

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ФІЛЮК ІРИНА ОЛЕКСІЇВНА

УДК 616.98:578.834[COVID-19]-06-07-092.11:616.8-008.6:616.89-
008.45/.48(043.3/.5)

ДИСЕРТАЦІЯ

Клініко-неврологічні і нейропсихологічні порушення та якість життя у
хворих, що перенесли COVID-19

спеціальність – 222 «Медицина»
галузь знань – 22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело
Ірина ФІЛЮК

Науковий керівник – КАЛЬБУС Олександр Іванович, доктор медичних наук,
професор.

Дніпро – 2025

Анотація

Філюк І. О. Клініко-неврологічні і нейропсихологічні порушення та якість життя хворих, що перенесли COVID-19. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії, галузь знань – 22 «Охорона здоров'я», спеціальність – 222 «Медицина». Міністерство охорони здоров'я України, Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, 2025 р.

Дисертаційна праця виконана на кафедрі неврології Дніпровського державного медичного університету на базі Університетської лікарні Дніпровського державного медичного університету.

Дисертаційне дослідження присвячене вивченню прогнозування когнітивних змін і психоемоційних порушень у хворих, що перенесли COVID-19. У дослідженні вивчалися клініко-неврологічні та нейропсихологічні показники, проводилась оцінка якості життя у пацієнтів, які перенесли захворювання COVID-19, проведено лабораторне дослідження – визначення рівня легких субодиниць фосфорильованого нейрофіламенту.

Дана праця спрямована на удосконалення ранньої діагностики прогнозування когнітивних порушень у хворих, що перенесли COVID-19, ґрунтуючись на даних комплексного клініко-параклінічного обстеження з урахуванням показників якості життя.

Для участі в дослідженні було залучено 100 учасників. Перед залученням до дослідження для кожного пацієнта проводився аналіз критеріїв включення та виключення, які були розроблені заздалегідь на етапі планування дизайну дослідження. Усі обстеження, що проводились у рамках даної праці, були схвалені комісією з питань біомедичної етики Дніпровського державного медичного університету та проведені згідно з письмовою згодою учасників і відповідно до принципів біоетики, викладених у Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей» та «Загальній декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)».

Дисертаційна праця заснована на даних комплексного обстеження 100 пацієнтів віком від 18 до 60 років. За гендерним складом переважали чоловіки – 60 осіб.

Усі пацієнти в дослідженні були розподілені на 2 групи. До групи 1 (основної) було включено 69 пацієнтів, які хворіли COVID-19 та отримували лікування амбулаторно та/або стаціонарно та були оглянуті на 5-10 день після виписки та через 6 місяців після перенесеного коронавірусного захворювання. До групи 2 (контрольна) було включено 31 пацієнта, які не хворіли на COVID-19.

При порівнянні груп між собою виявлено, що медіанний вік основної групи становив 49 (37; 56) років, а контрольної – 42 (37; 53) роки. Кількість жінок в основній та контрольній групах була зіставною ($p = 0,54$). При порівнянні груп між собою учасники не відрізнялися за віковим розподілом ($p = 0,48$) та рівнем отриманої освіти ($p = 0,87$).

При аналізі коморбідності виявлено, що найчастіше у хворих спостерігалася патологія ендокринної (45 % пацієнтів), серцево-судинної (36 %) та зорової систем (32 %). Не було виявлено статистично значущої різниці у розподілі коморбідної патології в основній та контрольній групах дослідження.

За структурою неврологічної симптоматики серед усіх обстежених, що були присутні, у більш ніж 90 % осіб основної групи відмічалось підвищення температури (100 %), стомлюваність (99 %), головний біль (97 %), загальна слабкість (96 %) та запамороки (93 %).

Для подальшого аналізу пацієнтів основної групи (69 осіб) було розподілено на 2 підгрупи залежно від рівня нейрофіламенту: підгрупа NfL-N з концентрацією, що не перевищує норму, та підгрупа NfL-P з концентрацією, що вища за норму. Рівень концентрації легких субодиниць фосфорильованого нейрофіламенту вікозалежний.

Психоемоційні зміни у хворих, що перенесли COVID-19, оцінювали за допомогою Монреальської шкали (шкала MoCA). Під час включення в

дослідження у пацієнтів з основної групи відмічалися статистично значуще нижчі показники при оцінці за шкалою МоСА ($p < 0,001$), а також достовірно більша частка пацієнтів з когнітивними порушеннями порівняно з контрольною ($p < 0,001$). Зазначена різниця між значеннями за шкалою МоСА зберігалась між групами і при повторній оцінці через 6 місяців.

Шляхом аналізу розподілу хворих у групах за результатами оцінки за шкалою МоСА виявлено, що найбільшу частку в основній групі під час першого та другого етапів дослідження складали пацієнти з легким когнітивним зниженням (42 % (95 % ДІ 31–54 %) та 45 % (95 % ДІ 34–57 %) відповідно), а хворі з помірним і значним рівнем становили 28 % (95 % ДІ 18–39 %) та 29 % (95 % ДІ 20–41 %) відповідно. У той час, як у контрольній групі під час обох оцінок домінували хворі з відсутністю когнітивних порушень (97 % (95 % ДІ 84–99 %) за результатами обох обстежень).

При дослідженні процесів пам'яті за допомогою методики завчання 10 слів тесту Лурія, пацієнти основної групи показали гірший результат порівняно з контрольною (4 (3; 6) слів проти 9 (8; 9) слів, $p < 0,001$). Схожі показники були отримані під час повторної оцінки груп через 6 місяців (4 (3; 5) слів проти 9 (8; 9) слів, $p < 0,001$).

При вивченні переключення уваги за таблицями Шульте встановлено, що пацієнти основної групи потребували в середньому більше часу для пошуку інформації порівняно з представниками контрольної групи як на початку дослідження (151 (118; 171) с проти 119 (112; 134) с, $p < 0,001$), так і через 6 місяців (127 (107; 143) с проти 98 (87; 103) с, $p < 0,001$).

Психоемоційні порушення у хворих, що перенесли COVID-19, вивчалися за допомогою шкали депресії Бека та опитувальника Спілбергера – Ханіна з метою виявлення та оцінки ступеня тяжкості депресії та тривоги з огляду на вплив COVID-19. При оцінці розподілу у групах залежно від рівня депресії виявлено, що більш ніж половина хворих основної групи мали помірну та виражену депресію (54 % (95 % ДІ 42–65 %), у той час як у контрольній – пацієнти з таким рівнем депресії були відсутні.

На початку дослідження ситуативна тривожність була майже вдвічі вищою в основній групі порівняно з контрольною, а аналіз розподілу за виразністю ситуативної тривожності показав переважання хворих з помірним і високим рівнем в основній групі (90 % (95 % ДІ 81–95 %)) та з низьким – у контрольній (100 % (95 % ДІ 89–100 %)).

В основній групі показник особистісної тривожності становив 43 (35; 51) балів, що було достовірно вище, ніж у контрольній (25 (23; 26)). У структурі основної групи в залежності від виразності рівня особистісної тривожності 87 % (95 % ДІ 77–93 %) пацієнтів мали помірний та високий рівень, у той час як у контрольній групі такий рівень був відсутнім.

Через 6 місяців спостереження зберігалася статистично вірогідна різниця ($p < 0,001$) між основною та контрольною групами за рівнем як ситуативної, так і особистісної тривожності. При аналізі структури груп за виразністю рівня виявляється домінування в основній групі частки хворих з помірними та високими показниками як ситуативної (99 % (95 % ДІ 92–99 %)), так і особистісної (91 % (95 % ДІ 82–96 %)) тривожності; в контрольній за обома показниками відмічається тільки низький рівень тривожності (100 % (95 % ДІ 89–100 %) для обох).

За результатами аналізу результатів були виявлені численні кореляційні зв'язки між основними клінічними, когнітивними та психоемоційними показниками.

При аналізі кореляційних зв'язків показниками МоСА виявлено сильну пряму залежність з результатами тесту запам'ятовування 10 слів і зворотну сильну – з результатом оцінки за шкалою депресії Бека як під час першого обстеження ($-0,82$), так і через 6 місяців спостереження ($-0,83$).

Також результат за шкалою депресії Бека прямо корелював з показником ситуативної та особистісної тривоги за шкалою Спілбергера під час обох точок дослідження. Тобто при зростанні рівня депресії зростав показник тривожності.

Лабораторна діагностика пацієнтів, які перенесли COVID-19, включала визначення показників рівня легких субдиниць фосфорильованого нейрофіламенту як маркера розвитку нейродегенеративних процесів.

При порівнянні підгруп NfL-N та NfL-P за клінічними ознаками під час захворювання між ними не було виявлено статистично значущої різниці за жодним з досліджуваних показників ($p > 0,05$ для усіх).

Для оцінки прогнозування когнітивних порушень у хворих після перенесеного COVID-19 був проведений множинний логістичний регресійний аналіз із показниками, які потенційно можна використовувати як предиктори, визначені за результатами попереднього кореляційного (парного та канонічного) та ROC-аналізу. Проводився покроковий множинний логістичний регресійний аналіз. Ураховуючи отримані дані, було створено рівняння прогнозування когнітивних порушень у хворих, що перенесли COVID-19.

Отримана модель мала дуже добру прогностичну здатність за оцінками прогностичної точності рівняння логістичної регресії за допомогою ROC-кривої та аналізу площі під кривою. AUC у побудованій моделі склав 0,88 (95 % ДІ 0,80–0,93), $p < 0,0001$, що свідчить про її дуже добру прогностичну здатність. Вона має операційні характеристики – чутливість 82,7 %, специфічність 89,6 %, площу під ROC-кривою – 0,877, при оптимальній точці відсічі $> 0,608$, що свідчить про її дуже добру прогностичну здатність.

Наукова новизна отриманих результатів

Уперше, ґрунтуючись на результатах комплексного клініко-неврологічного обстеження визначено прогностичні чинники виникнення когнітивних порушень після перенесеного захворювання COVID-19, а саме виділено предиктори їх виникнення та розроблено прогностичну модель, яка враховує клінічні та параклінічні показники.

На підставі отриманих даних значно доповнено відомості про психоемоційні порушення у хворих після перенесеного захворювання

COVID-19. Дана характеристика особистісної та ситуативної тривожності у цих пацієнтів.

Доповнено відомості про порушення когнітивних функцій у хворих після перенесеного коронавірусного захворювання та виявлено взаємозв'язки когнітивних порушень з іншими клінічними та параклінічними показниками.

Уперше вивчена роль легких ланцюгів фосфорильованих нейрофіламентів як маркера нейродегенерації у хворих, що перенесли COVID-19.

Розширено уявлення про значення імунологічних факторів у розвитку когнітивних порушень у хворих, що перенесли COVID-19.

Теоретична та практична цінність роботи. На основі отриманих даних визначено чинники, що асоційовані з когнітивними порушеннями після перенесеного коронавірусного захворювання та розроблено комплексну прогностичну модель їх розвитку, впровадження їх у клінічну практику дозволяє оптимізувати лікувально-діагностичні підходи.

Обґрунтовано доцільність і необхідність проведення детального клініко-параклінічного обстеження пацієнтів після перенесеного захворювання COVID-19, що є можливим для своєчасного та раннього виявлення неврологічних ускладнень.

Обґрунтовано необхідність упровадження в обстеження пацієнтів з неврологічними проявами після перенесеного захворювання COVID-19 нейропсихологічного тестування, що дасть змогу підвищити ефективність ведення таких пацієнтів.

Обґрунтовано доцільність проведення лабораторного дослідження, а саме визначення рівня легких ланцюгів фосфорильованого нейрофіламенту як маркера розвитку нейродегенеративних процесів, що дозволяє удосконалити алгоритм діагностики прогнозування когнітивних порушень.

Результати дослідження впроваджено в лікувально-діагностичний процес відділення неврології Університетської лікарні Дніпровського

державного медичного університету, КП «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня імені І. І. Мечникова» ДОР», КП «Міська клінічна лікарня № 16» ДМР».

Публікації. За темою дисертації опубліковані 10 праць, з них: 5 статей в наукових фахових виданнях України (в т.ч. 1 – у виданні, що входить до міжнародної наукометричної бази Web of Science; 1 – огляд літератури), тези до 5 доповідей у матеріалах наукових конференцій.

Ключові слова: *COVID-19, чинники ризику, ураження нервової системи, нейродегенеративні захворювання, неврологічні порушення, коморбідність, клініко-лабораторні характеристики, нейрофіламенти, тривога, депресія, когнітивні порушення, психічні розлади, постковідний синдром, якість життя, прогнозування когнітивних порушень.*

ANNOTATION

Filiuk I.O. Clinical, neurological and neuropsychological disorders and quality of life in patients who have had COVID 19. – Qualification scientific work as a manuscript copyright.

The dissertation for a doctor of philosophy degree, section 22 “Health care”, specialty 222 “Medicine”. – Ministry of Health of Ukraine, Dnipro state medical university, Dnipro, 2025.

The dissertation was performed in the Department of Neurology of Dnipro State Medical University in the University Hospital of Dnipro State Medical University.

The dissertation is devoted to the development and optimization of the algorithm for diagnosing neurological disorders in patients who have had COVID-19. The study studied clinical, neurological and neuropsychological indicators, assessed the quality of life in patients who had suffered from COVID-19, and conducted a laboratory study to determine the level of phosphorylated neurofilaments.

This work presents at improving the early diagnosis of cognitive impairment and psycho-emotional changes in patients who have had COVID-19, based on the data of a comprehensive clinical, neurological and neuropsychological examination, taking into account indicators of quality of life.

The dissertation is based on the examination of 100 patients, aged 19 to 60 years. In terms of gender composition, men prevailed – 60 people.

All patients in the study were divided into 2 groups. Group 1 (main) included 69 patients who had COVID-19 and received treatment on an outpatient or inpatient basis. Group 2 (control) included 31 patients who did not have COVID-19.

When comparing the groups with each other, it was found that the median age of the main group was 49 (37; 56) years, and the control group was 42 (37; 53) years. The number of women in the main and control groups was comparable

($p = 0.54$). When comparing the groups, they did not differ in age distribution ($p = 0.48$) and the level of education received ($p = 0.87$).

When analyzing comorbidity, it was found that most often patients had pathology of the endocrine (45 % of patients), cardiovascular (36 %) and visual systems (32 %). No statistically significant difference was found in the distribution of comorbid pathology in the main and control groups of the study.

According to the structure of neurological symptoms, among all the examined, which were present in more than 90 % of the people of the main group, there was fever (100 %), fatigue (99 %), headache (97 %), general weakness (96 %) and dizziness (93 %).

For further analysis, the patients of the main group (69 people) were divided into 2 subgroups depending on the level of neurofilament: the NfL-N subgroup with a concentration not exceeding the norm and the NfL-P subgroup with a concentration above normal.

Psycho-emotional changes in patients who had COVID-19 were assessed using the Montreal scale (MoCA scale). At the time of inclusion in the study, patients from the main group had statistically significantly lower scores on the MoCA scale ($p < 0.001$), as well as a significantly higher proportion of patients with cognitive impairment compared to the control group ($p < 0.001$). The indicated difference between the values on the MoCA scale was maintained between groups and when re-evaluated after 6 months.

When analyzing the distribution of patients in groups based on the results of the assessment on the MoCA scale, it was found that the largest share in the main group during the first and second stages of the study were patients with mild cognitive decline (42 % (95 % CI 31–54 %) and 45 % (95 % CI 34–57 %), respectively), and patients with moderate and significant levels were 28 % (95 % CI 18–39 %) and 29 % (95 % CI 20–41 %), respectively. At the same time, the control group was dominated by patients with no cognitive impairment during both assessments (97 % (95 % CI 84–99 %) according to the results of both examinations).

When studying memory processes using the 10-word memorization technique Luria test, patients in the main group showed a worse result compared to the control group (4 (3; 6) words versus 9 (8; 9) words, $p < 0.001$). Similar measures were obtained during the re-evaluation of the groups after 6 months (4 (3; 5) words versus 9 (8; 9) words, $p < 0.001$).

When studying attention switching according to Schulte's tables, it was found that patients in the main group needed on average more time to search for information compared to representatives of the control group both at the beginning of the study (151 (118; 171) s versus 119 (112; 134) s, $p < 0.001$) and after 6 months (127 (107; 143) s versus 98 (87; 103) s, $p < 0.001$).

Psycho-emotional disturbances in patients who have had COVID-19 were studied using the Beck Depression Scale and the Spielberger-Hanin questionnaire in order to identify and assess the severity of depression and anxiety in view of the impact of COVID-19. When assessing the distribution in the groups depending on the level of depression, it was found that more than half of the patients in the main group had moderate to severe depression (54 % (95 % CI 42–65 %), while in the control group there were no patients with this level of depression.

At the beginning of the study, situational anxiety was almost twice as high in the main group compared to the control group, and the analysis of the distribution by severity of situational anxiety showed a predominance of patients with moderate and high levels in the main group (90 % (95 % CI 81–95 %)) and with low anxiety in the control group (100 % (95 % CI 89–100 %)).

In the main group, the indicator of personal anxiety was 43 (35; 51) points, which was significantly higher than in the control group (25 (23; 26)). In the structure of the main group, depending on the severity of the level of personal anxiety, 87 % (95 % CI 77–93 %) of patients had a moderate and high level, while in the control group this level was absent.

After 6 months of observation, a statistically probable difference ($p < 0.001$) between the main and control groups was maintained both in terms of the level of situational and personal anxiety. When analyzing the structure of groups by severity

of the level, the dominance in the main group of the share of patients with moderate and high indicators of both situational (99 % (95 % CI 92–99 %) and personal (91 % (95 % CI 82–96 %) anxiety is detected; in the control group for both indicators, only a low level of anxiety is noted (100 % (95 % CI 89–100 %) for both).

According to the results of the analysis of the results, numerous correlations were found between the main clinical, neuropsychological, neuro... Indicators. When analyzing correlations, MoCA indicators revealed a strong direct relationship with the results of the 10-word memorization test and an inverse strong relationship with the result of the Beck depression scale assessment both during the first examination (–0.82) and after 6 months of follow-up (–0.83).

Also, the result on the Beck Depression Scale was directly correlated with the Spielberger Scale of Situational and Personal Anxiety during both study points. That is, with an increase in the level of depression, the anxiety index increased. Laboratory diagnostics of patients who had COVID-19 included the determination of phosphorylated neurofilament indicators as a marker of neurodegenerative diseases.

When comparing the NfL-N and NfL-P subgroups by clinical signs during the disease, no statistically significant difference was found between them in any of the studied indicators ($p > 0.05$ for all).

To assess the likelihood of developing neurological disorders in patients after COVID-19, multiple logistic regression analysis was carried out with indicators that can potentially be used as predictors determined by the results of previous correlation (even and canonical) and ROC analysis. A step-by-step multiple logistic regression analysis was carried out. Taking into account the data obtained, an equation for predicting neurological disorders in patients with COVID-19 was created.

The resulting model had a very good predictive ability for estimating the predictive accuracy of the logistic regression equation using the ROC of the curve and analyzing the area under the curve. The AUC of the constructed model was 0.88 (95 % CI 0.80–0.93), $p < 0.0001$, which indicates its very good predictive ability It

has operational characteristics – sensitivity of 82.7 %, specificity of 89.6 %, area under the ROC curve – 0.877, with an optimal breakout point of > 0.608 , which indicates its very good predictive ability.

Scientific novelty of the results obtained. For the first time, based on the results of the study, clinical, paraclinical and psychometric factors that affect the cognitive functions of patients with COVID-19 made it possible to develop logistic models for predicting cognitive decline 6 months after COVID-19. For the first time, the presence of a high level of heavy subunits of phosphorylated neurofilament, the presence of situational and personal anxiety, the severity of attention according to Schulte's tables, indicators of the physical and mental components of the quality of life acted as predictors.

