

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, доцента, професора кафедри неврології НУОЗ України імені П.Л. Шупика Насонової Тетяни Іванівни на дисертаційну роботу Бакун Олени-Наталії Андріївни «Клінічно-параклінічна характеристика психоневрологічних розладів при постковідному синдромі», подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії у разову спеціалізовану вчену раду **ДФ 35.600.136 (PhD 9642)** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького України, Львів, 2025, створену згідно наказу ректора від 29.05.2025 № 918-з на основі рішення Вченої ради протокол № 5-ВР від 28.05.2025 року з галузі знань 22 – Охорона здоров'я за спеціальністю 222 «Медицина».

Актуальність обраної теми дисертації

Пандемія коронавірусної хвороби охопила весь світ, а її наслідки потребують подальшого вивчення. Відомо, що системне запалення, а також нейрозапальні зміни пов'язані з масовим збільшенням прозапальних молекул у мозку, нейрогліальною реактивністю, зміненням нейрохімічним ландшафтом і патологічною перебудовою нейрональних мереж. Вірус SARS-Cov2 здатний викликати патологічні зміни у центральному та периферичному відділах нервової системи за рахунок, як прямого інфікування нейронів, так і опосередковано, через імунні та запальні механізми, гіпоксемію, гіперперфузію, тромботичну мікроангіопатію. Крім того, страх пандемії та соціальні обмеження сприяють розвитку нервово-психічних патологій.

Мета дослідження:

підвищення ефективності діагностики психоневрологічних розладів при постковідному синдромі.

Особистий внесок здобувача.

Дисертанткою одноосібно проведено пошук, вивчення та реферування літературних джерел за темою дисертації, визначено мету і завдання дослідження та розроблено його методологію. Виконано дослідження та аналіз медичної документації, формування та обробку відповідних даних, проведено відбір пацієнтів, клінічне обстеження, аналіз лабораторних показників та узагальнення результатів дослідження. Самостійно виконано статистико-математичну обробку, опис та наочне представлення отриманих результатів дослідження, сформульовані усі положення та висновки дисертаційної роботи, оформлені відповідні публікації.

Новизна досліджень та одержаних результатів.

Вперше на основі комплексного клініко-неврологічного, біохімічного та психопатологічного обстеження хворих у гострому та через 12 тижнів періодах коронавірусної хвороби представлена параклінічна характеристика постковідного синдрому; проведено пряме порівняння психоневрологічних симптомів та рівнів L-аргініну, системи ПОЛ та окисної модифікації білків у пацієнтів із психоневрологічними порушеннями під час гострої фази коронавірусної хвороби та при постковідному синдромі; продемонстровані та статистично доведені взаємозв'язки між наявністю постковідного синдрому й окисним стресом, ендогенною інтоксикацією та патопсихологічними і неврологічними розладами.

Вперше на основі кореляційного та регресійного аналізів отриманих показників визначені найбільш значущі біохімічні предиктори розвитку постковідного синдрому та погіршення психічного стану пацієнтів.

Практичне значення результатів дослідження

Визначення рівня середніх молекул, процесів пероксидного окислення ліпідів та окисної модифікації білків в гострому періоді COVID-19 із подальшою

їх корекцією може сприяти зменшенню інтенсивності психоневрологічних розладів, а відтак і запобігати розвитку постковідного синдрому.

Астенія, тривога, депресія та дефіцит у когнітивній сфері як у гострому періоді COVID-19, так при формуванні постковідного синдрому потребує медикаментозної корекції, застосування психотерапевтичних методик та інструментів нейрокогнітивної реабілітації.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота 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» (шифр УДК: 5634/616.0-036-07, № державної реєстрації - 012U002136) у 2019-2024 рр., а також теми «Вплив травматичних, судинних, інфекційних та метаболічних чинників на нервову систему» (шифр УДК: 616-07, 616.8-089, 616.8, номер державної реєстрації: 0125U000894) у 2025–2029 рр.

Загальна характеристика змісту і структури дисертації.

Дисертація написана за традиційною схемою. Послідовність викладення матеріалу відповідає вимогам ДАК України. Складається з анотацій українською та англійською мовами, вступу, огляду літератури, загальної характеристики хворих і методів їх обстеження, 4 розділів власних досліджень, узагальнення та обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, додатку.

