересів

Як опонент, конфлікту інтересів не маю.

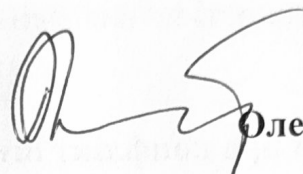
ВИСНОВОК ПРО ВІДПОВІДНІСТЬ ДИСЕРТАЦІЇ ВСТАНОВЛЕНИМ ВИМОГАМ

Отже, за актуальністю тематики роботи, науковим і методичним рівнем, обґрунтованістю вибору методів наукових досліджень, науковою новизною отриманих результатів, їх достовірністю та обґрунтованим описом, достатньою повнотою викладу в наукових публікаціях і оприлюдненні широкій науковій громадськості в матеріалах конференцій, конгресів і наукових форумів, теоретичним і практичним значенням основних положень, аргументованістю висновків, дисертаційна робота Бакун Олени-Наталії Андріївни «Клініко-параклінічна характеристика психоневрологічних розладів при постковідному синдромі», у повній мірі відповідає чинним вимогам, затверджених Наказом Міністерства освіти і науки України «Про затвердження вимог до оформлення дисертації» № 40 від 12 січня 2017 р. та постановою Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 р. «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» (зі змінами і доповненнями від 21 березня 2022 року № 341, від 19 травня 2023 року № 502 та від 3 травня 2024 року №507), а її авторка Бакун

Олени-Наталія Андріївна має необхідний рівень компетентності та заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент

Завідувач кафедри неврології
Дніпровського державного
медичного університету,
доктор медичних наук, професор



Олександр КАЛЬБУС

