

РЕЦЕНЗІЯ

**офіційного рецензента , кандидата медичних наук, доцента кафедри
неврології ДНП «Львівського національного медичного університету
імені Данила Галицького»**

Боженко Наталії Леонідівни

**на дисертаційну роботу Бакун Олени-Наталії Андріївни «Клінічно-
параклінічна характеристика психоневрологічних розладів при
постковідному синдромі» представлену до разової спеціалізованої вченої
ради ДФ 35.600.136 у ДНП «ЛНМУ імені Данила Галицького» МОЗ
України для офіційного захисту на здобуття наукового ступеня доктора
філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 –
Медицина.**

Актуальність теми дисертаційної роботи.

Пандемія коронавірусної хвороби, що розпочалась у 2019 році (COVID-19) справила безпрецедентний вплив на все людство, торкнувшись життя кожної людини на планеті. Відомо, що системне запалення та нейрозапальні процеси спричиняють масове вивільнення прозапальних молекул у головному мозку, підвищення нейрогліальної активності, порушення нейрохімічного балансу та патологічні зміни нейрональних мереж. Проблема нейропсихіатричних наслідків COVID-19 має велику клінічну та наукову важливість, вимагаючи комплексного міждисциплінарного підходу до діагностики, лікування і реабілітації пацієнтів із залученням новітніх молекулярно-біохімічних методів дослідження. Покращення діагностики та прогнозування перебігу психоневрологічних розладів при постковідному синдромі є сучасним та перспективним напрямком медицини, допоможе попередити ранню втрату працездатності та зменшити соціальні витрати. Лікарі часто недооцінюють психоневрологічні розлади , які є важливою складовою частиною симптоматики у структурі постковідного синдрому, а це призводить до низького рівня їх діагностики та лікування.

З урахуванням вищевказаного, особливої цінності набуває дисертаційна робота Бакун Олени-Наталії Андріївни «Клінічно-параклінічна характеристика психоневрологічних розладів при постковідному синдромі», що сприяє

поглибленому розумінню процесів, які відбуваються при постковідному синдромі та повністю відповідає пріоритетам медичної науки, спрямованим на вивчення наслідків пандемії, вдосконалення діагностики, лікування та реабілітації таких пацієнтів..

Автор здійснивши комплексний підхід вивчення клінічно-параклінічних характеристик психоневрологічних розладів при постковідному синдромі, не тільки визначила новий підхід щодо покращення діагностики та прогнозування перебігу цієї патології шляхом оцінки клініко-неврологічного, біохімічного та психопатологічного статусу хворих у гострому та через 12 тижнів періодах коронавірусної хвороби але й імплементувала в клінічну практику нові діагностичні та прогностичні маркери цього захворювання з метою оптимізації лікувального процесу. Вперше проведено пряме порівняння психоневрологічних симптомів та рівнів L-аргініну, СМ, системи ПОЛ та окисної модифікації білків у пацієнтів із психоневрологічними порушеннями під час гострої фази коронавірусної хвороби та при постковідному синдромі. Тому можна стверджувати, що дисертаційна робота Бакун Олени-Наталії Андріївни «Клінічно-параклінічна характеристика психоневрологічних розладів при постковідному синдромі» є оригінальною авторською роботою, яка актуальна як для теоретичної, так і для практичної медицини та має вагоме медично-соціальне значення, оскільки спрямована на покращення розуміння процесів ураження мозкової тканини при постковідному синдромі, а відтак і на покращення результатів лікування.

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

Дисертаційна робота виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького в рамках 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.

Наукова новизна одержаних результатів. Основні положення та висновки, що викладені у дисертації, достатньо обґрунтовані і містять нові відомості про клінічно-параклінічні характеристики психоневрологічних розладів при постковідному синдромі. Це підтверджується теоретичною розробкою базових положень, результатів апробації, відповідності клінічних результатів. Дисертація ґрунтується на великому обсязі клінічного та біохімічного матеріалу.