Список літератури містить 159 джерел, з яких 62 кирилицею, 82 латиницею та додатку. Робота ілюстрована 22 таблицями та 5 рисунками.

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

Вступ. В розділі продемонстрована актуальність дослідження, сформульовані мета та завдання роботи, надані методи дослідження,

охарактеризовані наукова новизна та практичне значення отриманих результатів, вказані особистий внесок автора, структура та обсяг роботи.

Розділ – Огляд літератури «**Сучасний стан проблеми постковідного синдрому: особливості патогенезу, діагностики та лікування**» містить 5 підрозділів.

В розділі автор, аналізуючи літературні дані останніх років щодо SARS-CoV-2, надає інформацію про епідеміологію коронавірусної хвороби та постковідного синдрому, визначення, класифікацію коронавірусної хвороби та постковідного синдрому, патогенез коронавірусної хвороби та її вплив на нервову систему і психічне здоров'я.

Цікавий розділ, детально і послідовно описані процеси ураження нервової системи та формування постковідного синдрому.

Розділ 2. «**Матеріали та методи**».

Дослідження виконано на базі терапевтичного відділення лікарні Святого Пантелеймона Першого територіального медичного об'єднання міста Львова.

Усі учасники перед проведенням будь-яких процедур підписали форму інформованої згоди. Дисертаційна робота пройшла біоетичні експертизи (протокол № 12 від 16.12.2024 р.).

Обстежено 82 пацієнти віком від 18 до 60 років, середній вік яких склав $44,2 \pm 9,8$ років, 37 чоловіків та 45 жінок, у яких було діагностовано коронавірусну хворобу в період із вересня до листопада 2021 року. Пацієнтів було розподілено на 2 групи. До «Групи В» увійшли пацієнти в яких не розвинувся постковідний синдром через 12 тижнів після гострої коронавірусної хвороби, «Групу С» склали пацієнтів, у яких утримувались симптоми COVID-19 через 12 тижнів після одужання. У Групу В увійшов 21 пацієнт (10 чоловіків 47,6 % та 11 жінок 52,4 % середнього віку $44,1 \pm 10,4$ років). У Групу С увійшов 61 пацієнт із яких було 27 чоловіків (44,3 %) та 34 жінки (55,7 %). Для контролю було обстежено 20 осіб (10 чоловіків 50 % та 10 жінок 50 % середнього віку $42,6 \pm 11,3$), що не хворіли на коронавірусну хворобу – «Група А».

Усім пацієнтам було проведений клінічний неврологічний огляд, психопатологічна діагностика, а також біохімічне дослідження сироватки венозної крові. Системне обстеження нервової системи включало вивчення скарг пацієнта, анамнезу хвороби та життя, візуальний огляд, оцінку свідомості, чутливості, функції черепних нервів, дослідження рухової активності, перевірку рефлексів, координації, а також стану функціонування вегетативної нервової системи

Оцінка психоемоційного стану пацієнтів складалась із опитувальника депресії А.Т.Бека II (BDI-II), шкала тривоги Спілбергера, шкали MMSE, шкали астеничного стану розроблену Л.Д. Малковою і адаптованою Т.Г. Чортовою та Опитувальник якості життя О.С. Чабана.

Біохімічні методи обстеження пацієнтів включали визначення: ПОЛ спектрофотометричним методом, запропонованим Р.А.Тімірбулатовим і Є.І.Селєзньовим; Інтенсивність окисної модифікації білків сироватки крові за методом Є.Є. Дубініної та співав. на спектрофотометрі при довжині хвилі 356, 370, 430 та 530 нм.; L-аргініну в сироватці венозної крові за методикою К.Н. Веремєнко, О.П. Голобродько та А.І. Кижим запропонована реакція з α -нафтолом.

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження, було проведено з використанням електронних таблиць програми Microsoft Office Excel 2017 та програми Statistica 12.6 StatSoft Inc

Розділ 3. Клінічна характеристика обстежених хворих.

Патогномонічними скаргами розвитку постковідного синдрому у гострому періоді захворювання є скарги на розлади сну, порушення пам'яті та хиткість при ході, оскільки саме їх вірогідно частіше ($p < 0,05$) виказували пацієнти при стаціонарному лікуванні гострого COVID-19.

Кашель можна віднести до діагностичних предикторів розвитку ПС, оскільки він вірогідно частіше ($p < 0,05$) турбував хворих, у яких в подальшому він розвинувся.