For the first time, a multiple logistic model was constructed to predict the likelihood of cognitive impairment associated with COVID-19 based on the identified predictors. For the first time, the following indicators were included in this model: the result of an attention study using Schulte's tables, the presence of situational anxiety and the presence of a high level of heavy subunits of phosphorylated neurofilament.

According to the obtained logistic prognostic model, the chance of cognitive impairment increases with an increase in attention disorders (according to Schulte's tables), in the presence of situational anxiety during the disease and when pathological concentration levels of heavy chains of phosphorylated neurofilament are detected.

Theoretical and practical significance of the work. On the basis of the data obtained, the factors associated with neurological manifestations after the coronavirus disease have been identified and a comprehensive prognostic model of their development has been developed, implementation in clinical practice allows optimizing therapeutic and diagnostic approaches. The expediency and necessity of conducting a detailed clinical and neurological examination of patients after suffering from COVID-19 is substantiated, which is possible for timely and early detection of manifestations of disorders from the nervous system.

The need to introduce neuropsychological testing into the examination of patients with neurological manifestations after COVID-19 disease is substantiated, which will optimize the therapeutic strategy for maintaining patient data. The expediency of conducting a laboratory study, namely determining the level of phosphorylated neurofilament, as a marker of the development of neurodegenerative diseases, which makes it possible to improve the algorithm for diagnosing the prediction of cognitive impairment, has been substantiated.

The results of the study were implemented in the treatment and diagnostic process of the Department of Neurology of the University Hospital of the Dnipro State Medical University.

Publications. 10 papers have been published on the topic of the dissertation, of which: 5 – articles in scientific professional publications of Ukraine (including 1 article in publications included in international scientometric database Web of Science, and 1 is a literature review), 5 – abstracts of reports in the materials of scientific conferences.

Key words: *COVID-19, risk factors, nervous system damage, neurodegenerative diseases, neurological disorders, comorbidity, clinical and laboratory characteristics, neurofilaments, anxiety, depression, cognitive impairment, mental disorders, post-covid syndrome, quality of life, prediction of cognitive impairment*

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Праці, в яких оприлюднено основні наукові результати:

1. Філюк І. О., Кальбус О. І. Ураження нервової системи при COVID-19. *Вісник проблем біології і медицини*. 2024. Вип. 2 (173). DOI: 10.29254/2077-4214-2024-2-173-144-149. (Здобувачем зібрано, оброблено, проаналізовано отримані дані, написано статтю та сформульовано висновки.)
2. Філюк І. О., Кальбус О. І. Клініко-неврологічні та когнітивні зміни у пацієнтів, що перенесли COVID-19. *Психіатрія, неврологія та медична психологія*. 2024. Т. 11. № 4 (26). С. 389–398. DOI: <https://doi.org/10.26565/2312-5675-2024-26-04>. (Здобувачем зібрано, оброблено, проаналізовано отримані дані, написано статтю та сформульовано висновки.)
3. Філюк І. О., Кальбус О. І. Депресія та тривога у пацієнтів, що перенесли COVID-19. *Вісник проблем біології і медицини*. 2025. Вип. 1 (176). DOI: 10.29254/2077-4214-2025-1-176-314-322. (Здобувачем зібрано, оброблено, проаналізовано отримані дані, написано статтю та сформульовано висновки.)
4. Філюк І. О., Кальбус О. І., Н. П. Шастун, Ю. І. Гудар'ян, С. О. Макаров. Прогнозування розвитку когнітивних порушень у пацієнтів після перенесеної інфекції COVID-19. ISSN 2079-8334. *Світ медицини та біології*. 2025. № 1 (91). DOI: 10.26724/2079-8334-2025-1-91-126-131. (Здобувачем зібрано, оброблено, проаналізовано отримані дані, написано статтю та сформульовано висновки.)

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Filiuk I. O., Kalbus O. I. Коморбідні захворювання у пацієнтів, що перенесли COVID-19. Збірник тез V Міжнародної науково-практичної конференції “*Future of science: innovation and perspectives*”. Stockholm, Sweden. 2025. Pp. 94–98.

2. Filiuk I. O., Kalbus O. I. Прогнозування розвитку когнітивних порушень у пацієнтів після перенесеної інфекції COVID-19. Збірник тез VIII Міжнародної науково-практичної конференції *“Scientific research: modern challenges and future prospects”*. Munich, Germany. 2025. Pp. 115–119.

3. Filiuk I. O., Kalbus O. I. Оцінка якості життя у пацієнтів, що перенесли COVID-19. Збірник тез VII Міжнародної науково-практичної конференції *“Science in the modern world: innovation and challenges”*. Toronto, Canada. 2025. Pp. 113–117.

4. Filiuk I. O., Kalbus O. I. Клініко-неврологічні та когнітивні зміни у пацієнтів, що перенесли COVID-19. Збірник тез VIII Міжнародної науково-практичної конференції *“Current trends in scientific research development”*. Boston, USA. 2025. Pp. 101–106.

5. Filiuk I. O., Kalbus O. I. Депресія та тривога у пацієнтів, що перенесли COVID-19. Збірник тез VIII Міжнародної науково-практичної конференції *“Scientific achievements of contemporary society”*. London, United Kingdom. 2025. Pp. 107–112.

Праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

1. Філюк І. О., Кальбус О. І. Геморагічний енцефаліт внаслідок перенесеної хвороби COVID-19 (клінічний випадок). *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2021. Т. 6. № 6. С. 152-1.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	20
ВСТУП.....	22
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРНИХ ДАНИХ.....	29
1.1. Загальна характеристика захворювання COVID-19: епідеміологічні дані, клінічні прояви, методи діагностики	29
1.2. Епідеміологічні характеристики та основні ланки патогенезу ураження нервової системи при COVID-19	31
1.3. Неврологічні ускладнення після перенесеного захворювання COVID-19.....	34
1.4. Оцінка маркерів нейродегенерації при захворюванні COVID-19.....	36
Висновки до розділу 1.....	37
РОЗДІЛ 2. ДИЗАЙН ДОСЛІДЖЕННЯ. ЗАГАЛЬНА КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ПАЦІЄНТІВ. МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	39
2.1.Клінічні бази і дизайн дослідження та критерії відбору його учасників.....	39
2.2. Загальна характеристика обстежених хворих.....	40
2.3. Загальна характеристика методів дослідження.....	48
2.4. Статистичні методи дослідження.....	55
Висновки до розділу 2.....	58
РОЗДІЛ 3 АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ НЕЙРОПСИХОЛОГІЧНОГО ОБСТЕЖЕННЯ ХВОРИХ (ОЦІНКА ПСИХОЕМОЦІЙНОГО СТАТУСУ ТА КОГНІТИВНИХ ФУНКЦІЙ).....	60
3.1. Оцінка когнітивних функцій у хворих, що перенесли COVID-19.....	60
3.2. Оцінка депресивних проявів у хворих, що перенесли COVID-19	69
3.3. Оцінка тривожності у хворих, що перенесли COVID-19.....	73
3.4. Кореляційний аналіз психоемоційних характеристик у хворих, що перенесли COVID-19	82

Висновки до розділу 3.....	84
РОЗДІЛ 4. ВПЛИВ РІВНЯ ФОСФОРИЛЬОВАНОГО НЕЙРОФІЛАМЕНТУ НА ПСИХОЕМОЦІЙНІ ПОКАЗНИКИ ХВОРИХ ОСНОВНОЇ ГРУПИ	87
4.1. Вплив рівня NfL на показники когнітивної продуктивності за шкалою MoCA на початку та через 6 місяців спостереження	87
4.2. Вплив рівня нейрофіламенту на показники когнітивної продуктивності за тестом Лурії на початку дослідження та через 6 місяців спостереження	90
4.3. Показники когнітивної продуктивності за таблицями Шульте в залежності від рівня нейрофіламенту	92
4.4. Показники рівня депресивних проявів за шкалою Бека в залежності від рівня нейрофіламенту	93
4.5. Показники рівня тривожності за шкалою Спілбергера в залежності від рівня нейрофіламенту.....	95
Висновки до розділу 4.....	100
РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ ТА ОЦІНКА ПОКАЗНИКІВ ЯКОСТІ ЖИТТЯ, РЕЛЕВАНТНОЇ ЗДОРОВ'Ю, ЗА ОПИТУВАЛЬНИКОМ SF-36 В ДИНАМІЦІ У ХВОРИХ, ЩО ПЕРЕНЕСЛИ COVID-19.....	102
5.1. Оцінка якості життя пацієнтів основної групи в залежності від рівня нейрофіламенту на початку та через 6 місяців спостереження.....	102
5.2. Оцінка якості життя пацієнтів основної групи в залежності від рівня нейрофіламенту на початку дослідження та через 6 місяців спостереження.	107
5.3.Кореляційні взаємозв'язки показників компонентів SF-36 з психоемоційними характеристиками на початку дослідження та через 6 місяців спостереження	108
Висновки до розділу 5.....	111
РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ КОРЕЛЯЦІЙНИХ ЗВ'ЯЗКІВ МІЖ КЛІНІКО- ПАРАКЛІНІЧНИМИ ПОКАЗНИКАМИ У ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОГО КОРОНАВІРУСНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ.....	114
6.1. Канонічна кореляція	114
6.2. Прогностична модель когнітивних порушень	121

6.3. ROC-аналіз прогнозування когнітивних порушень.....	125
Висновки до розділу 6.....	128
РОЗДІЛ 7. УЗАГАЛЬНЕННЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	129
ВИСНОВКИ	136
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	139
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	140
ДОДАТКИ.....	153

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

BDI – шкала депресії Бека

COVID-19 – з англ. *coronavirus disease 2019* («коронавірусна хвороба»)

MERS – з англ. *middle east respiratory syndrome* («близькосхідний респіраторний синдром»)

MoCA – Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій

Nf – нейрофіламенти

NfL- N з концентрацією, що не перевищує норму

NfL- P з концентрацією, вищою за норму

NfL – легкі ланцюги фосфорильованих нейрофіламентів

ROC-крива – з англ. *receiver operating characteristic* («робоча характеристика приймача»)

SARS CoV-2 – з англ. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* («тяжкий гострий респіраторний синдром коронавірусу 2»)

STAI – шкала тривожності Спілбергера – Ханіна

ВБ – виразність болю

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ВР – ступінь включення в роботу

ГБ – головний біль

ГРДС – гострий респіраторний дистрес-синдром

ДІ – довірчий інтервал

ЕР – ефективність роботи

ЖА – життєва активність

ЗЗ – загальний стан здоров'я

ПЗ – індекс психічного здоров'я

ІФЗ – індекс фізичного здоров'я

КД – когнітивна дисфункція

КТ – комп'ютерна томограма легень

ОТ – особистісна тривожність

ПЗ – психічне здоров'я
ПНС – периферична нервова система
ПС – психічна стійкість
РГ – рентгенограма легень
РЕ – рольове емоційне функціонування
РФ – рольове фізичне функціонування
СТ – ситуативна тривожність
СФ – соціальне функціонування
УЗД – ультразвукове дослідження
ФБ – фізичний біль
ФФ – фізичне функціонування
ЦНС – центральна нервова система
ЯЖ – якість життя

ВСТУП

Актуальність теми. Коронавірусна інфекція (COVID-19) є гострою респіраторною інфекцією, яка викликана новим штамом коронавірусів під назвою SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2 – Коронавірус-2, який спричинює тяжкий гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС)) [1].

Вперше вірус SARS-CoV-2 був ідентифікований у грудні 2019 р., коли став причиною спалаху респіраторних захворювань невідомої етіології в м. Ухань (провінція Хубей, Китай), що призвело до швидких темпів розвитку й поширення захворюваності по всьому світі та переросло у пандемію [2].

За пів року від моменту появи перших випадків інфікування SARS-CoV-2 вірус поширився у 188 країнах, інфікувавши понад 12 млн людей і спричинивши більш як 500 тис. смертей [3]. В Україні перший випадок захворювання на COVID-19 було зафіксовано в Чернівцях 29 лютого (підтверджено 3 березня) 2020 р. у чоловіка, який прибув з Італії. За даними ВООЗ з початку пандемії станом на 13 квітня 2024 року в Україні зафіксовано 5 557 995 підтверджених випадків, смертельних випадків – 112 418.

Економічний тягар COVID-19 став одним з найсерйозніших викликів для світової економіки та завдав економічних втрат у період 2020–2024 років понад 12–15 трильйонів доларів.

Поліморфізм клінічних проявів варіює від легких респіраторних проявів до гострої дихальної недостатності. Коронавіруси характеризуються широким тропізмом і можуть уражувати окрім дихальних шляхів усі інші системи організму, також може призводити до психічних розладів (депресії, тривоги, розладів адаптації) [4].

Загалом коронавірусна хвороба уражує всі органи та системи організму, що надалі може призвести до незворотних наслідків, а саме з боку серцево-судинної системи (серцева недостатність, аритмія, міокардит), нервової системи, спричинити психічні розлади [4, 5].

На сьогодні COVID-19 є актуальною проблемою світу, що потребує подальшого детального вивчення, але насамперед це ускладнення, які виникають після перенесеного захворювання, так званий постковідний синдром [6].

Описано понад 200 проявів, які відзначають у пацієнтів, що перенесли COVID-19. Найчастіше в науковій літературі описані аносмія/агевзія, задишка, астенія, кашель, підвищення температури тіла до субфебрильних цифр, біль за грудиною, артеріальна гіпертензія, міалгії, артралгії, проблеми з концентрацією уваги та порушенням пам'яті та багато інших симптомів [7].

Постковідний синдром – мультисистемне захворювання, яке виникає після легкого або безсимптомного перебігу COVID-19 та супроводжується тривалими респіраторними, серцево-судинними та нервово-психічними наслідками, які тривають більш ніж 12 тижнів [8].

Сучасні дослідження показують, що несприятливий прогноз для пацієнтів, які захворіли на COVID-19, насамперед пов'язаний з такими факторами, як стать (переважають більше чоловіки, аніж жінки), також вік (> 60 років) і наявність супутніх захворювань, таких як артеріальна гіпертензія, цукровий діабет і серцево-судинні захворювання – інфаркт міокарда, ішемічна хвороба серця, вади серця, порушення серцевого ритму, інсульт, вторинний гострий респіраторний дистрес-синдром та інші важливі фактори [9].

Ускладнення нервової системи при COVID-19 може виникнути на різних етапах захворювання. Окрім порушення смаку та нюху, інфекція також може спричинити ураження периферичної нервової системи, а саме нейропатію, неврит, полірадикулопатія (включаючи синдром Гієна – Барре та його варіант синдрому Міллера – Фішера), ураження центральної нервової системи, гостра геморагічна некротична енцефалопатія [10], котра проявляється когнітивним дефіцитом, психозами, афективними розладами, енцефаліт, гострий дисемінований енцефаломієліт, ізольований мієліт, васкуліт центральної нервової системи, церебральний венозний тромбоз,

епілепсія, а також гостре порушення мозкового кровообігу за ішемічним або геморагічним типом.

У рамках ураження нервово-м'язової системи, зокрема, з'являються болісна міалгія з гіперкаліємією та слабкістю, міопатія у важкохворих і загострення міастенії або її проявів [11].

Для подальшого вивчення неврологічних ускладнень після перенесеного захворювання COVID-19 та в подальшому прогнозування розвитку нейродегенеративних процесів може слугувати визначення вмісту нейрофіламентів у сироватці крові, спинномозковій рідині як біомаркера ураження нервової системи.

Низка досліджень показала, що рівні окремих ланцюгів нейрофіламентів можуть мати клінічне значення при розсіяному склерозі, деменції, мозкових інсультах та інших неврологічних захворюваннях [12–15].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційне дослідження є фрагментом НДР кафедри неврології Дніпровського державного медичного університету «Клініко-патогенетичні й прогностичні маркери порушень нервової системи та оптимізація діагностичних і лікувальних алгоритмів», державна реєстрація № 0122U201970. Термін виконання: 2022–2025 рр.

Мета роботи: розроблення прогностичної моделі розвитку когнітивних порушень у пацієнтів, що перенесли COVID-19, ґрунтуючись на даних комплексного клініко-неврологічного, нейропсихологічного та імунологічного обстеження.

Завдання дослідження

1. Вивчити основні клініко-неврологічні прояви у хворих, що перенесли COVID-19.
2. Вивчити характер когнітивних змін у пацієнтів, що перенесли COVID-19
3. Оцінити психоемоційні характеристики у хворих, що перенесли COVID-19.

4. Проаналізувати показники якості життя у хворих, що перенесли COVID-19 за опитувальником SF-36.

5. Вивчити рівень легких ланцюгів фосфорильованих нейрофіламентів у сироватці крові у хворих, що перенесли COVID-19.

6. Дослідити взаємозв'язки показників нейропсихоемоційних змін і якості життя та рівня нейрофіламентів.

7. Провести клініко-параклінічне зіставлення між когнітивними, лабораторними змінами у пацієнтів, що перенесли COVID-19 та запропонувати удосконалену систему ранньої діагностики когнітивних порушень та прогностичну модель розвитку когнітивних порушень у хворих, що перенесли COVID-19.

Об'єкт дослідження: неврологічні та психоемоційні порушення у хворих, що перенесли COVID-19.

Предмет дослідження: клініко-неврологічні прояви, когнітивні функції, депресивні та тривожні зміни, показники якості життя, легкі ланцюги фосфорильованих нейрофіламентів.

Методи дослідження

1. Клініко-неврологічне обстеження.

2. Оцінка когнітивних функцій за допомогою Монреальської шкали оцінки когнітивних функцій (шкала MoCA), дослідження процесів пам'яті за допомогою методики завчання 10 слів – тест Лурія, вивчення переключення уваги – за таблицями Шульте.

3. Нейропсихологічне обстеження: оцінка депресивних проявів за допомогою опитувальника Бека (BDI); оцінка рівня ситуативної та особистісної тривожності за шкалою Спілбергера – Ханіна (STAI).

4. Показники якості життя за допомогою опитувальника SF-36.

5. Лабораторні (нейрохімічні) методи: визначення рівня легких субодиниць фосфорильованого нейрофіламенту.

6. Статистичний з визначенням прогностичних чинників когнітивних порушень після перенесеного захворювання COVID-19.

Наукова новизна отриманих результатів

Уперше, ґрунтуючись на результатах комплексного клініко-неврологічного обстеження визначено прогностичні чинники виникнення когнітивних порушень після перенесеного захворювання COVID-19, а саме виділено предиктори їх виникнення та розроблено прогностичну модель, яка враховує клінічні та параклінічні показники.

На підставі отриманих даних значно доповнено відомості про психоемоційні порушення у хворих після перенесеного COVID-19. Дана характеристика особистісної та ситуативної тривожності у цих пацієнтів.

Доповнено відомості про порушення когнітивних функцій у хворих після перенесеного коронавірусного захворювання та виявлено взаємозв'язки когнітивних порушень з іншими клінічними та параклінічними показниками.

Уперше вивчена роль легких ланцюгів фосфорильованих нейрофіламентів як маркера нейродегенерації у хворих, що перенесли COVID-19.

Розширено уявлення про значення імунологічних факторів у розвитку когнітивних порушень у хворих, що перенесли COVID-19.

Теоретична та практична цінність роботи. На основі отриманих даних визначено чинники, які впливають на когнітивні функції та розроблено логістичну модель прогнозування зниження когнітивних порушень через 6 місяців після перенесеного COVID-19 що дає можливість інтегрувати її в клінічну практику, а саме дозволяє оптимізувати лікувально-діагностичні підходи.

Обґрунтовано необхідність проведення детального клініко-неврологічного огляду пацієнтів після перенесеного захворювання COVID-19, що дає можливість більш раннього виявлення початкових проявів порушення нервової системи.

Обґрунтовано доцільність упровадження в рутинний огляд пацієнтів з когнітивними порушеннями після COVID-19 нейропсихологічного

тестування, що дасть змогу оптимізувати терапевтичну стратегію ведення таких хворих.

Обґрунтовано доцільність проведення визначення показників рівня легких ланцюгів фосфорильованого нейрофіламенту, що дозволяє прогнозувати розвиток нейродегенеративних процесів у пацієнтів, що перенесли COVID-19.