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. Вперше проведено пряме порівняння психоневрологічних симптомів та рівнів L-аргініну, СМ, системи ПОЛ та окисної модифікації білків у пацієнтів із психоневрологічними порушеннями під час гострої фази коронавірусної хвороби та при постковідному синдромі. Вперше 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 ПС та погіршення психічного стану пацієнтів, а саме середні молекули, пероксидне окислення ліпідів і окисна модифікація білків при довжині хвилі 530. Встановлено, що патогномонічними скаргами розвитку психоневрологічних розладів при постковідному синдромі у гострому періоді захворювання є скарги на розлади сну, порушення пам'яті та хиткість при ході ($p < 0,05$). Кашель і хиткість при ході з високою ймовірністю ($p < 0,05$) можуть вказувати на розвиток психоневрологічних розладів при постковідному синдромі. Предикторами виникнення психоневрологічних розладів віддаленого періоду у гострому періоді COVID-19 є високі рівні

($p < 0,005$) ПОЛ, СМ, продуктів ОМБ та низький рівень L-аргініну ($p < 0,0001$). Постковідний синдром асоціюється з вираженими порушеннями психічного здоров'я ($p < 0,05$), оскільки через 12 тижнів рівні астеничних проявів і тривоги перевищували у 1,9 рази показники групи без ПС, а депресії - у 2,9 рази. У пацієнтів із постковідним синдромом вже у гострому періоді коронавірусної хвороби було вірогідне зниження когнітивної ($p < 0,05$) функції по відношенню до пацієнтів групи без ПС і без суттєвих покращень ($p > 0,05$) через 12 тижнів. Через 12 тижнів після стаціонарного лікування у пацієнтів, які розвинули ПС зменшувалась кількість кореляційних зв'язків в біохімічній сфері (з 6 до 2) та збільшувалась у психокогнітивній (із 3 до 15), підкреслюючи шкідливість наслідків метаболічної інтоксикації для психологічного здоров'я появою 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. Багатофакторний регресійний аналіз виявив основні біохімічні предиктори (СМ, ПОЛ та ОМБ при довжині хвилі 530 нм), які впливають на рівні астенії, депресії та когнітивних порушень у пацієнтів із постковідним синдромом. Усі три моделі є статистично значущими ($p < 0,05$) і пояснюють суттєву частку варіації відповідних психоневрологічних симптомів. При визначенні біохімічних предикторів якості життя та рівня тривоги у пацієнтів із постковідним синдромом жоден не залишився в моделі, оскільки вираженість тривоги й оцінка якості життя є складними багатофакторними показниками, котрі важко пояснити лише біохімічними параметрами.

Дисертаційна робота виконана у повному обсязі на значному науковому рівні. Автором використані сучасні й адекватні методи дослідження: анамнестичний, клініко-неврологічний, опитування (стандартизовані опитувальники для оцінки психоневрологічних розладів: шкала депресії Бека, шкала тривоги Спілберга, MMSE , шкали астеничного стану розробленої Л. Д. Малковою і адаптованою Т.Г. Чортовою та опитувальник якості життя Чабана), біохімічні методи (визначення СМ , визначення стану системи ПОЛ, визначення ОМБ , визначення рівня L-аргініну).

Застосовані Бакун О.-Н. А. при оцінці результатів дослідження сучасні методи статистики не дозволяють сумніватися у вірогідності отриманих результатів.

Практичне значення отриманих результатів

Автором розроблено діагностичний та сформовано прогностичний алгоритм розвитку психоневрологічних розладів при постковідному синдромі на основі дослідження зв'язку між рівнями біохімічних показників (аргініну, середніх молекул, стану системи перикисного окислення ліпідів та окисної модифікації білків) і рівнем вираженості психоневрологічних порушень.

Для клініцистів також важливими є дані, отримані Бакун Оленою-Наталією Андріївною щодо 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, що може сприяти зменшенню інтенсивності психоневрологічних розладів, а відтак і запобігати розвитку постковідного синдрому. Також виявлено, що 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. Ці знахідки свідчать про те, що наявність астенії, тривоги, депресії та дефіциту у когнітивній сфері як у гострому періоді COVID-19, так при формуванні постковідного синдрому потребують комплексного підходу 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.