З неврологічних симптомів у гострому періоді коронавірусної хвороби тільки наявність хиткості при ході з високою ймовірністю ($p < 0,05$) може вказувати на розвиток постковідного синдрому у віддаленому майбутньому.

Розділ 4. Параклінічні та психологічні особливості порушень у гострому періоді через 12 тижнів при коронавірусній хворобі.

Результатом дослідження було виявлено статистично значуще підвищення рівнів продуктів пероксидного окиснення ліпідів у пацієнтів із постковідним синдромом порівняно з групою пацієнтів без нього через 12 тижнів. Це може свідчити про триваючий дисбаланс між прооксидантними та антиоксидантними системами організму на користь окислювальної деградації ліпідів.

У пацієнтів із постковідним синдромом визначався низький рівень L-аргініну, що могло свідчити про зниження спроможності клітин організму до одужання.

Рівень якості життя був значно статистично значуще нижчий у всіх пацієнтів у гострому періоді, проте різниця між пацієнтами у яких не розвинувся та розвинувся постковідний синдром була статистично не значущою. Вірогідно, показник якості життя є складним, багатокомпонентним і суб'єктивним. На нього можуть впливати не лише розвиток постковідного синдрому, а і сам факт перенесеної гострої коронавірусної хвороби й інші чинники.

Визначено про суттєвий вплив COVID-19 та постковідного синдрому на рівень астенії в досліджуваних групах. У групах пацієнтів із перенесеною коронавірусною хворобою визначали різке зростання рівня астенії, що достовірно перевищувало показники контрольної групи ($p < 0,05$). У подальшому спостерігалось статистично значуще зниження астенії, що вказує на поступове відновлення пацієнтів.

Результати дослідження свідчать, що рівень тривожності суттєво зростав у пацієнтів у гострий період COVID-19. Через 12 тижнів від початку захворювання відзначалось достовірне зниження тривожності до рівня, що не відрізнявся від контрольної групи та свідчив про ефективне відновлення емоційного стану.

В гострому періоді COVID-19 визначались виражені депресивні розлади, які значно перевищували рівень в контрольній групі. У пацієнтів, у яких не розвинувся постковідний синдром спостерігалась позитивна динаміка зниження інтенсивності депресивних симптомів, в той час як у пацієнтів із постковідним синдромом дані симптоми утримувалися та зниження їх інтенсивності не було значним.

Через 12 тижнів після хвороби відзначалося відновлення когнітивної функції до рівня, що не відрізняється від контрольної групи, що свідчить про оборотний характер порушень. Водночас у пацієнтів групи, у яких розвинувся постковідний синдром, когнітивні порушення зберігалися тривалий час і не демонстрували достовірної позитивної динаміки навіть через 12 тижнів. Це вказує на ризик формування довготривалого когнітивного дефіциту.

Розділ 4. «Порівняння отриманих показників та аналіз їх особливостей у залежності від розвитку постковідного синдрому»

В групі пацієнтів, де розвинувся постковідний синдром утримувались високі рівні тривоги, депресії, астенії та зниження рівня якості життя. У пацієнтів із постковідним синдромом виявлено статистично значуще ($p < 0,0001$) збільшення рівнів тривоги та депресії як під час гострої фази коронавірусної хвороби, так і через 12 тижнів в порівнянні як з контрольною групою, так і з пацієнтами, які перенесли COVID-19, але у яких не розвинувся постковідний синдром.

Рівні астенії у групі пацієнтів з постковідним синдромом також були значно вищими ($p < 0,0001$) в обох часових точках порівняно з двома іншими групами.

Група пацієнтів з постковідним синдромом повідомила про значно нижчу якість життя ($p < 0,0001$) порівняно з контрольною групою. Показники когнітивних функцій у цих пацієнтів були гіршими за даними найнижчого медіанного балу короткої шкали оцінки психічного статусу ($p < 0,0001$).