Обґрунтовано доцільність проведення оцінки якості життя, що дає змогу дослідити різні аспекти фізичного та психічного здоров'я, а також функціональної здатності у хворих, що перенесли COVID-19.

Результати дослідження впроваджено в лікувально-діагностичний процес відділення неврології № 1 КП «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І. І. Мечникова» ДОР», неврологічного відділення Університетської лікарні Дніпровського державного медичного університету, неврологічного відділення КНП «Міська клінічна лікарня № 16» ДМР».

Особистий внесок здобувача. Визначення ідеї дослідження, розробка етапів його проведення, постановка мети та задач, обговорення поточних результатів дослідження здійснювалися разом з науковим керівником, д. мед. н., професором О. І. Кальбусом. Авторкою самостійно проведено патентно-інформаційний пошук і здійснено аналіз даних наукової літератури з теми дослідження. Здобувачкою особисто розроблено дизайн дослідження, проведено клініко-неврологічне обстеження, нейропсихологічне тестування, оцінено результати лабораторних досліджень. Самостійно сформовано базу даних, проведено статистичну обробку результатів дослідження та сформульовано основні положення роботи. Усі розділи дисертації, висновки та рекомендації сформульовано та написано здобувачкою самостійно.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації було оприлюднено на V Міжнародній науково-практичній конференції “Future of science: innovation and perspectives” (*Stockholm, Swede, 2025*); VIII Міжнародній науково-практичній конференції “Scientific research: modern challenges and future prospects” (*Munich, Germany, 2025*); VII Міжнародній

науково-практичній конференції “Science in the modern world: innovation and challenges” (Toronto, Canada, 2025); VIII Міжнародній науково-практичній конференції “Current trends in scientific research development” (Boston, USA, 2025); VIII Міжнародній науково-практичній конференції “Scientific achievements of contemporary society” (London, United Kingdom, 2025).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 5 праць, з них: 5 статей у наукових фахових виданнях України (з них 1 стаття у виданнях, що входять у міжнародні наукометричні бази Scopus Web of Science, з них 1 – огляд літератури), тези до 5 доповідей у матеріалах наукових конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертацію викладено на 170 сторінках друкованого тексту (з них – 135 сторінок основного тексту). Вона має класичну структуру та складається з анотацій українською та англійською мовами, вступу, огляду літератури, загальної характеристики хворих і методів їх обстеження, 5 розділів власних досліджень, узагальнення та обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, додатків.

Дисертацію ілюстровано 37 таблицями, 39 рисунками.

Список літератури містить 123 джерела, з них: 11 – кирилицею, 111 – латиницею.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИХ ДАНИХ

1.1. Загальна характеристика захворювання COVID-19: епідеміологічні дані, клінічні прояви, методи діагностики

COVID-19 – респіраторне захворювання, спричинене коронавірусом SARS-CoV-2, що передається від людини до людини, вперше зафіксоване в Китаї у грудні 2019 року (скорочення від англ. coronavirus disease 2019). Вірус був визнаний спалахом пневмонії неясного генезу [16, 17], що швидко розповсюджувався, і 30 січня 2020 року ВООЗ вперше оголосила надзвичайну ситуацію для охорони здоров'я міжнародного значення. 11 березня 2020 року – пандемію.

Клінічна картина відповідає респіраторній інфекції з варіацією симптомів від легкого захворювання, подібного до застуди, до тяжкої вірусної пневмонії, що призводить до потенційно смертельного гострого респіраторного дистрес-синдрому [18].

Уже на початку пандемії було визначено залежність тяжкості перебігу COVID-19 від віку, наявності супутньої патології, потреби в госпіталізації [19].

Серед клінічної симптоматики захворювання найбільшу частку поміж усієї кількості проявів мали втома (58 %), кашель (19), задишка (24 %), головний біль (44 %), порушення уваги (27 %), випадіння волосся (25 %) [20–23]. А також аносмія/агевзія, астения, міалгії, артралгії, проблеми з концентрацією уваги та порушенням пам'яті та багато інших симптомів [24].

Легені є першим органом-мішенню для інфекції SARS-CoV-2, що надалі може призвести до незворотних наслідків з боку серцево-судинної системи, нервової системи та до розладів психіки [25].

Більшість людей після зараження SARS-CoV-2 після 3 тижнів одужують. Однак у деякого зберігаються симптоми або виникають після 3 тижнів після захворювання. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) POST-COVID-19 розвивається у пацієнтів з безсимптомним або тяжким перебігом захворювання й протягом 3 місяців після інфікування та тривають мінімум 8 тижнів [26].

За даними в науковій літературі, було зафіксовано понад 100 симптомів POST-COVID-19, які включали біль за грудиною, когнітивну дисфункцію, головний біль, загальну слабкість, що значно впливало на повсякденне життя та працездатність [27–30].

За даними досліджень, принаймні 65 мільйонів людей у світі перенесли post-COVID-19, та їх кількість зростає. Дані досліджень показали, що у 10–20 % людей які хворіли на COVID-19, можуть розвинути постковідні ускладнення, які можна діагностувати як POST-COVID-19 [31–33].

Потенційні фактори ризику включають демографічні показники, такі як похилий вік, стать жінки, вік, антропометричні показники, образ життя, наявність супутньої патології [34–36].

Діагностика захворювання COVID-19 включає проведення лабораторних аналізів, а саме показники D-димер, NT-proBNP, СРБ, феритин сироватки, прокальцитонін, ІЛ-6 [37]. Також проведення тесту на коронавірус SARS-CoV-2 антиген (назофарінгеальний зішкріб) та рентгенологічне обстеження – комп'ютерна томографія легень (КТ).

Для встановлення COVID-19 пневмоній використовуємо рентгенограму легень (РГ), комп'ютерну томографію легень (КТ), ультразвукове дослідження легень і плевральних порожнин (УЗД). Для постановки діагнозу пневмоній при COVID-19 на РГ визначаються односторонні чи двосторонні легеневі інфільтрати [38]. На КТ грудної клітини будуть характерні зміни в легенях у пацієнтів з COVID-19, а саме це множинні двосторонні часткові та субсегментарні ділянки затемнень у вигляді матового скла або ущільнення, потовщення прилеглої плеври, субплевральні ураження,

плевральний випіт, перикардіальний випіт, бронхоектази, кавітації, пневмоторакс, лімфаденопатію, круглі кістозні зміни [39]. УЗД легень і плевральних порожнин використовуємо для виявлення інтерстиційних змін і консолидацій в легеневій тканині при субплевральному їх розташуванні [40].

Також рентгенологічні методи діагностики доповнюємо лабораторними методами діагностики.

1. Полімеразна ланцюгова реакція зі зворотною транскрипцією на виявлення нуклеїнової кислоти коронавірусу в матеріалі від хворого (золотий стандарт). Молекулярне тестування потрібне для підтвердження діагнозу. Зразки беруть з верхніх дихальних шляхів (мазки або змиви з носоглотки та ротоглотки) в амбулаторних пацієнтів та/або зразки з нижніх дихальних шляхів (мокрота та/або ендотрахеальний аспірат або ж бронхоальвеолярний лаваж) [41].

2. Швидкий тест на виявлення антитіл до коронавірусу в крові за допомогою імунохроматографічного методу (позитивний результат можна отримати на 5–6-й день від початку захворювання) [42].

3. Імуноферментний метод дає змогу виявити специфічні антитіла класів IgM і IgG до коронавірусу. Поява антитіл IgG може свідчити про звільнення організму хворого від збудника, однак це твердження потребує подальшого вивчення [43].

1.2. Епідеміологічні характеристики та основні ланки патогенезу ураження нервової системи при COVID-19

Коронавіруси (CoV) – це найбільше сімейство вірусів, які заражають широкий спектр видів ссавців і птахів та домашніх тварин. Вірус інфекційного бронхіту птахів (IBV), відкритий у 1930 році, був першим коронавірусом [44], а в 1966 и 1967 роках відкрито перший людський коронавірус HCoV-229E та HCoV-OC43 [45, 46].

Дослідження коронавірусу досягло суттєвого прогресу в розумінні основних принципів реплікації та патогенезу коронавірусу. Цей розвиток

пришвидшився після появи SARS-CoV у 2002 році та MERS-CoV у 2012 році та розширив погляди на коронавіруси як на зоонозні патогени, що можуть серйозно вплинути на здоров'я.

Коронавіруси були ідентифіковані, починаючи з відкриття SARS-CoV у 2002 році. Після виявлення SARS-CoV-2, за даними наукової літератури, описано сім коронавірусів людини, а саме 229E, OC43, NL63 і HKU1, які викликають легкі захворювання та патогенні види – коронавіруси SARS-CoV, MERS-CoV і SARS-CoV-2, що мають сферичну форму з булавоподібними шипами на поверхні, що створює вигляд сонячної корони [47].

Епідеміологічні дані та дослідження описали передачу вірусу від людини до людини, що в основному відбувається через тісний контакт дихальних шляхів, прямий контакт з інфікованими особами або контакт із забрудненими предметами та поверхнями [48].

Білки коронавірусу являють собою глікопротеїни класу I та розділені на 2 функціональні різні частини (S1 та S2). Білок S1 опосередкує проникнення вірусу в клітину господаря на початку зв'язування з рецептором клітини господаря через рецептор-зв'язувальний домен (RBD) в субодиниці S1, що тим самим визначає тропізм і патогенність вірусної клітини. Надалі відбувається злиття мембран вірусу та господаря через субодиницю S2 [49–54].

Коронавірусний геном містить чотири основні структурні білки: спайк (S), мембрану (M), білок оболонки (E) і нуклеокапсид (N), усі з яких закодовані в 3'-кінці геному [55–57].

Білок S є важливим у приєднанні вірусу до поверхневих рецепторів клітини-господаря, що призводить до злиття та подальшого проникнення вірусу та слугує мішенню для розвитку антитіл [58–64].

Білок M є найпоширенішим білком і визначає форму вірусної оболонки. Білок E є найменшим з основних структурних білків і бере участь у збиранні та брунькуванні вірусу. N-білок є єдиним, що зв'язується з геномом РНК, а також бере участь у збиранні та брунькуванні вірусу [65–67].

SARS-CoV та MERS-CoV розпізнають різні рецептори. SARS-CoV розпізнає ангіотензиперетворюючий фермент (ACE2) як свій рецептор, а MERS-CoV розпізнає дипептидилпептидазу 4 (DPP4) як свій рецептор [68, 69].

Подібно до SARS-CoV, SARS-CoV-2 також розпізнає ACE-2 як рецептор свого господаря, що зв'язується з вірусним S-білком [70].

Патогенез. Зв'язування вірусу SARS-Cov2 з ACE2 на поверхні клітин є найпершим етапом у патогенезі COVID-19. Відбувається пошкодження та інфікування клітин органів – серця, судин, нирок, що призводить до виникнення «цитокінового шторму» [71, 72].

Цитокіни підвищують проникність судин, що спричиняє набряк і поширення реакції запалення. Цитокіновий шторм запускає каскад гіперкоагуляції, внаслідок чого утворюються дрібні й великі тромби. Проникнення вірусу SARS-Cov2 до центральної нервової системи, а саме головного мозку впливає на процеси демієлінізації або/та нейродегенерації. Окрім сильної експресії ACE2 у респіраторних, травних, нирково-видільних і репродуктивних клітинах, висока експресія ACE2 була виявлена в мигдалині, корі головного мозку та стовбурі мозку. Найвищий рівень експресії ACE2 був виявлений у мосту та довгастому мозку в стовбурі мозку людини, містить медулярні дихальні центри мозку, що призвело у багатьох пацієнтів з CoV-19 до важкого респіраторного дистресу [73].

Багато обговорюється різних механізмів проникнення коронавірусу в мозок – це антероградний і ретроградний, нейрональний шлях поширення, транскрипційний і гематогенний шляхи [74].

При розвитку інсульту при COVID-19 має місце гіперкоагуляційний стан (так звана «сепсис-індукована коагулопатія»), що є передвісником дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові та пов'язаний із подовженням протромбінового часу, підвищенням D-димера і тромбоцитопенією, але без гіпофібриногенемії (скоріше з підвищенням фібриногену). Це пов'язано з перебільшеною системною запальною відповіддю, спричиненою інфекцією, або «цитокіновим штормом», що

супроводжує важкий перебіг COVID-19 з ендотеліальною дисфункцією та мікротромбозом з поліорганною недостатністю [75–77].

Антифосфоліпідні антитіла (пов'язані з артеріальним і венозним тромбозом), підвищення рівня антикардіоліпінових антитіл IgA та підвищення рівня антитіл IgA та IgG проти бета-2 глікопротеїну I були виявлені у пацієнтів з COVID-19 та множинними інфарктами мозку (також з ішемією кінцівок) з подовженням аЧТЧ і ПЧ і з підвищенням С-реактивного білка [78].

Пацієнти, які перенесли гостре порушення мозкового кровообігу, мають найбільшу ймовірність розвитку ускладнень і летальність при супутньому інфікуванні COVID-19 [79].

1.3. Неврологічні ускладнення після перенесеного захворювання COVID-19

Прояви нервової системи після перенесеного COVID-19 різноманітні, що надалі значно впливає на якість життя.

Ускладнення з боку нервової системи можуть виникнути в будь-який період захворювання на коронавірусну хворобу [80].

У більшості пацієнтів, які перенесли COVID-19, відмічається виражений астеничний синдром, що значно впливає на якість життя та знижує працездатність [81].

Частими симптомами після COVID-19 є втомлюваність, порушення пам'яті, уваги, безсоння, емоційна нестабільність. До типових симптомів постковідного синдрому також належать біль у м'язах і суглобах, стійка втрата смаку й нюху [82].

Когнітивний дефіцит і розвиток психічних розладів є також одним з важливих ускладнень після перенесеного коронавірусного захворювання, що у свою чергу, проявляється депресією, тривогою та панічними атаками.

Інфекція також може спричинити ураження периферичної нервової системи, а саме нейропатію, неврит, полірадикулопатію (включаючи синдром Гієна – Барре та його варіант синдрому Міллера – Фішера) [83], ураження

центральної нервової системи, гостру геморагічну некротичну енцефалопатію [84], енцефаліт, васкуліт центральної нервової системи, церебральний венозний тромбоз, епілепсію, гостре порушення мозкового кровообігу за ішемічним або геморагічним типом, ураження черепних нервів із двобічним паралічем лицьового нерва, а також виникнення вогнищевої неврологічної симптоматики в результаті демієлінізуючих процесів, викликаних інфекцією SARS-CoV-2 [85–87].

При ураженні нервово-м'язової системи з'являються болісна міалгія з гіперкаліємією та слабкістю, міопатія у важкохворих та загострення міастенії або її проявів [88].

Постковідний синдром (Post-COVID-19 syndrome), відомий як Long Covid, являє собою наслідки коронавірусної інфекції, при якій до 20 % людей, які перенесли коронавірусну інфекцію, страждають від довгострокових симптомів, які тривають до 12 тижнів, а у 2,3 % випадків – довше [89, 90].

Постковідний синдром залишається актуальним питанням сучасної медицини на сьогодні та потребує глибшого дослідження. Це насамперед зумовлено виникненням мультисиндромального клінічного стану на основі супутньої патології.

В основі постковідного синдрому лежать імуноопосередковані реакції, що призводять до ураження судинного епітелію та клітинних мембран і виникнення широкого спектра патологічних станів – від цереброваскулярних порушень до аутоімунних захворювань нервової системи, які супроводжуються нейрокогнітивними порушеннями.

Попри те, що можна стверджувати про значущі кореляції між факторами ризику ускладненого перебігу COVID-19 та ураженнями нервової системи, явище нейрокогнітивних розладів після коронавірусної інфекції залишається недослідженим [91, 92].

1.4. Оцінка маркерів нейродегенерації при захворюванні COVID-19

Одним з основних методів діагностики нейродегенеративних захворювань є визначення маркера фосфорильованого нейрофіламенту (Nf). Нейрофіламенти є важливою частиною нейроцитоскелетних структур, присутніх в тілах і в проєкціях нейронів центральної та периферичної нервової систем [94]. При пошкодженні нейронів концентрація Nf зростає в лікворі та сироватці крові, що закономірно дозволяє вивчати цей показник як потенційний біомаркер розвитку різноманітних неврологічних захворювань [95]. Тому для покращення своєчасної та ранньої діагностики, якісної прогностичної оцінки нейродегенеративних захворювань після перенесеної коронавірусної хвороби застосовується дослідження фосфорильованого нейрофіламенту як одного з основних маркерів пошкодження аксонів [96]. Зростання рівня концентрації нейрофіламенту в спинномозковій рідині та/або крові взаємозалежно до ступеня пошкодження аксонів при різноманітних неврологічних розладах, це насамперед запальні, нейродегенеративні, травматичні та цереброваскулярні захворювання [97]. Для ранньої діагностики прогнозування розвитку активної нейродегенерації рівень нейрофіламенту в плазмі крові може розглядатися як вірогідний маркер у майбутньому [98–100].

Неврологічні ускладнення після перенесеного COVID-19, а саме когнітивні порушення, потребують подальшого вивчення лікарями всіх спеціалізацій та удосконалення ранньої діагностики нейродегенеративних захворювань. Це дозволить детально прогнозувати когнітивні порушення.

Для подальшого вивчення неврологічних ускладнень після перенесеного захворювання COVID-19 та прогнозування розвитку нейродегенеративних захворювань може слугувати визначення вмісту нейрофіламентів у сироватці крові та спинномозковій рідині, як біомаркера ураження нервової системи.

Нейрофіламенти є важливою частиною нейроцитоскелетних структур, присутніх у тілах і проєкціях нейронів центральної та периферичної нервової системи. Гетерополімерна структура нейрофіламентів складається з трьох основних субодиниць, якими є легкий (NFL), середній (NFM) і важкий (NFH) ланцюги, що називаються триплетом нейрофіламентів. Важкий (NFL) є найпоширенішим компонентом нейрофіламентів, які присутні в кожному нейрофіламенті разом з NFH або NFM і в основному зосереджені в області аксонів [101].

При пошкодженні аксонів окремі ланцюги нейрофіламентів можуть вивільнятися в позаклітинний простір. Досліджуються рівні нейрофіламентних ланцюгів у біологічних рідинах, як біомаркерів порушення аксональних структур, які супроводжують різноманітні неврологічні захворювання. Низка досліджень показала, що рівні окремих ланцюгів нейрофіламентів можуть мати клінічне значення при розсіяному склерозі, деменції, інсульті та інших неврологічних захворюваннях [102, 103].

Висновки до розділу 1

Захворювання COVID-19, яке викликане коронавірусом SARS-CoV-2, вражає не тільки органи дихальної системи, а й усіх інших систем організму. Клінічні прояви різноманітні – від легких респіраторних захворювань до тяжкої вірусної пневмонії, тяжкість перебігу COVID-19 залежить від віку, наявності супутньої патології. Ускладнення зі сторони нервової системи та розлади психіки можуть виникнути на будь-якому етапі захворювання коронавірусною хворобою, що значно впливає на якість життя.

Постковідний синдром (Post-COVID-19 syndrome) – це наслідки коронавірусної інфекції, за якої до 20 % людей, які перенесли коронавірусну інфекцію, страждають від довгострокових симптомів, які тривають до 12 тижнів або більше. Неврологічні ускладнення після перенесеного захворювання COVID-19, а саме когнітивні порушення, потребують

подальшого вивчення, тому є потреба в розробленні прогностичної моделі розвитку когнітивних порушень у хворих, що перенесли COVID-19.