Розроблені клінічні та параклінічні підходи мають велике практичне значення для лікарів-неврологів, психіатрів, сімейних лікарів та організаторів охорони здоров'я. Визначено біохімічні маркери, що можуть бути предикторами розвитку постковідного синдрому, що відкриває перспективи для ранньої профілактики та персоналізованого підходу до лікування.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність

Наукові положення, висновки і рекомендації, сформульовані у дисертаційній роботі Бакун Олени-Наталії Андріївни вірогідні та зумовлені адекватно обраними науково-методичними підходами до вирішення поставленої мети і завдань, достатнім обсягом дослідженого матеріалу, використанням комплексу правильно підібраних сучасних високоінформативних психоневрологічних та біохімічних методів дослідження та відповідною статистичною обробкою отриманих кількісних величин. Дисертація ґрунтується на великому обсязі клінічного та біохімічного матеріалу. Вперше проведено порівняння психоневрологічних симптомів та рівнів L-аргініну, середніх молекул, системи пероксидного окислення ліпідів та окисної модифікації білків у пацієнтів у гострій фазі COVID-19 та при постковідному синдромі. Отримані результати мають високий рівень достовірності, підтверджені сучасними методами статистичного аналізу, апробовані на науково-практичних форумах та опубліковані у профільних виданнях, у тому числі у виданні, що входить до Scopus. Отримані результати дослідження є фундаментальними даними, що можуть бути використані при розробленні клінічних протоколів діагностики та надання допомоги хворим із постковідним синдромом. Ілюстративне підтвердження текстового матеріалу є цілком достатнім. Таблиці та рисунки відображають обсяг проведених досліджень і містять достатню наукову інформацію. Аналіз та узагальнення результатів дослідження проведено із використанням достатньої кількості вітчизняних та зарубіжних джерел наукової літератури. Дисертаційна робота проведена із дотриманням існуючих норм, вимог та основних біоетичних положень, за рахунок проведення згідно з вимогами щодо безпеки пацієнтів, збереженням морально-етичних норм, прав та гідності людини у відповідності до основних положень GCP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину (1977 р.) та Гельсинської декларації, принципів Гельсинської декларації з біомедичних досліджень та положень GCH ICH, законам України та відповідним положенням ВООЗ.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому

Представлені до рецензування дисертація й анотація відповідають вимогам ДАК МОН України «Про затвердження вимог до оформлення дисертації» затвердженого Постановою Кабінету міністрів України № 40 від 12.01.2017 р. Дисертація викладена державною українською мовою на 141 сторінках машинописного тексту (її основний текст 116 сторінок) містить анотацію, перелік умовних позначень і термінів, вступ, огляд літератури, опис матеріалів та методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів досліджень, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел та додатки. Дисертація викладена на високому методичному рівні, структура роботи логічна та чітка. Стил ь викладу доступний і науково обґрунтований, результати дослідження послідовно інтерпретовані, висновки повністю відповідають поставленій меті та завданням дослідження.

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

Анотація дисертаційної роботи, що викладена українською та англійською мовами, у відповідності до вимог ДАК України, представляє найвагоміші результати дослідження з означенням їх новизни та практичної цінності.

У вступі на 7 сторінках Бакун Оленою-Наталією Андріївною роз'яснено та обґрунтовано актуальність дослідження, визначені його мета, предмет, об'єкт, завдання, а також окреслені нові положення, теоретичне та практичне значення отриманих результатів. Авторка ретельно описує методи дослідження, як наукові так і статистичні, що були використані нею під час його проведення.

Огляд літератури, містить широкий аналіз сучасних літературних джерел, які присвячені проблемі психоневрологічних розладів при постковідному синдромі у світі та в Україні. Дисертант розглядає наявні дані літератури про епідеміологію коронавірусної хвороби та постковідного синдрому, патогенетичні механізми виникнення, вплив коронавірусної хвороби на нервову систему, на психічне здоров'я клінічні та психоневрологічні особливості, сучасні можливості оцінки, діагностики та лікування психоневрологічних розладів при постковідному синдромі окреслюючи та аргументуючи доцільність проведення

запланованих нею досліджень. Стиль написання даного розділу демонструє широку обізнаність авторки по даній проблематиці.