У пацієнтів із постковідним синдромом зберігався підвищений рівень ліпідної пероксидації та окисної модифікації білків, що свідчить про наявність оксидативного стресу через 12 тижнів після одужання від коронавірусної хвороби. Пацієнти з постковідним синдромом демонстрували статистично значущо вищі рівні продуктів окислювальної модифікації білків, демонструючи значний вплив оксидативного стресу на перебіг патологічного процесу. Показники пероксидного окислення ліпідів не поверталися до нормальних значень як у Групі В так і Групі С ($p < 0,05$) через 12 тижнів після виписки із стаціонару. У пацієнтів, яких не розвинувся постковідний синдром даний показник вірогідно знизився через 12 тижнів по відношенню до гострого періоду коронавірусної хвороби ($p < 0,05$), та така тенденція не спостерігалася у пацієнтів із постковідним синдромом ($p > 0,05$). Підвищення рівня ліпідної пероксидації й окислювальної модифікації білків є свідченням наявності оксидативного стресу через 12 тижнів після гострої фази захворювання.

Високий рівень оксидативного стресу й ендогенної інтоксикації (підвищені рівні продуктів ОМБ), низький рівень L-аргініну потребують корекції у гострому періоді, для зниження вірогідності виникнення постковідного синдрому.

З огляду на наявність астенії, тривоги, депресії та дефіциту у когнітивній сфері відбувається зниження якості життя пацієнтів, тому необхідний комплексний підхід до їх лікування, включаючи окрім медикаментозної корекції, застосування психотерапевтичних методик та інструментів нейрокогнітивної реабілітації, як під час гострої фази коронавірусної хвороби так і при постковідному синдромі.

Розділ 6. «Кореляційний і регресійний аналіз клінічних, неврологічних, параклінічних і психологічних характеристик пацієнтів із та без постковідного синдрому».

В результаті проведеного аналізу було визначено, що в гострій стадії коронавірусної хвороби в групі пацієнтів без постковідного синдрому із 13 кореляційних зв'язків 6 були зворотними, що ймовірно свідчить про позитивну динаміку зменшення негативного впливу вірусу SARS-CoV-2 на біохімічні та психокогнітивні процеси, тоді як у пацієнтів із постковідним синдромом кореляційні зв'язки в гострому періоді були тільки прямими. Останні свідчать про поглиблення біохімічних, а відтак і психологічних та когнітивних порушень паралельно зі прогресуванням захворювання та переходом його в хронічну стадію.

Через 12 тижнів після стаціонарного лікування зменшувалась кількість кореляційних зв'язків в біохімічній сфері (з 3 до 1) та збільшувалась у психокогнітивній (із 8 до 11) підкреслюючи тривалі наслідки метаболічної інтоксикації для психологічного здоров'я пацієнтів навіть після видимого одужання. Аналогічні зміни переходу кількості кореляційних зв'язків із біохімічного спрямування (з 6 до 2) в психіатричне та когнітивне (зі 3 до 15) спостерігалось і в групі пацієнтів, у яких розвинувся постковідний синдром. Причому в групі пацієнтів із постковідним синдромом реєструвалося 12 нових кореляційних зв'язків у психологічній і когнітивній сферах, як між собою, так і з біохімічними показниками, яких не було у гострому періоді COVID-19. Такий ріст кількості кореляційних зв'язків ймовірно вказує на те, що певні метаболічні патологічні процеси під час гострої хвороби, можуть мати довготривалі негативні наслідки для загального самопочуття, психологічної сфери діяльності та якості життя.

У пацієнтів без постковідного синдрому не визначався жодний кореляційний зв'язок високого ступеня сили, як в біохімічних так і психоемоційній та когнітивній сферах між показниками в гострому та віддаленому періодах коронавірусної хвороби, тоді як у пацієнтів з постковідним синдромом визначалися 4 кореляційні зв'язки високого ступеня інтенсивності у системах пероксидації ліпідів та окисної модифікації білків із наявністю ендогенної інтоксикації з розвитком та прогресуванням когнітивного дефіциту.

Проведений багатофакторний регресійний аналіз дозволив виявити основні біохімічні предиктори, а саме СМ, ПОЛ та ОМБ₅₃₀, які впливають на рівні астенії, депресії та когнітивних порушень у пацієнтів із постковідним синдромом. Усі три моделі є статистично значущими і пояснюють суттєву частку варіації відповідних психоневрологічних симптомів. При визначенні предикторів якості життя та рівня тривоги у пацієнтів із постковідним синдромом жоден із предикторів не залишився в моделі. Це свідчить про те, що інтенсивність тривоги та оцінка якості життя є складними багатофакторними показниками, які важко пояснити лише біохімічними параметрами та які потребують подальших досліджень.