РОЗДІЛ 2

ЗАГАЛЬНА КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ПАЦІЄНТІВ. ДИЗАЙН І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічні бази і дизайн дослідження та критерії відбору його учасників

Дослідження виконано на кафедрі неврології Дніпровського державного медичного університету (м. Дніпро, Україна). Обстеження пацієнтів тривали з грудня 2021 р. до січня 2023 р. на базі наступних закладів:

- комунальне підприємство «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова» Дніпропетровської обласної ради, м. Дніпро;
- комунальне некомерційне підприємство «Міська клінічна лікарня №16» Дніпровської міської ради, м. Дніпро;
- Дніпропетровська міська клінічна лікарня №21 ім. проф. Є.Г. Попкової Дніпропетровської обласної ради, м. Дніпро.

Усі учасники перед проведенням будь-яких процедур підписали форму інформованої згоди, підтвердивши готовність брати участь у дослідженні та погодившись на збір і обробку персональних даних.

До чинного дослідження пацієнтів залучали на підставі чітко визначених критеріїв включення та виключення.

Критеріями включення були:

- здатність пацієнта підписати інформовану згоду на участь у дослідженні;
- установлений діагноз COVID-19;
- вік пацієнта від 18 до 60 років;
- легкий або середній ступінь тяжкості перебігу захворювання.

Критерії виключення охоплювали:

- імуносупресивні стани;
- наявність нейродегенеративних захворювань в анамнезі;
- зловживання алкоголем та/або наркотичними речовинами в анамнезі;

- тяжкі хронічні захворювання легень та серцево-судинної системи;
- наявність онкологічної патології;
- ниркова недостатність;
- тяжкі декомпенсовані супутні захворювання;
- наявність психічних розладів в анамнезі;
- цереброваскулярні захворювання в стадії декомпенсації;
- судинні катастрофи;
- черепно-мозкові травми в анамнезі.

Дизайн чинного дослідження включав 6 етапів. Перший етап передбачав збір і аналіз даних доступних наукових публікацій, які стосувалися обраної теми, а також визначення обсягу вибірки.

На другому, третьому, четвертому та п'ятому етапах проводили поглиблене проспективне клініко-параклінічне обстеження хворих основної вибірки відповідно до завдань дослідження.

На завершальному етапі аналізувалися отримані результати, визначалися основні прогностичні чинники, що впливають на розвиток неврологічних проявів захворювання для розроблення прогностичної моделі.

2.2. Загальна характеристика обстежених хворих

В рамках чинного дослідження було проведено розширене комплексне клініко-неврологічне, нейропсихологічне та лабораторне обстеження 100 пацієнтів віком 47 (37; 56) років, з яких наймолодшому було 19 років, а найстаршому – 60 років. Обстеження включало ретельну оцінку неврологічного статусу, когнітивних функцій, психоемоційного стану, а також лабораторні дослідження, зокрема визначення біомаркерів нейродегенерації.

Усі обстежені були розподілені на дві основні групи відповідно до наявності в анамнезі перенесеного COVID-19. До основної групи (група 1) увійшли 69 пацієнтів, які перенесли COVID-19 та отримували лікування в амбулаторних або стаціонарних умовах залежно від тяжкості перебігу захворювання. До контрольної групи (група 2) було включено 31 пацієнта, які

не мали підтверджених випадків інфікування SARS-CoV-2 за анамнезом та/або результатами обстеження.

Для більш детального аналізу пацієнтів основної групи (n = 69) було додатково стратифіковано на дві підгрупи залежно від рівня нейрофіламенту легкого ланцюга (NfL) у сироватці крові – біомаркера, що є високочутливим індикатором пошкодження аксонів у центральній нервовій системі:

- підгрупа NfL-N з концентрацією нейрофіламенту, яка не перевищувала показники фізіологічної норми;
- підгрупа NfL-P з концентрацією нейрофіламенту, вищою за показники фізіологічної норми.

Продемонстровано, що в когорті обстежених пацієнтів за гендерним складом переважали чоловіки – 60 осіб. Віко-статевий розподіл усіх хворих, залучених до дослідження, наведено на рис. 2.1.

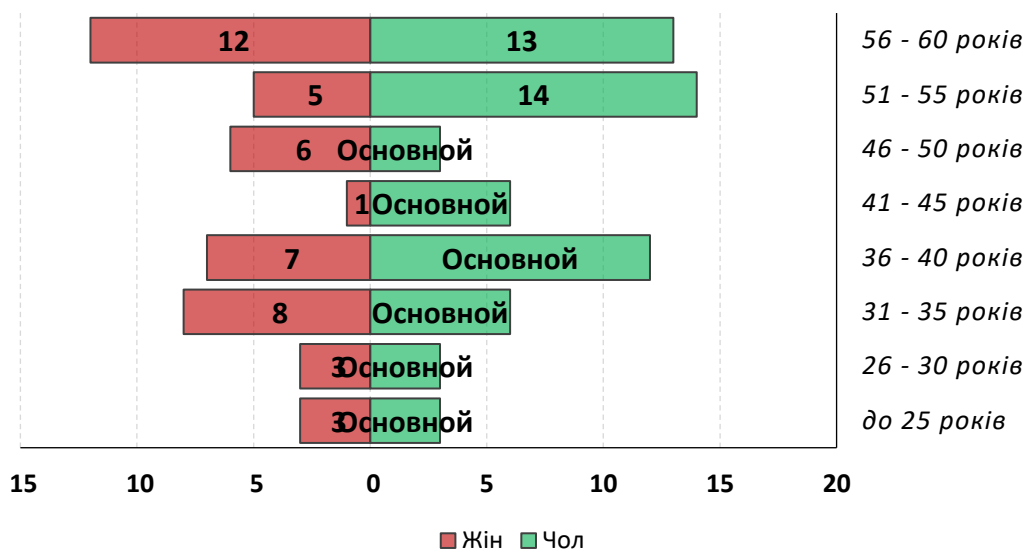


Рис. 2.1. Віко-статевий розподіл обстежених хворих (абсолютна кількість хворих у відповідній групі за статтю)

Встановлено, що медіанний вік пацієнтів основної групи становив 49 (37; 56) років, а контрольної – 42 (37; 53) роки (рис. 2.2).

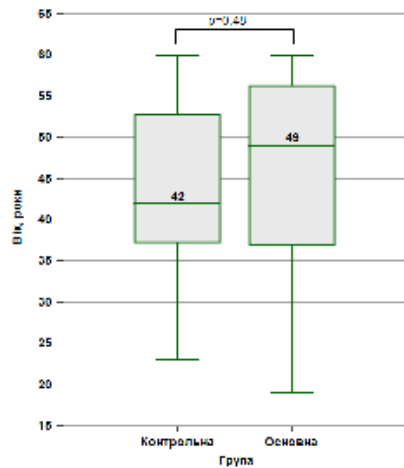


Рис. 2.2. Порівняння пацієнтів досліджуваних груп за віком

Примітка: p – розбіжності між групами за критерієм Манна – Уїтні

Показано, що кількість жінок в основній та контрольній групах була порівняною ($p = 0,54$). До того ж, групи не відрізнялися за віковим розподілом ($p = 0,48$) та рівнем отриманої освіти ($p = 0,87$) (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Соціо-демографічні характеристики хворих в групах дослідження

Характеристики		Основна група	Контрольна група	p
Стать	жінки	29 (42)	11 (35)	0,54
	чоловіки	40 (58)	20 (65)	
Вік, роки		49 (37; 56)	42 (37; 53)	0,48*
Розподіл за віком				
до 25 років		5 (7)	2 (6,5)	0,87
від 26 до 30 років		5 (7)	1 (3)	
від 31 до 35 років		5 (7)	3 (10)	
від 36 до 40 років		11 (16)	8 (26)	
від 41 до 45 років		4 (6)	3 (10)	
від 46 до 50 років		7 (10)	2 (6,5)	
від 51 до 55 років		13 (19)	6 (19)	
від 56 до 60 років		19 (28)	6 (19)	
Рівень освіти				
вища		30 (43)	17 (55)	0,57
середня спеціальна		33 (48)	12 (39)	
спеціальна		6 (9)	2 (6)	

Примітка: дані наведено у вигляді n (%) та Me (25; 75). * – достовірність відмінностей між групами за показником Манна – Уїтні, в інших випадках – за критерієм χ^2 Пірсона

Аналіз частоти супутньої патології серед пацієнтів обстежених груп дозволив виявити певні тенденції щодо поширеності хронічних захворювань, які можуть мати вплив на перебіг основного патологічного процесу та результати нейропсихологічного й лабораторного обстеження.

Найвищу частоту було зафіксовано серед захворювань ендокринної системи, що становлять переважно цукровий діабет 2 типу, ожиріння, метаболічний синдром, порушення толерантності до глюкози та захворювання щитоподібної залози.

Другою за поширеністю виявилася патологія серцево-судинної системи, зокрема артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, дисциркуляторна енцефалопатія, а також порушення серцевого ритму.

На третьому місці за частотою зустрічалася патологія органа зору, представлена переважно діабетичною ретинопатією, катарактою, глаукомою та віковими дегенеративними змінами сітківки (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Частота супутньої патології у пацієнтів груп дослідження

Уражена система		Усі обстежені (n = 100)	Основна група (n = 69)	Контрольна група (n = 31)	p
Ендокринна система	ні	62 (62)	38 (55)	24 (77)	0,06
	так	38 (38)	33 (45)	7 (23)	
Серцево-судинна система	ні	63 (63)	44 (64)	19 (61)	0,81
	так	37 (37)	25 (36)	12 (39)	
Шлунково-кишкова система	ні	80 (80)	57 (83)	23 (74)	0,48
	так	20 (20)	12 (17)	8 (26)	
Зорова система	ні	68 (68)	47 (68)	21 (68)	0,97
	так	32 (32)	22 (32)	10 (32)	
Репродуктивна система	ні	91 (91)	64 (93)	27 (81)	0,45
	так	9 (9)	5 (7)	4 (13)	
ЛОР-органи	ні	87 (87)	61 (88)	26 (84)	0,76
	так	13 (13)	8 (12)	5 (16)	
Сечовидільна система	ні	71 (71)	49 (71)	22 (71)	0,82
	так	29 (29)	20 (29)	9 (29)	

Примітка: дані наведено у вигляді n (%), p – розбіжності між групами за χ^2 Пірсона

При цьому не було виявлено статистично значущої різниці у розподілі коморбідної патології в обох групах дослідження (рис. 2.3).

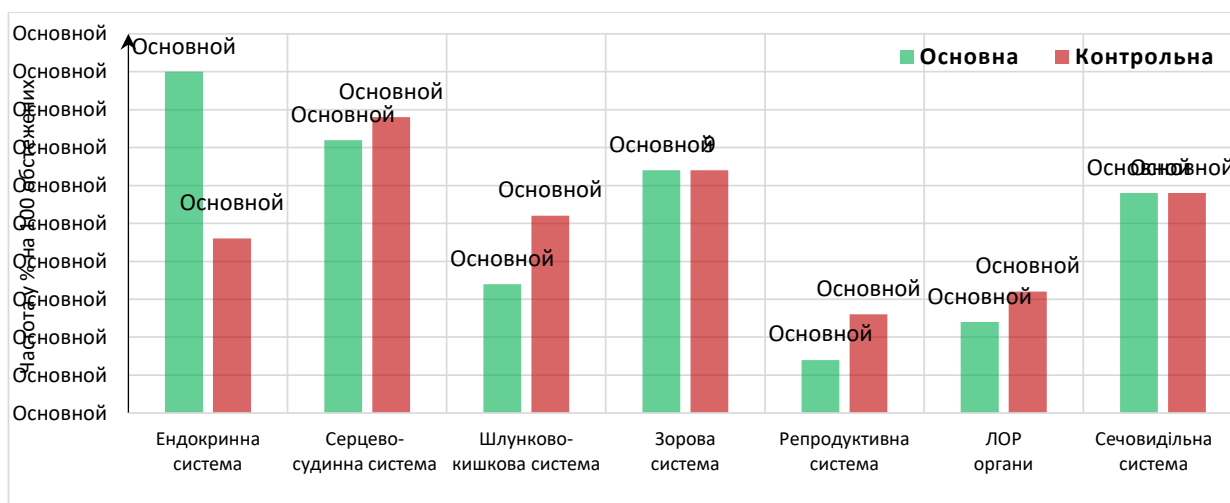


Рис. 2.3. Частота супутньої патології у пацієнтів за групами дослідження (% на 100 обстежених) ($p > 0,05$ при порівнянні основної та контрольної груп за χ^2 Пірсона для всіх систем)

Клінічні симптоми COVID-19 характеризувалися гіпертермією, стомлюваністю, головним болем, загальною слабкістю, втратою нюху/смаку, розладами сну, кашлем, плаксивістю, тривожністю (рис. 2.4).

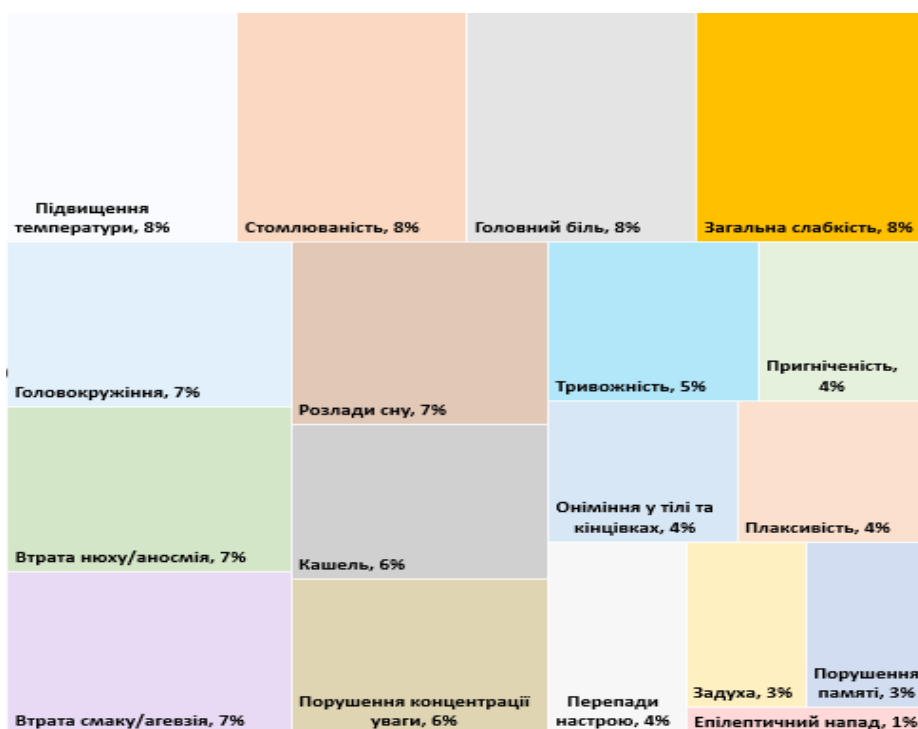


Рис. 2.4. Структура скарг пацієнтів основної групи

При цьому найчастішими проявами коронавірусної інфекції, які спостерігалися більш ніж у 90 % осіб основної групи, були підвищення температури (100 %), стомлюваність (99 %), головний біль (97 %), загальна слабкість (96 %) та запаморочення (93 %); до того ж, значна частка симптомів була представлена розладами сну (7 %), втратою нюху та/або смаку (7 %), кашлем (6 %), порушенням концентрації уваги (6 %), тривожністю (5 %) (рис. 2.5).



Рис. 2.5. Частота клінічних проявів коронавірусної інфекції у пацієнтів основної групи (% на 100 обстежених)

Для більш детального аналізу пацієнтів основної групи ($n = 69$) було додатково стратифіковано на дві підгрупи залежно від рівня нейрофіламенту легкого ланцюга (NfL) у сироватці крові: підгрупа NfL-N з концентрацією, що не перевищує норму, та підгрупа NfL-P з концентрацією, вищою за норму.

При порівнянні зазначених підгруп за клінічними проявами COVID-19 було виявлено статистично значущої різниці за жодним з досліджуваних показників ($p > 0,05$ для всіх) (табл. 2.3).

Частота клінічних проявів коронавірусної інфекції у пацієнтів основної групи в цілому та в залежності від рівня нейрофіламенту

Клінічні прояви		Основна група (n = 69)			p*
		Усі	Підгрупа NfL-N (n = 50)	Підгрупа NfL-P (n = 19)	
Підвищення температури	ні	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,0
	так	69 (100)	50 (100)	19 (100)	
Епілептичний напад	ні	65 (94)	48 (96)	17 (89)	0,30
	так	4 (6)	2 (4)	2 (11)	
Запамороки	ні	5 (7)	3 (6)	2 (11)	0,61
	так	64 (93)	47 (94)	17 (89)	
Втрата нюху/аносмія	ні	8 (12)	6 (12)	2 (11)	1,0
	так	61 (88)	44 (88)	17 (89)	
Втрата смаку/агевзія	ні	10 (14)	7 (14)	3 (16)	1,0
	так	59 (86)	43 (86)	16 (84)	
Загальна слабкість	ні	3 (4)	3 (6)	0 (0)	0,56
	так	66 (96)	47 (94)	19 (100)	
Задуха	ні	39 (57)	30 (60)	9 (47)	0,50
	так	30 (43)	20 (40)	10 (53)	
Порушення пам'яті	ні	42 (61)	31 (62)	11 (58)	0,97
	так	27 (39)	19 (38)	8 (42)	
Порушення концентрації уваги	ні	20 (29)	12 (24)	8 (42)	0,24
	так	49 (71)	38 (76)	11 (58)	
Головний біль	ні	2 (3)	2 (4)	0 (0)	1,0
	так	67 (97)	48 (96)	19 (100)	
Плаксивість	ні	34 (49)	25 (50)	9 (47)	0,94
	так	35 (51)	25 (50)	10 (53)	
Тривожність	ні	27 (39)	18 (36)	9 (47)	0,56
	так	42 (61)	32 (64)	10 (53)	
Пригніченість	ні	31 (45)	22 (44)	9 (47)	0,98
	так	38 (55)	28 (56)	10 (53)	
Кашель	ні	14 (20)	11 (22)	3 (16)	0,74
	так	55 (80)	39 (78)	16 (84)	
Онїміння в тілі та кінцівках	ні	32 (46)	22 (44)	10 (53)	0,71
	так	37 (54)	28 (56)	9 (47)	
Стомлюваність	ні	1 (1)	1 (2)	0 (0)	1,0
	так	68 (99)	49 (98)	19 (100)	
Розлади сну	ні	12 (17)	8 (16)	4 (21)	0,72
	так	57 (83)	42 (84)	15 (79)	

Продовження табл. 2.3

Перепади настрою	ні	34 (49)	23 (46)	11 (58)	0,54
	так	35 (51)	27 (54)	8 (42)	
Неврологічні прояви	ні	31 (45)	25 (50)	6 (32)	0,27
	так	38 (55)	25 (50)	13 (68)	
Ускладнення COVID 19	ні	30 (43)	24 (48)	6 (32)	0,34
	так	39 (57)	26 (52)	13 (68)	

Примітка: дані наведено у вигляді n (%). p – розбіжності між групами за рівнем нейрофіламенту за χ^2 Пірсона

Експрес-тест на наявність антигену коронавірусу SARS-CoV-2 у назофарінгеальному зішкребі було проведено 66 пацієнтам основної групи, що становить 96 % (95 % довірчий інтервал (ДІ): 88–99 %). Зазначений метод використовувався для підтвердження перенесеної інфекції COVID-19 у пацієнтів, які входили до дослідження, та дозволяв обґрунтовано включити осіб до основної групи.

Окрім цього, 43 пацієнти з основної групи (62 %; 95 % ДІ: 51–73 %) пройшли рентгенологічне обстеження органів грудної клітки, що дало можливість оцінити ступінь ураження легень та наявність залишкових змін після перенесеної пневмонії, асоційованої з COVID-19.

Концентрація нейрофіламенту у сироватці крові була визначена в усіх учасників дослідження – як в основній, так і в контрольній групах. Деталізовані результати порівняльного аналізу цього біомаркера у загальній когорті хворих та в окремих досліджуваних підгрупах наведені у таблиці 2.4.