Розділ 2 «Матеріали та методи дослідження» описує характеристики об'єктів, які вивчались, а також застосованих методів дослідження: комплексне клініко-неврологічне дослідження, психопатологічна діагностика з використанням стандартизованих опитувальників, а також біохімічне дослідження сироватки венозної крові. Ретельний опис методів статистичного аналізу й обґрунтування доцільності їх застосування покращує розуміння матеріалу, що викладається в подальшому.

Третій, четвертий, п'ятий, шостий та сьомий розділи становлять основну частину дисертації, де відображаються результати власних досліджень.

Розділ 3 «Клінічна характеристика обстежених хворих» висвітлює результати проспективного дослідження структури і характеристик пацієнтів з постковідним синдромом. Бакун Оленою-Наталією Андріївною проведений аналіз великої когорти результатів комплексного клініко-неврологічного дослідження, опитування з використанням стандартизованих опитувальників, що дозволили їй ретельно проаналізувати структуру і характеристики психоневрологічних розладів при постковідному синдромі з аналізом причин та кореляції між показниками. Всебічний аналіз результатів дозволив автору стверджувати, що патогномонічними скаргами розвитку постковідного синдрому ПС у гострому періоді захворювання є скарги на розлади сну, порушення пам'яті та хиткість при ході, оскільки саме їх вірогідно частіше вказували 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.

Четвертий розділ «Параклінічні та психологічні особливості порушень у гострому періоді та через 12 тижнів при коронавірусній хворобі» є результатом власних досліджень та результати дослідження свідчать, що рівень тривожності

суттєво зростав у пацієнтів у гострий період COVID-19. У групі через 12 тижнів від початку захворювання відзначається достовірне зниження тривожності до рівня, що не відрізняється від контрольної групи та свідчить про ефективне відновлення емоційного стану. Авторкою встановлено, що визначення рівня депресії є одним із ключових аспектів оцінки перебігу постковідного синдрому для створення максимально ефективної індивідуальної стратегії лікування та менеджменту даної патології. Коронавірусна хвороба має чіткий негативний вплив на когнітивні функції у гострий період захворювання. Водночас у пацієнтів групи , у яких розвинувся постковідний синдром, когнітивні порушення зберігаються тривалий час і не демонструють достовірної позитивної динаміки навіть через 12 тижнів. Це вказує на ризик формування довготривалого когнітивного дефіциту, що потребує цілеспрямованого неврологічного обстеження, когнітивної реабілітації та мультидисциплінарного підходу до лікування.

П'ятий розділ «Порівняння психологічних показників та аналіз їх особливостей у залежності від розвитку постковідного синдрому» описує репрезентативні зміни у хворих з постковідними синдромами –у них утримувались високі рівні тривоги, депресії, астенії та зниження рівня якості життя. При цьому, підвищення рівня ліпідної пероксидації й окислювальної модифікації білків є свідченням наявності оксидативного стресу через 12 тижнів після гострої фази захворювання. Також визначили, що високий рівень оксидативного стресу й ендогенної інтоксикації (підвищені рівні продуктів Б), низький рівень L-аргініну потребують корекції у гострому періоді, для зниження вірогідності виникнення постковідного синдрому.

Виявили, що 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.

У шостому розділі «Кореляційний та регресійний аналіз клінічних, параклінічних та психологічних характеристик пацієнтів із та без постковідного синдрому» дисертантка дослідила клініко-параклінічні та психологічні характеристики перебігу розсіяного склерозу у хворих на РС. Авторка встановила, що у гострій стадії коронавірусної хвороби у 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. Дослідниця визначила, що 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. В розділі також проведений багатофакторний регресійний аналіз, що дозволив виявити основні біохімічні предиктори, а саме СМ, ПОЛ та ОМБ 530, які впливають на рівні астенії, депресії та когнітивних порушень у пацієнтів із постковідним синдромом.