Розділ 7. «Аналіз та узагальнення отриманих результатів дослідження».

Проведене обстеження 82 осіб, що дозволило виявити важливі аспекти впливу COVID19 на здоров'я населення, а також розширити розуміння механізмів формування постковідного синдрому.

Стисло проаналізовано всі результати дисертаційної роботи в порівнянні з існуючими літературними даними.

Висновки. Дисертанткою сформульовані 8 чітких, логічних, повністю обґрунтованих та достовірних висновків.

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

Практичні рекомендації.

Практичні рекомендації, що базуються на отриманих результатах дослідження, є вагомим внеском у вдосконалення підходів до ранньої діагностики і попередження постковідного синдрому і може бути впроваджено у клінічну практику неврологів.

Визначення рівня середніх молекул, процесів пероксидного окислення ліпідів та окисної модифікації білків при довжині хвилі 530 нм в гострому періоді COVID-19 із подальшою їх корекцією може сприяти зменшенню інтенсивності

психоневрологічних розладів, а відтак і запобігати розвитку постковідного синдрому.

Високий рівень окисного стресу й ендогенної інтоксикації, низький рівень L-аргініну потребують долучення до лікування пацієнтів із коронавірусною хворобою та постковідним синдромом антиоксидантів із препаратами L-аргініну.

З метою раннього початку лікування астенії, котра асоціюється з розвитком постковідного синдрому слід проводити її діагностику вже в гострій стадії коронавірусної хвороби.

З огляду на наявність астенії, тривоги, депресії та дефіциту у когнітивній сфері як у гострому періоді COVID-19, так при формуванні постковідного синдрому необхідний комплексний підхід до їх лікування, включаючи окрім медикаментозної корекції, застосування психотерапевтичних методик та інструментів нейрокогнітивної реабілітації, як під час гострої фази коронавірусної хвороби так і при її хронізації.

В списку літератури представлено 159 джерел, з яких 62 кирилицею, 82 латиницею та додатку. Робота ілюстрована 22 таблицями та 5 рисунками. Переважна більшість публікацій за останні п'ять років. За темою дисертаційного дослідження опубліковано 4 наукові праці, з яких 1 стаття у журналі, що включений до наукометричної бази даних Scopus і 3 статті у наукових фахових виданнях.

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

Висновки, зроблені автором за результатами дослідження, базуються на обстеженні достатньої кількості 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 впливають з 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.

Статистична обробка отриманих результатів проводилась з використанням сучасних адекватних та різноманітних статистичних методів. Робота ілюстрована 22 таблицями і 5 рисункам.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях.

За темою дисертації опубліковані 4 роботи у наукових фахових виданнях за переліком ДАК МОН України

В опублікованих працях повністю викладені матеріали дисертації.

Апробація та впровадження результатів дисертації.

Основні положення та результати роботи оприлюднені на міжнародних науково-практичних конференціях, 5 виступів.

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.

При рецензуванні дисертаційної роботи виникли запитання:

1. Які етіопатогенетичні аспекти розвитку астенії у гострому періоді ковіду та у період постковідного синдрому, згідно досліджень?
- 2 . Які метаболічні зміни призводять до розвитку когнітивних порушень у гострому періоді ковіду та при постковідному синдромі?
3. Чому, на вашу думку, у пацієнтів розвивається депресія у гострому періоді ковіду та при постковідному синдромі?

Висновок.

Дисертаційна робота Бакун Олени-Наталії Андріївни «Клінічно-параклінічна характеристика психоневрологічних розладів при постковідному

синдромі», подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація 14.01.15 «Нервові хвороби». – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького України, Львів, Міністерства охорони здоров'я України, 2025 при науковому керівництві д. мед. н., професорки – Паснок Анжеліки Володимирівни, 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 Постанови Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 року №44 та постановою Кабінету Міністрів України від 19 травня 2023 року №502 щодо здобуття ступеня доктора філософії та вимогам до оформлення дисертації, затверджених наказом МОН України від 12.01.2017 р. №40 , а її автор Бакун Олена-Наталія Андріївна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» в галузі знань 22 «Охорона здоров'я».

Офіційний опонент:

професор кафедри неврології,

НУОЗ України імені П. Л. Шупика,

доктор медичних наук, доцент

Т. І. Насонова



A handwritten signature in black ink, which appears to be 'Т. І. Насонова', is written over the rectangular stamp.