Таблиця 2.4

Концентрація нейрофіламенту в крові пацієнтів в цілому та у групах дослідження

Показник	Усі обстежені (n = 100)	Основна група (n = 69)	Контрольна група (n = 31)	p*
Концентрація нейрофіламенту, нг/мл	7,72 (4,72; 12,67)	10,99 (7,17; 14,49)	3,86 (2,59; 5,29)	< 0,001

Примітка: дані наведено у вигляді Me (25; 75). * – розбіжності між групами за показником Манна – Уїтні

З урахуванням викладеного, зрозумілими є статистично значуще вищі показники рівня нейрофіламенту в крові пацієнтів основної групи порівняно з контрольною (рис. 2.6).

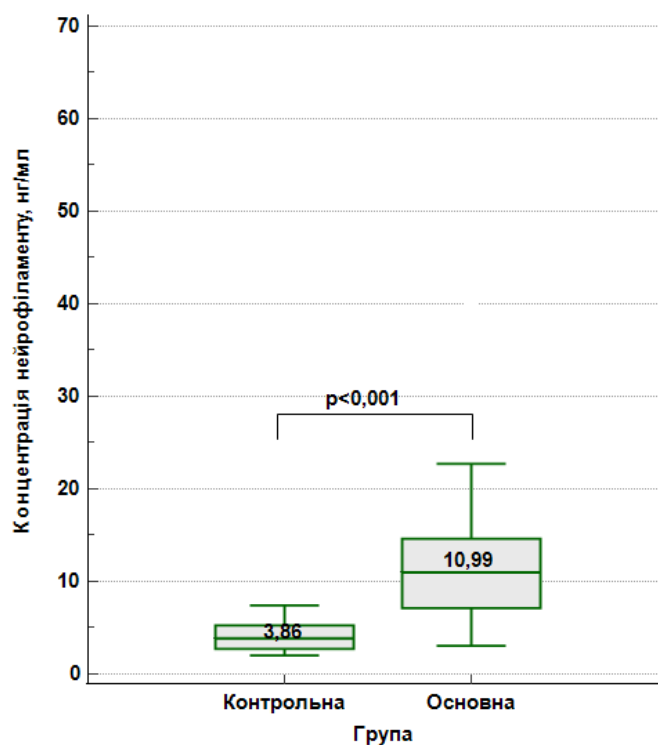


Рис. 2.6. Порівняння концентрації нейрофіламенту у крові пацієнтів груп спостереження

Примітка: p – розбіжності між групами за критерієм Манна – Уїтні

2.3. Загальна характеристика методів дослідження

Для визначення стану психоемоційної сфери та виявлення можливих порушень вищих нервових функцій у пацієнтів проводилося всебічне нейропсихологічне обстеження. Цей метод дозволяє швидко та ефективно виявляти як грубі, так і субклінічні когнітивні порушення, які можуть залишатися поза увагою при загальному неврологічному огляді, але мають суттєвий вплив на якість життя пацієнтів та їхню соціальну адаптацію. Вивчення когнітивного статусу має особливу актуальність у контексті постковідного синдрому, де психоемоційні та когнітивні розлади є одними з найпоширеніших та водночас недостатньо досліджених проявів.

Для об'єктивної оцінки стану когнітивних функцій використовувалася Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій (Montreal Cognitive Assessment – MoCA). Цей інструмент є стандартизованим скринінговим тестом, рекомендованим для виявлення легких когнітивних порушень та ранніх ознак деменції. Він охоплює широкий спектр когнітивних доменів, включаючи увагу і концентрацію, виконавчі функції (планування, організація, гнучкість мислення), короткотривалу пам'ять, мовлення (розуміння, повторення, називання об'єктів), зорово-просторові конструктивні навички, абстрактне мислення, обчислювальні здібності, а також орієнтацію в часі й просторі.

Тест MoCA є чутливим до незначних змін у когнітивному профілі пацієнта, що робить його незамінним інструментом для ранньої діагностики когнітивних порушень у клінічній практиці, зокрема в умовах зростання кількості пацієнтів із нейропсихологічними скаргами після перенесеного COVID-19. Отримані результати тестування були використані для подальшого аналізу зв'язку між перенесеною коронавірусною інфекцією та станом когнітивних функцій обстежених пацієнтів.

Для оцінки емоційного статусу хворих були використані шкала депресії Бека (Beck Depression Inventory – BDI) та шкала тривожності Спілбергера – Ханіна (State – Trait Anxiety Inventory – STAI).

Дослідження переключення уваги здійснювалось за допомогою таблиць Шульте.

Вивчення процесів пам'яті здійснювали за допомогою методики завчання 10 слів тесту Лурії, що дозволяє досліджувати процеси пам'яті: запам'ятовування, збереження та відтворення. Методика використовується для оцінки стану пам'яті, довільної уваги, виснажливості хворих нервово-психічними захворюваннями, а також для вивчення динаміки перебігу хвороби.

Для оцінки якості життя після перенесеного захворювання COVID-19 використовували опитувальник SF-36, який розроблений для оцінки загального стану здоров'я з погляду самого пацієнта.

Опитувальник містить 8 положень, які зазвичай використовуються при оцінці стану здоров'я: фізичне функціонування, рольове фізичне функціонування, фізичний біль, загальний стан здоров'я, життєва активність, соціальне функціонування, рольове емоційне функціонування та психічне здоров'я. Результати представлені в межах двох метаоцінок: індекс фізичного (ІФЗ) та психічного здоров'я (ППЗ).

Лабораторне обстеження всіх учасників дослідження передбачало визначення показників рівня легких субодиниць фосфорильованого нейрофіламенту в крові.

Статистична обробка результатів дослідження проводилася з використанням методів описової та аналітичної біостатистики й багатовимірного статистичного аналізу.

Оцінка когнітивних функцій за шкалою МоСА. Шкала МоСА вважається одним з достатньо надійних і швидких методів скринінгової оцінки та характеристики когнітивних порушень, що використовується в усьому світі. Шкала охоплює декілька когнітивних показників, які оцінюються різною кількістю балів: орієнтація у просторі та часі (6 балів), іменування (3 бали), увага (6 балів), мова (3 бали), абстракція (2 бали), пам'ять і її відстрочене відтворення (5 балів), зорово-конструктивні та виконавчі здібності (5 балів).

Загальний результат тесту визначається шляхом підсумовування балів по кожному з показників (якщо рівень освіти досліджуваного дорівнює 12 або нижче, то до загального слід додати ще 1 бал). Максимальна кількість балів, що може набрати пацієнт, становить 30. Нормальним результатом вважаються показники, що знаходяться в межах від 26 до 30 балів [103]. Офіційний сайт МоСА [104] для класифікації ступенів тяжкості виявленого когнітивного дефіциту (КД) надає такі критерії:

- 26–30 балів – норма;

- 18–25 балів – легкий ступінь КД;
- 10–17 балів – помірний ступінь когнітивного дефіциту;
- < 10 – тяжкий ступінь КД.

Оцінка за допомогою тесту Лурії. Методика «Запам'ятовування 10 слів» спрямована на оцінку стану вербальної пам'яті. Стимулюючим матеріалом є набір з 10 слів, що не пов'язані між собою за значенням та є емоційно нейтральними. Слова для пацієнтів зачитувались чітко, без емоційного забарвлення, з інтервалом 1 секунда між словами. Після першого відтворення слів пацієнтом список був зачитаний знову, і учасник повторював. Ця процедура виконувалась 5 разів. Дослідження завершувалось після п'ятого відтворення слів пацієнтом або тоді, коли він називав увесь ряд слів (якщо це відбувалося раніше). Відстрочене відтворення (довготривалу пам'ять) оцінено через 50–60 хвилин після останнього прочитання слів.

Пацієнта не попереджали про необхідність надовго запам'ятати слова. оцінюючи результати, звертаючи увагу на обсяг безпосереднього відтворення – кількість слів, що відтворюється після першого прочитання (норма 7 ± 2 слова). Цей показник характеризує короткочасну вербальну пам'ять. Обсяг відстроченого відтворення – кількість слів, що відтворюється хворим через 50–60 хвилин після останнього прочитання. Цей показник характеризує довготривалу вербальну пам'ять.

Оцінка переключення уваги. Дослідження переключення уваги проводилося за допомогою таблиць Шульте, що характеризують стійкість уваги та динаміку працездатності.

Пацієнту по черзі пропонували таблиці Шульте – п'ять таблиць, на яких у довільному порядку розташовані числа від 1 до 25. Хворий відшукував, показував та називав числа в порядку їх зростання. Пробу повторювали з п'ятьма різними таблицями. Таблицю відкривали, та одночасно з початком виконання завдання включали секундомір. Наступні таблиці пред'являються без будь-яких інструкцій.

Основним показником результатів тесту вважається час його виконання, а також кількість помилок окремо по кожній таблиці. За результатами аналізу кожної таблиці будували «криву виснаження (стомлюваності)», що відображає стійкість уваги та працездатність у динаміці.

Окрім того, за допомогою тесту обчислювали:

- ефективність роботи (EP);
- ступінь включення в роботу (BP);
- психічну стійкість (ПС).

Ефективність роботи (EP) дорівнює сумарному часу роботи з таблицями, поділеному на їх кількість, і обчислювалась за формулою:

$$EP = (T_1 + T_2 + T_3 + T_4 + T_5) / 5, \text{ де } T - \text{ час роботи з певною таблицею.}$$

Оцінка EP (у секундах) проводиться з урахуванням віку випробуваного.

<i>Вік</i>	<i>5 балів</i>	<i>4 бали</i>	<i>3 бали</i>	<i>2 бали</i>	<i>1 бал</i>
<i>10 років</i>	40 і менше	41–50	51–60	61–70	71 і більше
<i>11 років</i>	35 і менше	36–45	46–55	56–65	66 і більше
<i>3 12 років</i>	30 і менше	31–35	36–45	46–55	56 і більше

Ступінь включення в роботу обчислювали за формулою $BP = T_1 / EP$.

Показником належного включення в роботу вважався результат, нижчий 1,0. Відповідно, чим вищий за 1,0 даний показник, тим більше випробуваному потрібна підготовка до основної роботи.

Психічну стійкість (ПС) визначали за формулою $ПС = T_4 / EP$.

Показник результату, нижчий 1,0, свідчив про хорошу психічну витривалість; відповідно, чим вищим був цей індекс, тим гіршою вважалася психічна стійкість випробуваного до виконання завдань.

Оцінка за шкалою депресії Бека (BDI). Для вивчення рівня депресії була використана методика оцінки за BDI [104], представлена у вигляді опитувальника для самостійного проходження пацієнтом.

Даний опитувальник включає 21 категорію характеристик емоційного стану, кожна з яких містить певне число тверджень, які відповідають різним проявам депресії. Кожне з цих тверджень оцінюється певною кількістю балів – від 0 до 3 (залежно від ступеня тяжкості прояву). Пацієнта просять прочитати їх і вибрати лише один варіант, що відображає його стан за останні 2 тижні, включаючи день огляду. Після завершення проходження опитувальника пацієнтом отримують загальний результат шляхом складання усіх балів. Різні категоріальні характеристики відповідають 69 різним проявам депресії. Так, категоріальні характеристики 1-13 призначені для встановлення когнітивно-афективних проявів, категорії 14-21 – для соматичних. Використання цієї методики дає змогу не тільки встановити факт присутності депресивного розладу та визначити ступінь його тяжкості, а й більш детально вивчити та розкрити цей розлад. Інтерпретацію результатів за BDI здійснювали за шкалою:

- від 0 до 9 балів – відсутність депресії;
- від 10 до 15 балів – депресія легкого ступеня;
- від 16 до 19 балів – депресія помірною ступеня;
- від 20 до 29 балів – виражена депресія;
- від 30 до 63 балів – тяжкий ступінь депресії.

Оцінка тривожності за опитувальником Спілбергера – Ханіна (STAI). Для вивчення та характеристики тривожності у пацієнтів була використана дана шкала, яка була розроблена С. D. Spielberger та співавторами [105]. За допомогою цієї шкали пацієнту пропонували самостійно заповнити опитувальник, який поділений на два блоки: блок ситуативної (реактивної) тривожності (СТ) і блок особистісної тривожності (ОТ), кожен з яких містить 20 тверджень (загалом 40 тверджень). Праворуч від тверджень наведено варіанти відповідей, що показують ставлення пацієнта до нього – від «Ні, це

не так» до «Абсолютно правильно». Кожному з варіантів відповідає певна кількість балів – від 1 до 4.

Рівень ситуативної та особистісної тривожності обчислювали за формулами:

- СТ = прями питання (бали) – зворотні питання (бали) + 50 (балів);
- ОТ = прями питання (бали) – зворотні питання (бали) + 35 (балів).

Інтерпретація результатів здійснювали за шкалою:

- до 30 балів – низький рівень тривожності;
- від 30 до 45 балів – помірний рівень тривожності;
- більш ніж 45 балів – високий рівень тривожності.

Бланки та форми всіх психодіагностичних шкал наведені в додатку В.

Оцінка якості життя (ЯЖ). З метою оцінки загального стану здоров'я самим пацієнтом після перенесеного захворювання було запропоновано проходження опитувальника SF-36. Опитувальник містить 8 положень, які зазвичай використовуються при оцінці стану здоров'я: рольове фізичне функціонування (РФ), фізичний біль (ФБ), загальний стан здоров'я (ЗЗ), життєва активність (ЖА), фізичне функціонування (ФФ), соціальне функціонування (СФ), рольове емоційне функціонування (РЕ) і психічне здоров'я (ПЗ). Результати виражені в рамках двох метаоцінок: індекс фізичного здоров'я (ІФЗ) та індекс психічного здоров'я (ІПЗ).

Пацієнта просили відповісти на кожний пункт опитувальника, спираючись на відчуття протягом останніх 4 тижнів.

Результати опитувальника SF-36 вказують на те, що показник 0 % у певному домені означає найгіршу можливу ЯЖ, а 100 % вказує на повну ЯЖ (найкращий результат). Приблизний час проведення тесту 6–36 хвилин [106].

Лабораторне дослідження передбачало визначення рівня легких ланцюгів фосфорильованого нейрофіламенту як одного з маркерів нейродегенеративних процесів шляхом імуноферментного аналізу (ELISA).

В нашому дослідженні використовувався набір ELISA Kit MBS167945 – імуноферментний аналіз для точного кількісного виявлення нейрофіламентів у сироватці крові чи лікворі.

Референтні норми рівня легких ланцюгів фосфорильованого нейрофіламенту визначались залежно від віку пацієнтів:

Референтні норми	
Років	Норма
5–17	до 7 нг/мл
18–50	до 10 нг/мл
51–60	до 15 нг/мл
61–70	до 20 нг/мл
> 70	до 35 нг/мл

Для більш детального аналізу пацієнтів основної групи було додатково стратифіковано на дві підгрупи залежно від рівня нейрофіламенту легкого ланцюга (NfL) у сироватці крові:

- підгрупа NfL-N з концентрацією нейрофіламенту, яка не перевищувала показники фізіологічної норми;
- підгрупа NfL-P з концентрацією нейрофіламенту, вищою за показники фізіологічної норми.

2.4. Статистичні методи дослідження

При обробці отриманих у дослідженні даних використовували методи описової та аналітичної біостатистики, а також багатовимірного статистичного аналізу (логістичний регресійний аналіз, ROC-аналіз).

Для перевірки нормальності розподілу кількісних показників застосовували тест Шапіро – Вілка (при $n < 60$) та тест Колмогорова – Смірнова з поправкою Лілієфорса (при $n > 60$), а рівність дисперсій оцінювали за допомогою критерію Фішера.

Оскільки розподіл більшості даних відрізнявся від нормального, неперервні змінні представлені як медіана (Me) з показниками першого та третього квантилей [25; 75]. Категорійні дані подано як абсолютна кількість випадків (n) та відсоткове співвідношення в межах досліджуваної групи (%). Відсоток наводився з 95 % довірчим інтервалом (ДІ) [107–110].

Порівняння між трьома групами здійснювали за допомогою критерію Краскела – Уолліса, а у разі виявлення статистично значущих відмінностей проводили попарні апостеріорні порівняння. Для визначення статистичної значущості відмінностей між незалежними групами використовували U-критерій Манна – Уїтні для кількісних змінних, а також χ^2 тест Пірсона (зокрема, з поправкою Йейтса) або точний тест Фішера – для номінальних змінних. Встановлення статистичної значущості відмінностей між залежними групами для кількісних даних проводили за допомогою T-критерію Вілкоксона, а для номінальних даних – критерію Мак-Немара (з поправкою Едвардса для покращення точності на вибірках з рідкісними подіями) [111].

Для перевірки наявності взаємозв'язку між ознаками застосовували кореляційний аналіз з обчисленням коефіцієнта Спірмена (r_s). Коефіцієнт $|r_s| \leq 0,29$ свідчив про слабкий зв'язок, $0,69 \geq |r_s| \geq 0,3$ – середній зв'язок, $|r_s| \geq 0,7$ – сильний зв'язок. У разі отримання позитивного результату зв'язок оцінювали як прямий (зростання одного показника пов'язано зі збільшенням іншого), а в разі негативного результату – як зворотний. Для оцінки зв'язку між номінальними ознаками розраховували коефіцієнт асоціації (ϕ) [112].

Для визначення дискримінаційної здатності показників використовувався ROC-аналіз (Receiver Operating Characteristic curve analysis). Він включав побудову та аналіз кривих операційних характеристик, розрахунок площі під ROC-кривою (AUC – Area Under the Curve) з її 95 % ДІ. Визначали показники чутливості (Se) та специфічності (Sp) [113].

Оцінка діагностичної (прогностичної) здатності результату проводилась на основі показника AUC за наступною градацією: 1,0–0,9 –

відмінна, 0,8–0,9 – висока, 0,7–0,8 – добра, 0,6–0,7 – середня, 0,5–0,6 – погана, менш ніж 0,5 – відсутня [114].

Для кількісної оцінки впливу факторів на ймовірність виникнення події та для розробки прогностичної моделі застосовувався логістичний регресійний аналіз. Ознаки, за якими статистично вірогідно відрізнялись досліджувані групи і одночасно мали кореляційні зв'язки з результатом, включалися до простого логістичного регресійного аналізу. Показники, що продемонстрували значущість в одновимірному аналізі, були покроково включені до багатофакторної логістичної моделі [115, 116].

Отримана в результаті множинного логістичного аналізу модель представлена у вигляді формули:

$$p = \frac{\exp(\beta_y + \beta_1 * X_1 + \beta_2 * X_2 + \dots + \beta_n * X_n)}{(1 + \exp(\beta_y + \beta_1 * X_1 + \beta_2 * X_2 + \dots + \beta_n * X_n))}, \quad (1),$$

де: p – передбачувана вірогідність події (у діапазоні від «0» до «1»);

β_y – вагове значення вільного члена;

$\beta_2, \beta_3 \dots \beta_n$ – вагове значення предикторних змінних у рівнянні;

$x_1, x_2 \dots x_n$ – бінарні показники змінних, що увійшли до рівняння.

У множинному регресійному рівнянні оцінювали наявність мультиколінеарності та викидів для всіх змінних, при цьому кількість спостережень на кожен предиктор була більшою за 10. Для перевірки статистичної значущості регресійних коефіцієнтів у логістичному аналізі використовувалася статистика Вальда.

Вплив кожного предиктора, що входив у множинну логістичну модель на ймовірність події оцінювали через відношення шансів (ВШ), представлене з 95 % ДІ. Якщо ВШ перебувало в межах від 0 до 1, це вказувало на зниження ризику виникнення небажаної події. ВШ, що дорівнювало 1, свідчило, що прогнозований результат може виникати з однаковою ймовірністю в обох досліджуваних групах. При значенні ВШ більше за 1 ймовірність виникнення події в групі порівняння зростала зі збільшенням цього показника.

Перевірка узгодженості результатів моделі з вихідними даними проводилась за допомогою показника Хосмера – Лемешова, а також за критерієм χ^2 з використанням методу максимальної правдоподібності [116, 117].