Сьомий розділ «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» присвячений обговоренню основних результатів роботи, написаний послідовно, ґрунтовно та аргументовано. Отримані результати дослідження авторка порівнює з даними інших авторів з використанням достатньої кількості джерел наукової літератури, як вітчизняних так і зарубіжних. Написання розділу характеризує дисертантку, як сформованого грамотного науковця.

Висновки дисертаційної роботи є обґрунтованими та достовірними, відповідають поставленим меті та завданням і узагальнюють інформацію, одержану авторкою в результаті проведених досліджень та опрацювання і аналізу отриманих даних. Практичні рекомендації можуть бути легко імplementованими в клінічну практику.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

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 затверджених України. Таким чином, дисертація добре представлена у наукових публікаціях, в яких повно відображені усі положення дисертації.

Особистий внесок дисертанта

Дисертантка особисто провела інформаційний і патентний пошук, вивчення та реферування літературних джерел за темою дисертації, що дало змогу визначити напрямки дослідження та методологічні підходи до їх реалізації. Разом із науковим керівником складено план проведення роботи, визначені мета та завдання дослідження. Дисертантка здійснила набір пацієнтів, провела клінічне, неврологічне та патопсихологічне обстеження, анкетування пацієнтів і осіб групи контролю. Самостійно був проведений забір венозної крові у досліджуваних пацієнтів і у групі контролю для аналізу біохімічних показників. Авторкою написані всі розділи дисертації, виконано статистико-математичну обробку, описання та наочне представлення отриманих результатів дослідження, сформульовані висновки та практичні рекомендації, оформлені відповідні публікації.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації

В цілому, дисертаційне дослідження Бакун Олени-Наталії Андріївни «Клінічно-параклінічна характеристика психоневрологічних розладів при постковідному синдромі» можна оцінити позитивно. Але до роботи є певні зауваження, які не знижують її загальної позитивної оцінки:

1. Трапляються поодинокі друкарські помилки та невдалі вислови.
2. В деяких таблицях представлено велику кількість даних, що робить їх важкими для сприйняття.

Проте, ці зауваження не носять принципового характеру, не знижують наукової цінності дослідження та його практичної значущості.

У плані дискусії вважаю за доцільне поставити наступні питання:

1. Застосування яких психотерапевтичних методик та інструментів нейрокогнітивної реабілітації будуть доцільними під час гострої фази коронавірусної хвороби і при постковідному синдромі?
2. Чи планується подальше спостереження за цією ж когортною групою з метою оцінки довгострокових наслідків ПС?
3. Чим Ви можете пояснити різке зростання кількості психокогнітивних кореляцій через 12 тижнів у пацієнтів із ПС?

6. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Бакун Олени-Наталії Андріївни «Клінічно-параклінічна характеристика психоневрологічних розладів при постковідному синдромі» за актуальністю, обсягом дослідженого матеріалу, діапазоном методик і методологією дослідження, повнотою викладу принципів наукових положень, достатньо високим рівнем наукової новизни отриманих результатів, практичним і теоретичним значенням відповідає вимогам до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії.

Дисертаційна робота Бакун Олени-Наталії Андріївни «Клінічно-параклінічна характеристика психоневрологічних розладів при постковідному синдромі» за актуальністю обраної теми, обсягом дослідженого матеріалу, діапазоном методик і методологією дослідження, повнотою викладу принципів наукових положень, науковою новизною, практичним і теоретичним значенням отриманих результатів відповідає вимогам п.6 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 року, №44, актуальним вимогам до оформлення дисертацій, затвердженим наказом №40 Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 р. (в редакції від 12.07.2019 р.).

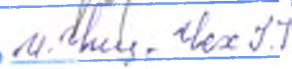
Дисертантка Бакун Олена-Наталія Андріївна має необхідний рівень наукової кваліфікації і заслуговує присудження ступеня доктора філософії в галузі 22- «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222- «Медицина».

Рецензент:

Кандидат медичних наук, доцент
кафедри неврології

ДНП «Львівського національного медичного
Університету імені Данила Галицького»



Підпис	
Засвідчую	
Провідний фахівець відділу кадрів ДНП "ЛМНУ імені Данила Галицького"	

Боженко Н.Л.