Оцінку прогностичної здатності побудованої моделі виконували за допомогою ROC-аналізу з визначення площі під ROC-кривою з 95 % ДІ, а також за допомогою коефіцієнта зв'язку Д-Зомера (Somers' D).

Усі статистичні тести були двосторонніми, а результати вважалися значущими при $p < 0,05$.

Дані оброблялися за допомогою пакета STATISTICA (StatSoft Inc., ver.6.1, serial number AGAR909E415822FA). Візуалізацію отриманих даних проводили засобами Microsoft Office, пакетів MedCalc та STATISTICA. ROC-аналіз та побудову ROC-кривих здійснювали у програмному пакеті MedCalc (www.medcalc.org, trial version 20.009).

Висновки до розділу 2

COVID-19 (коронавірусна хвороба 2019 року) – гостре респіраторне вірусне захворювання, що викликається коронавірусом SARS-CoV-2. Крім ураження дихальної системи, COVID-19 має системний характер та асоціюється з численними неврологічними, серцево-судинними та метаболічними порушеннями.

У рамках проведеного дослідження було обстежено 100 учасників, серед яких переважали чоловіки – 60 осіб (60 %), що узгоджується з даними літератури щодо дещо більшої частоти тяжчого перебігу захворювання у чоловіків. Середній вік обстежених становив 47 років (межі міжквартильного діапазону — 37; 56 років), що відповідає працездатному віку, в якому когнітивні та психоемоційні порушення можуть мати особливо значущі соціальні наслідки.

Медіанний вік пацієнтів основної групи (тих, хто переніс COVID-19) становив 49 років (37; 56 років), у той час як медіанний вік пацієнтів

контрольної групи (які не хворіли на COVID-19) був дещо меншим – 42 роки (37; 53 роки), що дозволяє провести коректне порівняння між групами з точки зору вікової однорідності.

Найчастішими супутніми захворюваннями серед усіх обстежених були хвороби ендокринної системи (передусім цукровий діабет та тиреоїдна дисфункція), далі за частотою – патологія серцево-судинної системи (артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця), а також захворювання органа зору (зокрема, міопія та вікова макулодистрофія).

У структурі клінічної симптоматики, пов'язаної з COVID-19, найбільш поширеними проявами були гарячка, генералізована втомлюваність, головний біль, загальна м'язова слабкість та запаморочення. Ці симптоми мають тенденцію до збереження в постгострому періоді у значної частки пацієнтів і можуть супроводжуватись розвитком когнітивних порушень, тривоги та депресії.

Для поглибленого аналізу неврологічного стану пацієнтів, основна група була додатково розділена на дві підгрупи (NfL-N та NfL-P) залежно від рівня нейрофіламенту легкого ланцюга (NfL), який вважається чутливим біомаркером аксонального ушкодження. Оцінка клінічних ознак під час гострої фази захворювання не виявила статистично значущої різниці між підгрупами за жодним із проаналізованих симптомів ($p > 0,05$ для всіх показників), що свідчить про можливу субклінічну природу неврологічних змін або про недостатню чутливість стандартної клінічної оцінки для виявлення ранніх ознак аксонального ураження.

РОЗДІЛ 3

АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ НЕЙРОПСИХОЛОГІЧНОГО ОБСТЕЖЕННЯ ХВОРИХ (ОЦІНКА ПСИХОЕМОЦІЙНОГО СТАТУСУ ТА КОГНІТИВНИХ ФУНКЦІЙ)

COVID-19 – гостре респіраторне вірусне захворювання, що викликається коронавірусом SARS-CoV-2. Крім ураження дихальної системи, COVID-19 має системний характер та асоціюється з численними неврологічними, серцево-судинними та метаболічними порушеннями. Одним з основних проявів перенесеної інфекції COVID-19 є відхилення в області емоційно-вольової сфери, частим варіантом яких вважається розвиток когнітивних розладів.

3.1. Оцінка когнітивних функцій у хворих, що перенесли COVID-19

Для об'єктивної оцінки стану когнітивних функцій використовувалася Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій (Montreal Cognitive Assessment – MoCA), яка є стандартизованим скринінговим тестом, рекомендованим для виявлення легких когнітивних порушень та ранніх ознак деменції..

Оцінка когнітивних функцій проводилась на початку дослідження та через 6 місяців після перенесеного захворювання з попереднім ретельним інструктажем пацієнтів щодо правил виконання завдань тесту.

За результатами нейропсихологічного тестування, проведеного з використанням Монреальської шкали оцінки когнітивних функцій (MoCA), встановлено, що на момент включення в дослідження учасники основної групи (пацієнти, які перенесли COVID-19) мали статистично значуще зниження когнітивних показників порівняно з контрольною групою (особи, які не хворіли на COVID-19). Середнє значення балів за шкалою MoCA у пацієнтів основної групи було істотно нижчим ($p < 0,001$), що свідчить про наявність когнітивного дефіциту різного ступеня вираженості у частини цих пацієнтів.

Крім того, аналіз частоти виявлення когнітивних розладів показав достовірно більшу частку пацієнтів з ознаками когнітивного зниження серед представників основної групи порівняно з контрольною ($p < 0,001$), що вказує на можливий нейропатологічний вплив SARS-CoV-2 на центральну нервову систему та актуалізує необхідність ранньої діагностики таких змін.

Важливо відзначити, що виявлена статистично значуща різниця за шкалою МоСА між основною та контрольною групами зберігалася й при повторному нейропсихологічному обстеженні через шість місяців після першої оцінки. Подібна динаміка вказує на ймовірну персистенцію нейрозапального процесу або поствірусне аксональне ураження, що потребує подальшого дослідження механізмів та розробки методів реабілітації.

Результати, наведені у таблицях 3.1 та 3.2, демонструють кількісні та якісні відмінності в когнітивному функціонуванні між досліджуваними групами на етапі включення та через півроку після початкової оцінки.

Таблиця 3.1

Оцінка рівня когнітивних порушень за шкалою МоСА у групах на початку дослідження

Показник	Основна група (n = 69)	Контрольна група (n = 31)	p
МоСА	24 (21; 26)	27 (26; 28)	< 0,001*
<i>Розподіл за рівнем когнітивних розладів:</i>			
Відсутні (26 балів і вище)	21 (30)	30 (97)	< 0,001#
Легке когнітивне зниження (22–25 балів)	29 (42)	1 (3)	
Помірне когнітивне зниження (19–21 бал)	10 (15)	0 (0)	
Деменція (до 19 балів)	9 (13)	0 (0)	

Примітка: дані наведено у вигляді Me (25; 75) та n (%). Розбіжності між групами за показником: * – Манна – Уїтні, # – χ^2 Пірсона.

**Оцінка рівня когнітивних порушень за шкалою МоСА у групах через
6 місяців дослідження**

Показник	Основна група (n = 69)	Контрольна група (n = 31)	p
<i>МоСА</i>	24 (21; 26)	28 (27; 28)	< 0,001*
<i>Розподіл за рівнем когнітивних розладів:</i>			
<i>Відсутні (26 балів і вище)</i>	18 (26)	30 (97)	<i>< 0,001[#]</i>
<i>Легке когнітивне зниження (22–25 балів)</i>	31 (45)	1 (3)	
<i>Помірне когнітивне зниження (19–21 бал)</i>	13 (19)	0 (0)	
<i>Деменція (до 19 балів)</i>	7 (10)	0 (0)	

*Примітка: дані наведено у вигляді Me (25; 75) та n (%). Розбіжності між групами за показником: * – Манна – Уїтні, [#] – χ^2 Пірсона.*

При аналізі розподілу пацієнтів за ступенем когнітивного зниження відповідно до результатів оцінювання за шкалою МоСА було виявлено суттєві відмінності між основною та контрольною групами на обох етапах дослідження.

Так, серед учасників основної групи, які перенесли COVID-19, найбільшу частку як під час першого, так і під час другого обстеження становили пацієнти з легким когнітивним зниженням – 42 % (95 % довірчий інтервал (ДІ): 31–54 %) на початковому етапі та 45 % (95 % ДІ: 34–57 %) через шість місяців, що свідчить про певну стабільність когнітивного дефіциту, який не має тенденції до швидкого самостійного відновлення.

У свою чергу, частка пацієнтів із помірним та значним ступенем когнітивного зниження також залишалась істотною: на першому етапі вона становила відповідно 28 % (95 % ДІ: 18–39 %) та 29 % (95 % ДІ: 20–41 %), тоді як при повторному обстеженні спостерігалось незначне зменшення кількості

випадків з помірними когнітивними розладами, однак суттєвих змін у загальній структурі не відбулося.

На відміну від основної групи, у контрольній групі, яка складалася з осіб без перенесеного COVID-19, як на першому, так і на другому етапах дослідження домінували пацієнти без жодних когнітивних порушень. Зокрема, 97 % учасників цієї групи (95 % ДІ: 84–99 %) мали показники, які відповідали нормальному рівню когнітивного функціонування згідно з критеріями шкали МоСА, і ця пропорція залишалась незмінною при повторному обстеженні через пів року.

Отримані результати свідчать про те, що перенесений COVID-19 може асоціюватися із формуванням як легких, так і виражених когнітивних порушень, які можуть зберігатися впродовж тривалого часу, тоді як у осіб, які не хворіли на COVID-19, подібні зміни виявляються вкрай рідко, що підтверджує гіпотезу про постковідний нейропсихологічний синдром.

Порівняння змін показника рівня когнітивних порушень виявило достовірну різницю між групами під час обох етапів дослідження (рис. 3.1).

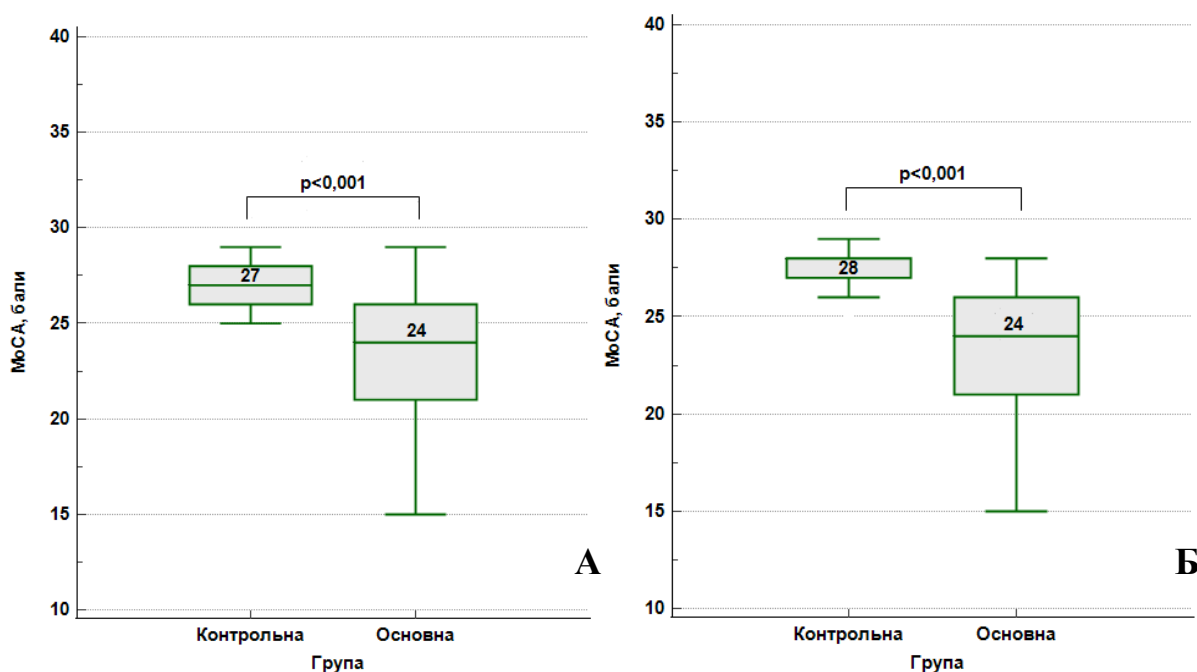


Рис. 3.1. Порівняння показника рівня когнітивних порушень за шкалою МоСА в процесі лікування (А) та через 6 місяців (Б)

(*p* – розбіжності між групами за показником Манна – Уїтні)

При зіставленні результатів оцінки когнітивного функціонування за допомогою шкали МоСА в основній групі пацієнтів, які перенесли COVID-19, на момент включення в дослідження та через 6 місяців після первинного обстеження, статистично достовірної різниці виявлено не було ($p = 0,054$ за критерієм Вілкоксона). У той же час порівняння аналогічних показників у контрольній групі пацієнтів, які не хворіли на COVID-19, виявило статистично значущу різницю між результатами первинного та повторного обстеження ($p = 0,018$ за критерієм Вілкоксона), що може вказувати на позитивну динаміку когнітивного стану учасників цієї групи.

Крім того, зафіксовано, що частка пацієнтів із когнітивними порушеннями як на момент початку дослідження, так і через 6 місяців залишалася суттєво більшою в основній групі порівняно з контрольною. Ця відмінність чітко простежується при аналізі графічних матеріалів, наведених на рисунках 3.2 та 3.3, які демонструють переважання легких, помірних і тяжких когнітивних порушень серед пацієнтів після перенесеного COVID-19, тоді як у контрольній групі домінували пацієнти з інтактним когнітивним профілем.

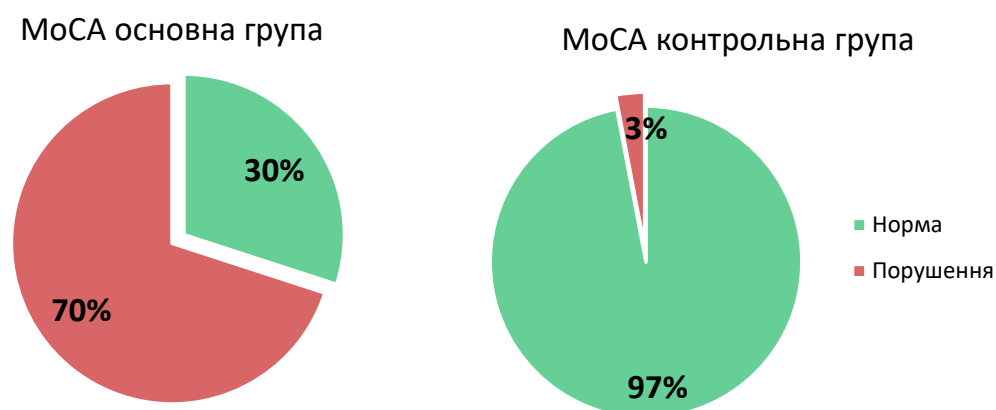


Рис. 3.2. Порівняння груп за часткою пацієнтів, що мають порушення інтелекту за шкалою МоСА під час лікування

Примітка: $p < 0,001$ для розбіжностей між групами.

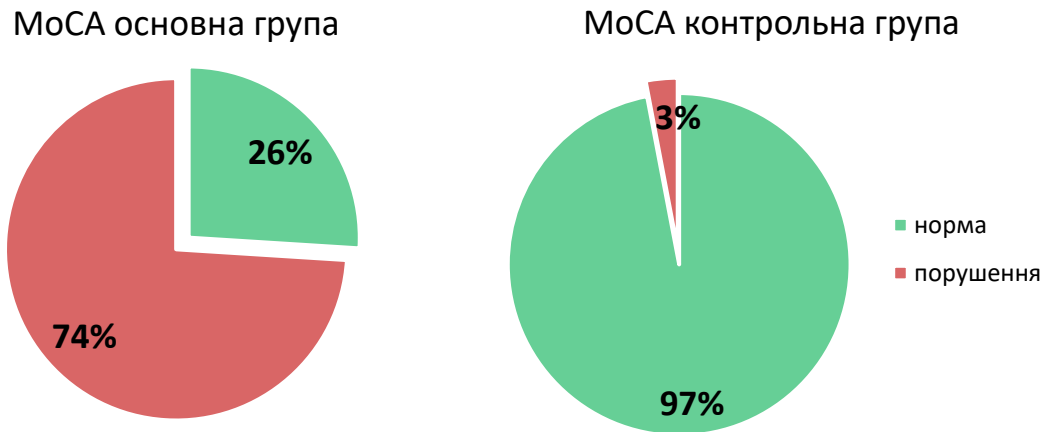


Рис. 3.3. Порівняння груп за часткою пацієнтів, що мають нижчий за норму бал за шкалою МоСА через 6 місяців

Примітка: $p < 0,001$ для розбіжностей між групами.

Дослідження функціонального стану пам'яті у пацієнтів обох груп здійснювалося із застосуванням методики запам'ятовування 10 слів, відомої як тест Лурії, яка є валідованим та широко визнаним інструментом для оцінки короткотривалої вербальної пам'яті.

В процесі первинного обстеження пацієнти основної групи ($n = 69$), які перенесли COVID-19, продемонстрували вірогідно нижчі результати тесту порівняно з пацієнтами контрольної групи ($n = 31$). Медіанне значення кількості слів, правильно відтворених після першого пред'явлення, становило 4 (3; 6) у основній групі проти 9 (8; 9) у контрольній групі, що є статистично значущим ($p < 0,001$) і свідчить про наявність суттєвих порушень вербальної пам'яті у пацієнтів, які перенесли коронавірусну інфекцію.

Аналогічна ситуація була зафіксована під час повторної оцінки стану пам'яті через 6 місяців після первинного обстеження. Результати не виявили суттєвого покращення у когорті пацієнтів основної групи: середня кількість відтворених слів залишалась практично на тому ж рівні — 4 (3; 5), тоді як у контрольній групі зберігались високі результати – 9 (8; 9) слів, що також було статистично достовірним ($p < 0,001$). Вказані дані наведені на рис. 3.4.

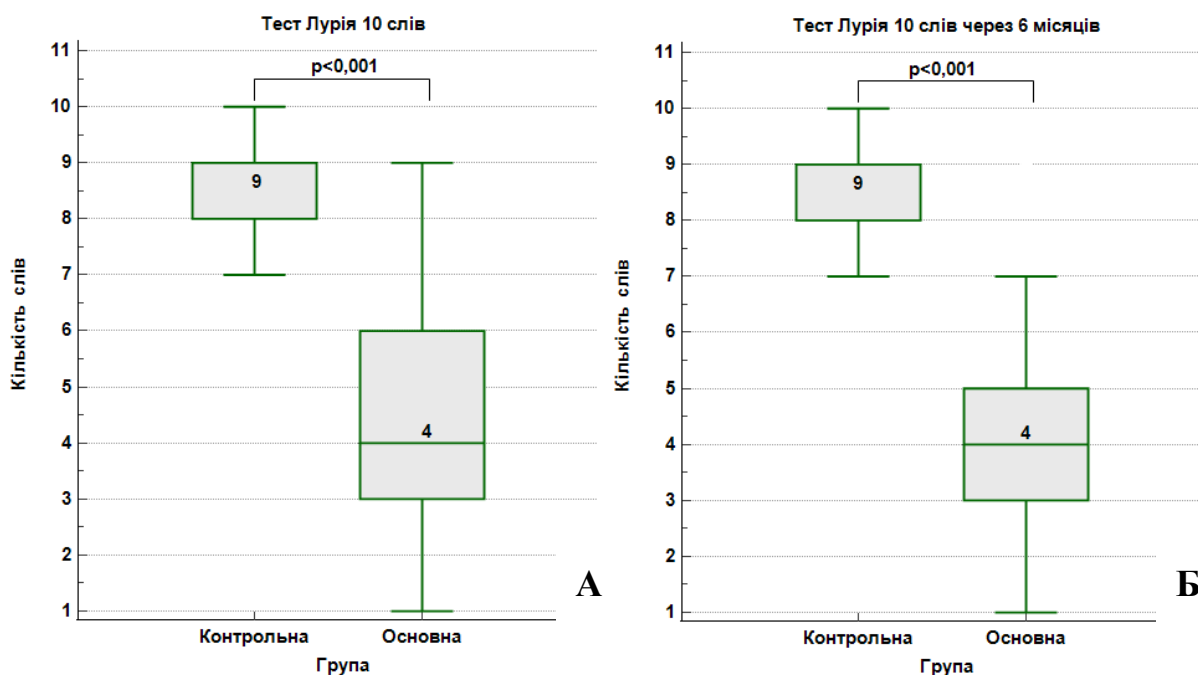


Рис. 3.4. Порівняння результатів тесту Лурії в процесі лікування (А) та через 6 місяців (Б)

(p – розбіжності між групами за показником Манна – Уїтні)

Порівняння результатів тесту Лурії між первинною та повторною оцінками всередині кожної групи не виявило статистично значущої динаміки ні в основній ($p = 0,31$ за критерієм Вілкоксона), ні в контрольній групі ($p = 0,40$ за критерієм Вілкоксона).

Отримані результати підтверджують наявність персистуючих когнітивних порушень, зокрема у сфері короткотривалої вербальної пам'яті, у значної частини пацієнтів після перенесеного COVID-19.

Аналіз частоти виявлення порушень процесів запам'ятовування за результатами тесту Лурії дозволив виявити суттєву відмінність між основною та контрольною групами. Частка пацієнтів основної групи, які мали будь-які відхилення від норми за даним тестом, під час первинного обстеження становила 78 % (95 % довірчий інтервал 67–86 %). При повторному оцінюванні через 6 місяців після початкового обстеження спостерігалось ще більше зростання частки пацієнтів із патологічними результатами – до 90 % (95 % ДІ 81–95 %), що може вказувати на тенденцію до збереження або навіть

посилення когнітивних порушень упродовж часу після перенесеного захворювання.

Водночас у пацієнтів контрольної групи – осіб, які не мали в анамнезі COVID-19 – під час обох етапів обстеження не було виявлено жодного випадку порушення функції запам'ятовування за тестом Лурії. Усі обстежені учасники контрольної групи (100 %, 95 % ДІ 89–100 %) змогли правильно відтворити 7 або більше слів зі списку, що відповідає нормальним показникам для їх вікової категорії (рис. 3.5 і рис. 3.6).

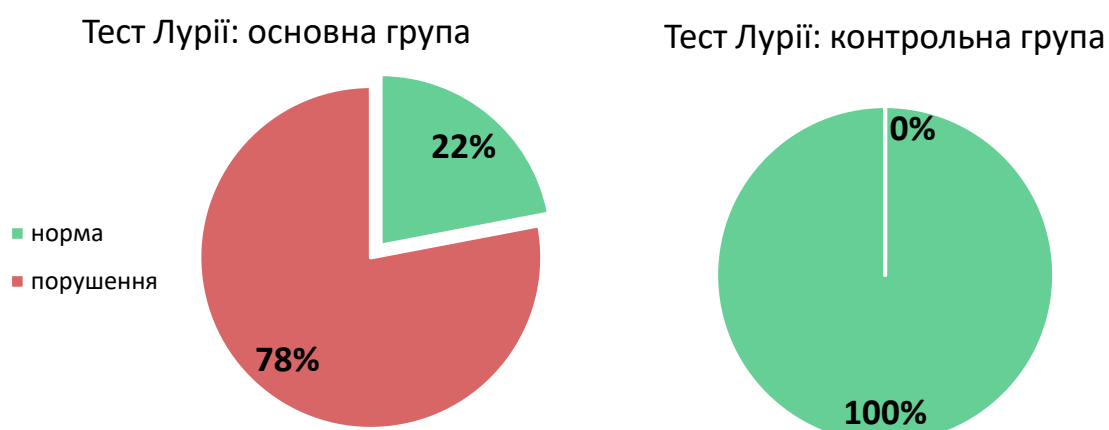


Рис. 3.5. Порівняння груп за часткою пацієнтів, що мають порушення за тестом Лурії під час лікування

($p < 0,001$ для розбіжностей між групами)

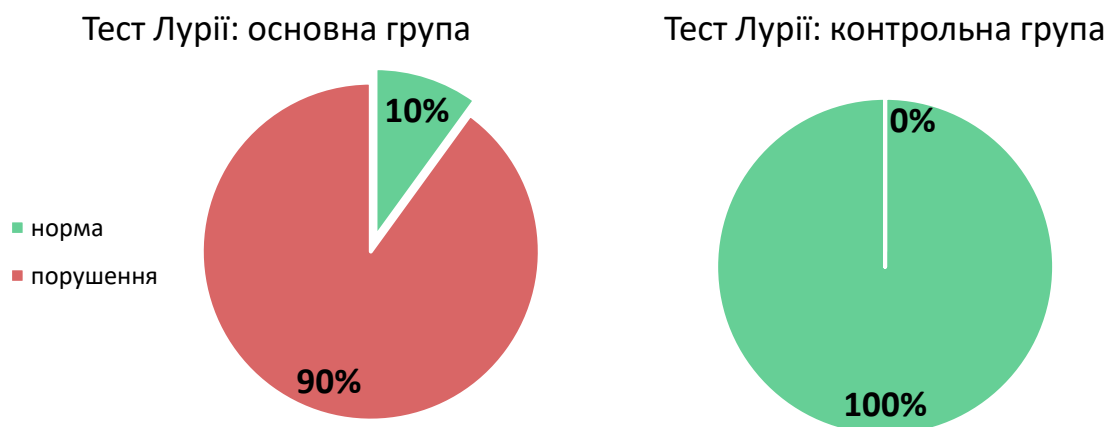


Рис. 3.6. Порівняння груп за часткою пацієнтів, що мають порушення за тестом Лурії через 6 місяців

($p < 0,001$ для розбіжностей між групами)

При вивченні здатності до переключення уваги методом виконання тесту з таблицями Шульте було встановлено наявність достовірних відмінностей між учасниками основної та контрольної груп. Зокрема, під час первинного обстеження пацієнти основної групи, які перенесли COVID-19, потребували в середньому значно більше часу на виконання завдання, що свідчить про знижену ефективність когнітивних процесів, відповідальних за концентрацію та гнучкість уваги. Так, середній час виконання завдання становив 151 секунду (інтерквартильний розмах – 118–171 секунд) у основній групі проти 119 секунд (112–134 секунд) у контрольній ($p < 0,001$).

Через 6 місяців після первинного обстеження повторна оцінка показала певне покращення у всіх учасників дослідження. У пацієнтів основної групи середній час виконання тесту зменшився до 127 секунд (107–140 секунд), тоді як у контрольній групі – до 98 секунд (87–103 секунд). Незважаючи на позитивну динаміку в обох групах, різниця між ними зберігалася статистично значущою ($p < 0,001$), що свідчить про тривалі порушення у когнітивній сфері у пацієнтів, які перенесли COVID-19 (рис. 3.7).

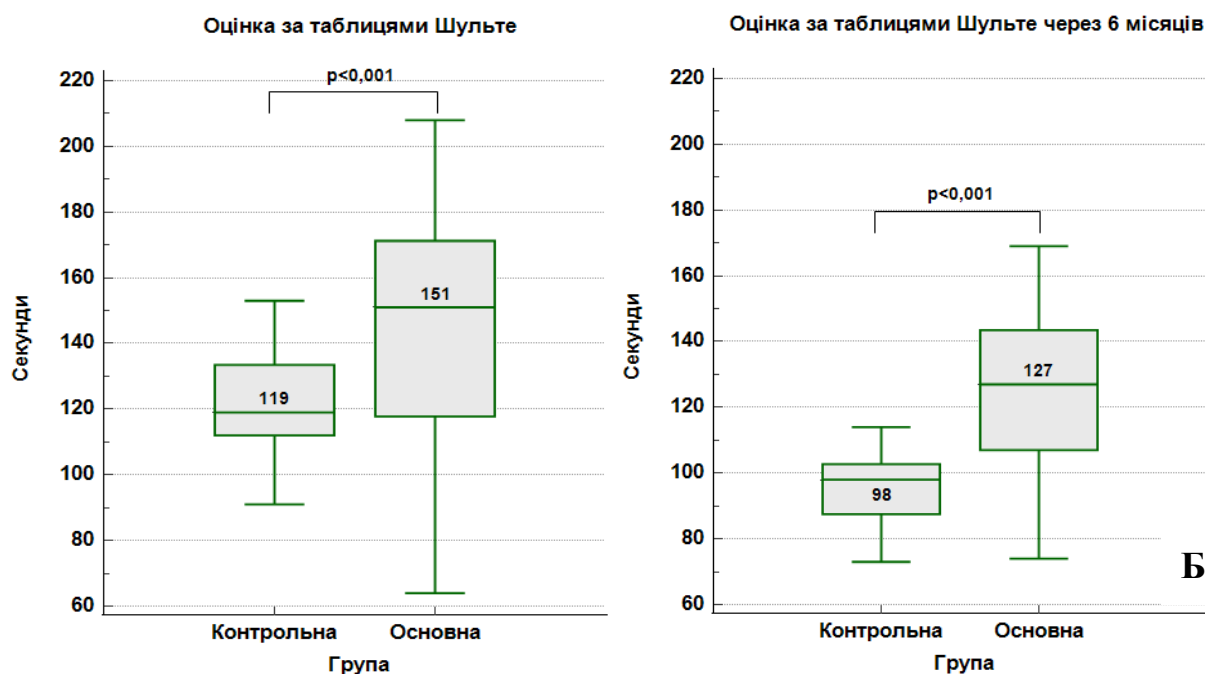


Рис. 3.7. Порівняння результатів тесту здатності до переключення уваги за таблицями Шульте під час лікування (А) та через 6 місяців (Б)

(p – розбіжності між групами за критерієм Манна – Уїтні)

Порівняння показників в межах кожної групи в динаміці (тобто між першим і другим вимірюванням) виявило статистично достовірне покращення результатів як в основній ($p < 0,001$ за критерієм Вілкоксона), так і в контрольній групі ($p < 0,001$ за тим самим критерієм). Проте, незважаючи на загальне покращення, пацієнти з основної групи в усі моменти обстеження демонстрували гірші результати виконання завдання на переключення уваги, ніж учасники контрольної групи (рис. 3.7).

3.2. Оцінка депресивних проявів у хворих, що перенесли COVID-19

Важливим аспектом даної наукової роботи стало дослідження впливу перенесеного захворювання COVID-19 на розвиток та динаміку депресивних станів у пацієнтів. З огляду на численні дані про нейропсихологічні наслідки коронавірусної інфекції, було вирішено включити оцінку рівня депресії як один із ключових параметрів дослідження. Для цього використовувався стандартизований та валідизований інструмент – опитувальник Бека (Beck Depression Inventory, BDI), що дозволяє якісно та кількісно оцінити ступінь вираженості депресивних симптомів у пацієнтів.

Обстеження проводилося у два етапи: на момент включення пацієнтів у дослідження (тобто в період відносно недавнього перенесеного COVID-19 або в контрольний період для осіб, які не хворіли), а також через шість місяців спостереження. Аналіз отриманих результатів показав, що у пацієнтів основної групи на початку дослідження рівень депресії був статистично значуще вищим порівняно з показниками контрольної групи ($p < 0,001$), що дані свідчать про ймовірний зв'язок між перенесеним COVID-19 та розвитком афективних розладів, зокрема депресивного спектру.

При подальшому аналізі розподілу пацієнтів залежно від рівня депресії було виявлено, що значна частина хворих з основної групи демонструвала клінічно значущі депресивні прояви. Зокрема, 54 % (95 % довірчий інтервал: 42–65 %) мали помірну або виражену депресію, що потребувало подальшого клінічного спостереження та потенційного психокорекційного втручання.

Натомість серед пацієнтів контрольної групи не було виявлено жодного випадку з аналогічною виразністю симптомів депресії, що додатково підкреслює специфічний вплив перенесеної інфекції на психоемоційний стан (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

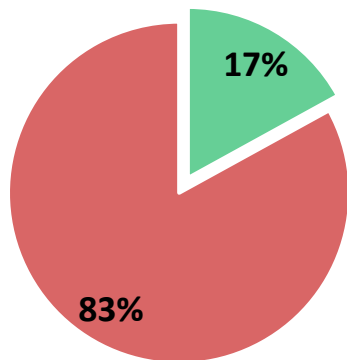
**Оцінка рівня депресії у хворих за шкалою Бека у групах
на початку дослідження**

Показник	Основна група (n = 69)	Контрольна група (n = 31)	p
Рівень депресії	16 (12; 19)	4 (2; 6)	< 0,001*
<i>Розподіл за рівнем депресії:</i>			
Депресія відсутня (0–9 балів)	12 (17)	29 (94)	< 0,001#
Легка («субклінічна») депресія (10–15 балів)	20 (29)	2 (6)	
Помірна депресія (16–19 балів)	22 (32)	0 (0)	
Середньої тяжкості (виражена) депресія (20–29 балів)	15 (22)	0 (0)	
Тяжка депресія (≥ 30 балів)	0 (0)	0(0)	

Примітка: дані наведено у вигляді Me (25; 75) та n (%). Розбіжності між групами за показником: * – Манна – Уїтні, # – χ^2 Пірсона.

Порівняння частки пацієнтів із наявністю та відсутністю депресивних проявів між основною та контрольною групами дозволило виявити статистично значущу різницю в рівні психоемоційних порушень у досліджуваних групах. На момент включення в дослідження значно більша частка пацієнтів основної групи демонструвала ознаки депресії – 83 % (95 % довірчий інтервал: 72–90 %), що свідчить про високий ступінь розповсюдженості афективних розладів у осіб, які перенесли COVID-19. Натомість у контрольній групі, що складалася з учасників, які не хворіли на COVID-19, переважна більшість – 94 % (95 % ДІ: 79–98 %) – не мали жодних ознак депресивного синдрому (рис. 3.8).

Шкала Бека: основна група



Шкала Бека: контрольна група

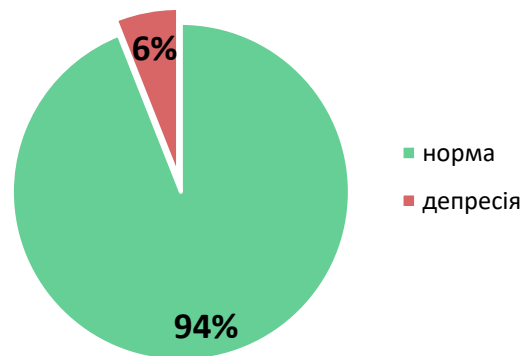


Рис. 3.8. Порівняння груп за часткою пацієнтів з ознаками депресії за шкалою Бека під час лікування

($p < 0,001$ для розбіжностей між групами)

Результати повторного обстеження через 6 місяців після першого візиту продемонстрували збереження негативної динаміки в основній групі: депресивні розлади залишались на високому рівні, охоплюючи ту ж частку пацієнтів – 83 %. Водночас у контрольній групі частка осіб з депресією залишалася незначною та складала лише 6 %, що ще раз підтверджує стабільну психоемоційну ситуацію серед осіб, які не перенесли COVID-19.

Детальний аналіз розподілу пацієнтів за рівнем депресії дозволив встановити, що в основній групі переважали особи з помірним, вираженим та тяжким ступенем депресії – таких було 61 % (95 % ДІ: 49–72 %), що вказує на глибину психоемоційних порушень у постковідній когорті. У контрольній групі подібні стани не фіксувалися: виявлено лише незначну частку пацієнтів із легкою формою депресії – 7 % (95 % ДІ: 2–21 %), тоді як інші не мали патологічних змін за опитувальником Бека (табл. 3.4).

Отримані результати чітко демонструють, що інфекція COVID-19 може бути пов'язана з розвитком або поглибленням депресивних розладів, які зберігаються навіть у віддалений період після перенесеного захворювання. Це підкреслює потребу в довготривалому психологічному супроводі таких

пацієнтів і інтеграції психоемоційної оцінки до алгоритмів постковідної медичної допомоги.

Таблиця 3.4

Оцінка рівня депресії за шкалою Бека через 6 місяців дослідження

Показник	Основна група (n = 69)	Контрольна група (n = 31)	p
Рівень депресії	17 (12; 20)	3 (2; 6)	< 0,001*
<i>Розподіл за рівнем депресії</i>			
Депресія відсутня (0–9 балів)	7 (10)	29 (94)	< 0,001#
Легка («субклінічна») депресія (10–15 балів)	20 (29)	2 (6)	
Помірна депресія (16–19 балів)	17 (25)	0 (0)	
Середньої тяжкості (виражена) депресія (20–29 балів)	24 (35)	0 (0)	
Тяжка депресія (≥ 30 балів)	1 (1)	0 (0)	

Примітка: дані наведено у вигляді Me (25; 75) та n (%). Розбіжності між групами за показником: * – Манна – Уїтні, # – χ^2 Пірсона.

Підтвердженням вищевикладеного є діаграми порівняння розподілу хворих з наявністю чи відсутністю ознак депресії в основній та контрольній групах, які мають практично протилежний вигляд (рис. 3.9).



Рис. 3.9. Порівняння груп за часткою пацієнтів з ознаками депресії за шкалою Бека через 6 місяців

($p < 0,001$ для розбіжностей між групами)

При цьому в обох точках дослідження спостерігалася достовірна різниця між хворими обох груп за абсолютним показником рівня депресії за шкалою Бека ($p < 0,001$) (рис. 3.10).

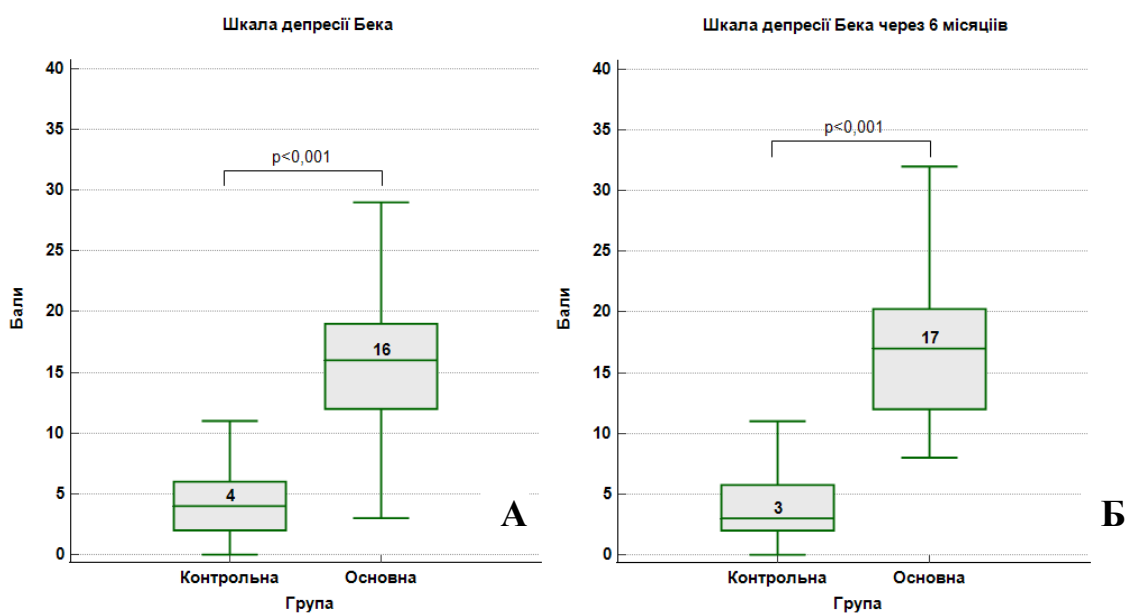


Рис. 3.10. Порівняння показників рівня депресії в групах дослідження за шкалою Бека під час лікування (А) та через 6 місяців (Б)

(p – розбіжності між групами за критерієм Манна – Уїтні)

При порівнянні рівня депресії в основній групі в динаміці було виявлено статистично достовірне підвищення показників через 6 місяців спостереження порівняно з моментом включення до дослідження ($p < 0,001$ за критерієм Вілкоксона). Такий результат свідчить про поглиблення депресивної симптоматики з часом, навіть після завершення гострої фази захворювання на COVID-19. У контрольній групі аналогічне порівняння показників у часовій динаміці не виявило достовірних змін ($p = 0,31$ за критерієм Вілкоксона), що підтверджує стабільність психоемоційного стану в учасників, які не хворіли на COVID-19.

3.3. Оцінка тривожності у хворих, що перенесли COVID-19

З метою комплексної оцінки психоемоційного стану досліджуваних було проведено скринінгову діагностику тривожності за допомогою шкали

Спілбергера – Ханіна, яка дає змогу окремо оцінити рівень ситуативної (реактивної) та особистісної тривожності. Усім учасникам дослідження були надані детальні інструкції щодо заповнення опитувальника відповідно до опису, викладеного в розділі 2. Результати інтерпретувались за загальноприйнятою градацією: показник до 30 балів відповідав низькому рівню тривожності, 30-45 балів – помірному, понад 45 балів – високому рівню.

Аналіз отриманих даних на початку дослідження продемонстрував, що рівень ситуативної тривожності в основній групі був майже вдвічі вищим порівняно з контрольною. Це свідчить про наявність вираженого емоційного напруження в пацієнтів, які перенесли COVID-19. При розподілі учасників за рівнем ситуативної тривожності встановлено, що в основній групі переважали особи з помірною та високою тривожністю – 90 % (95 % довірчий інтервал: 81–95 %), що вказує на значне психоемоційне навантаження внаслідок перенесеної інфекції. У той же час у контрольній групі всі учасники (100 %, 95 % ДІ: 89–100 %) мали показники, що відповідали низькому рівню тривожності, що ще раз підтверджує благополучний психоемоційний фон серед осіб, які не перенесли COVID-19.

У пацієнтів основної групи рівень особистісної тривожності, визначений за шкалою Спілбергера – Ханіна, становив у середньому 43 (35; 51) бали, що було статистично достовірно вище порівняно з відповідним показником у контрольній групі – 25 (23; 26) балів ($p < 0,001$). Така різниця вказує на підвищений рівень стійкої емоційної напруги у пацієнтів, які перенесли COVID-19, що може бути наслідком тривалого психотравмуючого впливу захворювання, соціальної ізоляції, тривоги за життя та здоров'я, а також можливих нейропсихологічних змін, пов'язаних з інфекцією.

В структурі основної групи було виявлено, що 87 % (95 % довірчий інтервал: 77–93 %) пацієнтів мали помірний або високий рівень особистісної тривожності, що свідчить про значну психоемоційну вразливість. У контрольній групі ж особи з такими показниками були відсутні, тобто всі учасники мали рівень особистісної тривожності, що відповідає нормі. Ці дані

представлені в табл. 3.5 і підтверджують високу частоту тривожних порушень у когорті пацієнтів, що перенесли COVID-19.

Таблиця 3.5

**Оцінка рівня ситуативної та особистісної тривожності за шкалою
Спілбергера у групах на початку дослідження**

Показник	Основна група (n = 69)	Контрольна група (n = 31)	p
Ситуативна тривожність			
Середній рівень	51 (38; 57)	24 (22; 26)	< 0,001*
<i>Розподіл за виразністю рівня ситуативної тривожності:</i>			
Низький (до 30 балів)	7 (10)	31 (100)	< 0,001#
Помірний (31–44 бали)	15 (22)	0 (0)	
Високий (≥45 балів)	47 (68)	0 (0)	
Особистісна тривожність			
Середній рівень	43 (35; 51)	25 (23; 26)	< 0,001*
<i>Розподіл за виразністю рівня особистісної тривожності:</i>			
Низький (до 30 балів)	9 (13)	31 (100)	< 0,001#
Помірний (31–44 бали)	28 (41)	0 (0)	
Високий (≥45 балів)	32 (46)	0 (0)	

*Примітка: дані наведено у вигляді Me (25; 75) та n (%). Розбіжності між групами за показником: * – Манна – Уїтні, # – χ^2 Пірсона.*

Аналіз розподілу пацієнтів у досліджуваних групах залежно від приналежності до когорти з нормальним або патологічним рівнем ситуативної тривожності продемонстрував, що лише 10 % (95 % ДІ: 5–19 %) учасників основної групи могли бути класифіковані як такі, що мали нормальний рівень ситуативної тривожності. Натомість у контрольній групі всі пацієнти (100 %, 95 % ДІ: 89–100 %) потрапили до категорії норми (рис. 3.11).

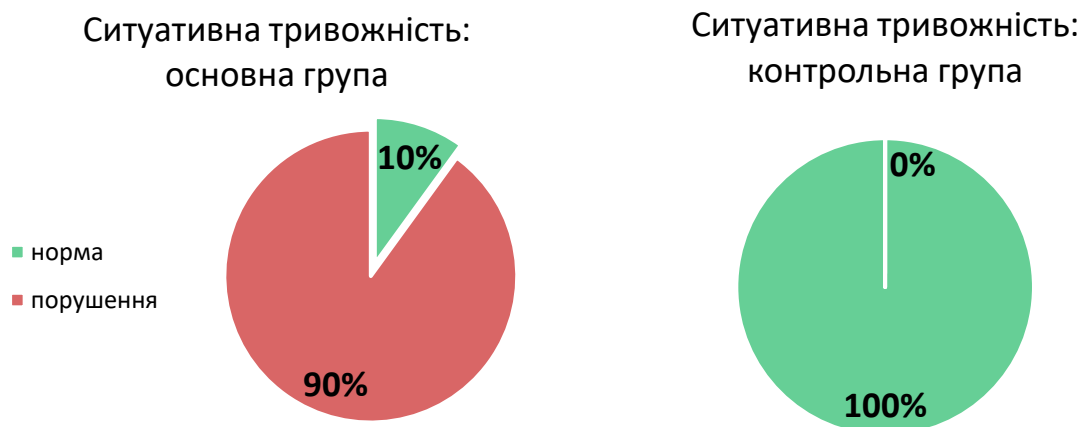


Рис. 3.11. Порівняння груп за часткою пацієнтів, які мають порушення за підшкалою ситуативної тривожності шкали Спілбергера під час лікування ($p < 0,001$ для розбіжностей між групами)

При аналогічному аналізі щодо рівня особистісної тривожності було встановлено, що лише 13 % (95 % ДІ: 7–23 %) пацієнтів основної групи мали рівень тривожності в межах норми, тоді як у контрольній групі хворі з патологічними відхиленнями були повністю відсутні (рис. 3.12).

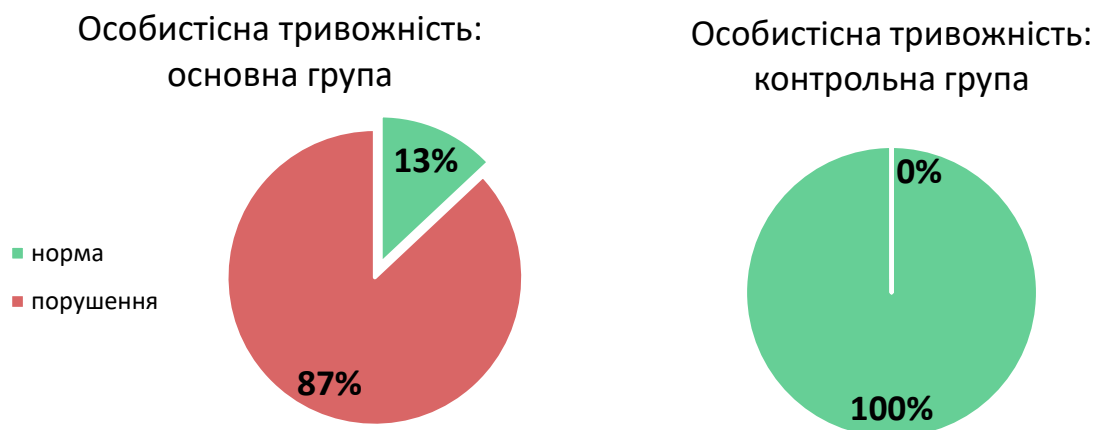


Рис. 3.12. Порівняння груп за часткою пацієнтів, що мають порушення за підшкалою особистісної тривожності шкали Спілбергера під час лікування ($p < 0,001$ для розбіжностей між групами)

При розподілі пацієнтів у групах залежно від належності до когорт з нормальним або патологічним рівнем ситуативної тривожності виявлено, що до норми може бути віднесено тільки 10 % (95 % ДІ 5–19 %) основної групи,

на відміну від контрольної, де до цієї категорії віднесено всіх пацієнтів (рис. 3.11).

При аналогічному аналізі щодо рівня особистісної тривожності встановлено, що до норми може бути віднесено тільки 13 % (95 % ДІ 7–23 %) пацієнтів основної групи, тоді як у контрольній групі хворі з патологічним рівнем ОТ були відсутні (рис. 3.12).

Через 6 місяців спостереження продовжувала зберігатися статистично вірогідна різниця ($p < 0,001$) між основною та контрольною групами за рівнем як ситуативної, так і особистісної тривожності, що свідчить про стійкий характер тривожних порушень у пацієнтів, які перенесли COVID-19. Незважаючи на завершення гострої фази захворювання та тривале відновлення, у представників основної групи не спостерігалось істотного поліпшення показників емоційного стану, що, ймовірно, пов'язано з тривалим постінфекційним синдромом або нейропсихологічними наслідками інфекції.

Аналіз структури обох груп за рівнем виразності тривожності демонструє яскраво виражену відмінність: в основній групі переважна більшість пацієнтів, а саме 99 (95 % ДІ: 92–99 %), мали помірний або високий рівень ситуативної тривожності, а 91 (95 % ДІ: 82–96 %) – помірний або високий рівень особистісної тривожності. У той же час у контрольній групі усі учасники (100 %, 95 % ДІ: 89–100 %) демонстрували низький рівень тривожності за обома шкалами, що свідчить про стабільний психоемоційний стан у пацієнтів, які не перенесли COVID-19 (табл. 3.6).

Значущим спостереженням є й те, що через 6 місяців у основній групі навіть зменшилася частка осіб із нормальним рівнем тривожності, що може вказувати на поступове накопичення або хронізацію тривожного стану, його недостатню компенсацію або неадекватність механізмів подолання стресу у цієї категорії хворих. У контрольній групі, навпаки, частка осіб з низьким рівнем тривожності залишилася незмінною протягом усього періоду дослідження, що вказує на відсутність зовнішніх чи внутрішніх факторів, які б значно впливали на їх психоемоційний стан (рис. 3.13, рис. 3.14).

**Оцінка рівня ситуативної та особистісної тривожності за шкалою
Спілбергера у групах через 6 місяців дослідження**

Показник	Основна група (n = 69)	Контрольна група (n = 31)	p
Ситуативна тривожність			
Середній рівень	54 (44; 59)	21 (20; 24)	< 0,001
<i>Розподіл за виразністю рівня ситуативної тривожності:</i>			
Низький (до 30 балів)	1 (1)	31 (100)	< 0,001
Помірний (31–44 бали)	18 (26)	0 (0)	
Високий (≥ 45 балів)	50 (72)	0 (0)	
Особистісна тривожність			
Середній рівень	46 (38; 53)	24 (22; 25)	< 0,001
<i>Розподіл за виразністю рівня особистісної тривожності:</i>			
Низький (до 30 балів)	6 (9)	31 (100)	< 0,001
Помірний (31–44 бали)	25 (36)	0 (0)	
Високий (≥ 45 балів)	38 (55)	0 (0)	

*Примітка: дані наведено у вигляді Me (25; 75) та n (%). Розбіжності між групами за показником: * – Манна – Уїтні, # – χ^2 Пірсона.*

Порівняння показника ситуативної тривожності між групами на обох етапах дослідження (на початку та через 6 місяців) показало достовірну різницю ($p < 0,001$ для кожного порівняння), яка зберігалася незалежно від терміну спостереження (рис. 3.15). Це ще раз підтверджує факт, що COVID-19 має довготривалий негативний вплив на емоційне благополуччя, який не минає спонтанно протягом пів року і потребує спеціального втручання.

Варто відзначити, що через 6 місяців спостереження в основній групі зменшилася частка хворих, що мали нормальний рівень як особистісної, так і

ситуативної тривоги, у той час як зазначена частка хворих залишилася незмінною в контрольній групі (рис. 3.13 та рис. 3.14).

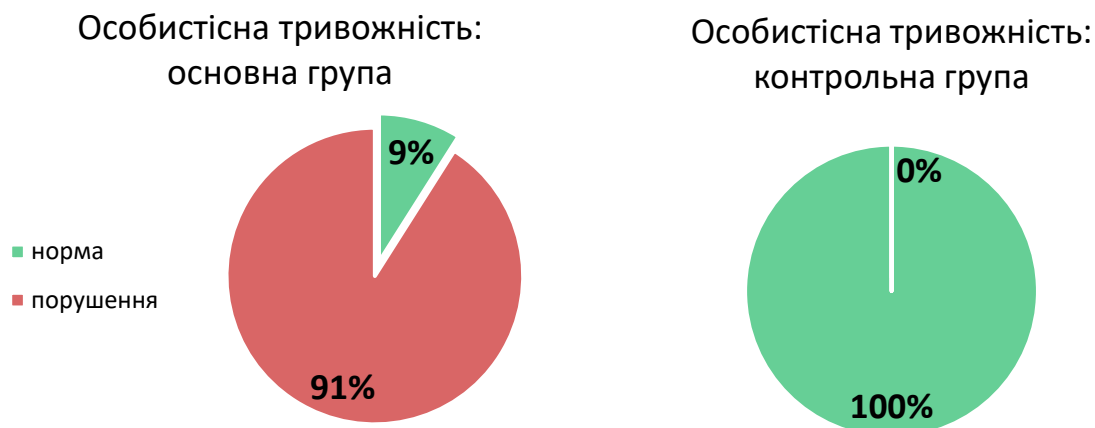


Рис. 3.13. Порівняння груп за часткою пацієнтів, що мають порушення за підшкалою особистісної тривожності шкали Спілбергера через 6 місяців лікування

($p < 0,001$ для розбіжностей між групами)

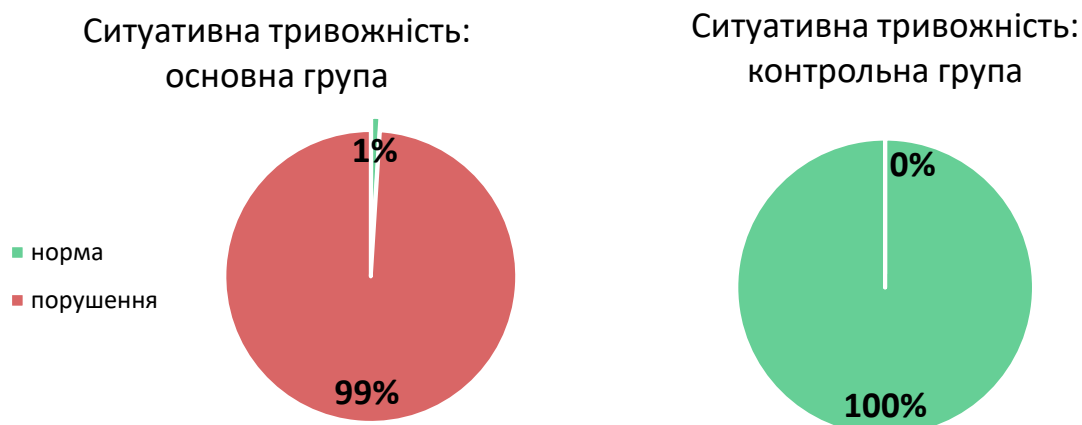


Рис. 3.14. Порівняння груп за часткою пацієнтів, що мають порушення за підшкалою ситуативної тривожності шкали Спілбергера через 6 місяців лікування

($p < 0,001$ для розбіжностей між групами)

Порівняння показника ситуативної тривожності на початку дослідження та через 6 місяців виявило достовірну різницю ($p < 0,001$ для обох точок дослідження) між основною та контрольною групами (рис. 3.15).

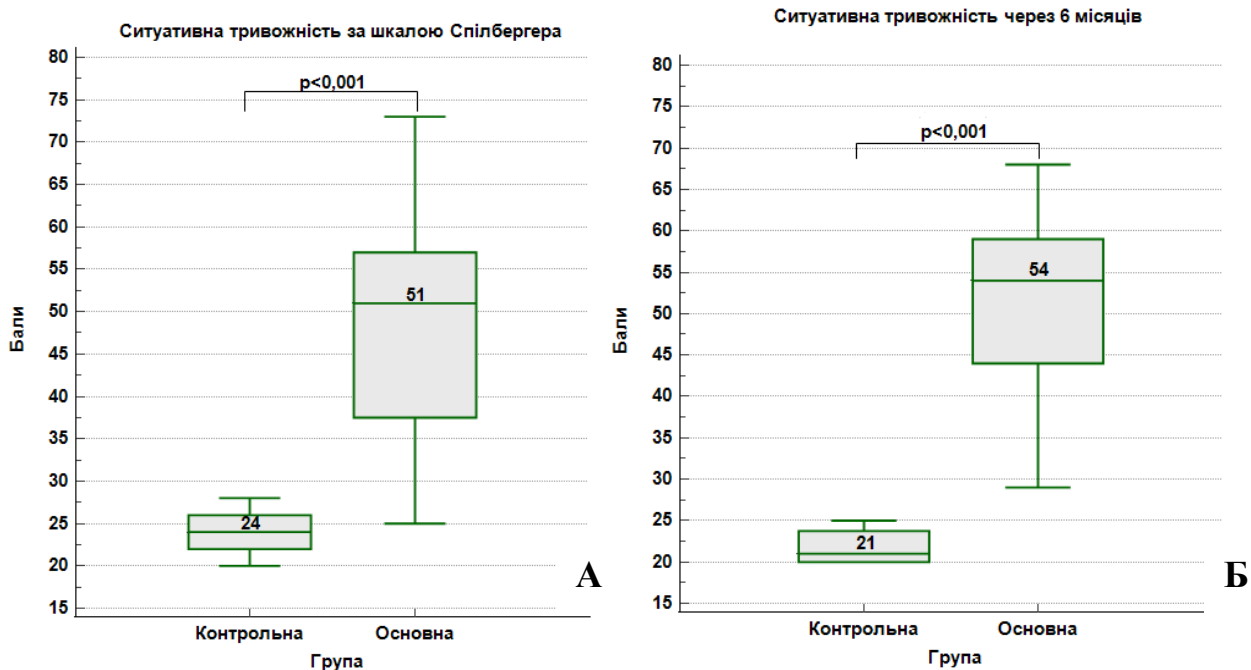


Рис. 3.15. Порівняння досліджуваних груп за підшкалою ситуативної тривожності шкали Спілбергера під час лікування (А) та через 6 місяців (Б) (p – розбіжності між групами за критерієм Манна – Уїтні)

Варто окремо підкреслити, що рівень особистісної тривожності за шкалою Спілбергера – Ханіна через 6 місяців спостереження достовірно зріс як в основній, так і в контрольній групах у порівнянні з початковим обстеженням ($p < 0,001$ за критерієм Вілкоксона для обох груп). Проте при більш детальному аналізі спостерігається суттєва відмінність між групами. Так, показник особистісної тривожності в основній групі залишався значно вищим порівняно з контрольною як на початку дослідження, так і через 6 місяців. Для обох точок спостереження ця різниця була статистично достовірною ($p < 0,001$), що підтверджує наявність вираженого психологічного навантаження у пацієнтів, які перенесли COVID-19, навіть після відносно тривалого періоду відновлення (рис. 3.16).

Особливої уваги заслуговує динаміка змін в основній групі: при порівнянні показників особистісної тривожності в різні моменти спостереження виявлено, що через 6 місяців рівень тривожності був достовірно вищим, ніж на момент включення у дослідження ($p = 0,003$ за

критерієм Вілкоксона). Така тенденція може свідчити про накопичувальний характер емоційного виснаження або прогресуючу хронізацію тривожних розладів, які виникли внаслідок перенесеної інфекції, нейропсихологічних змін або соціальних наслідків хвороби.

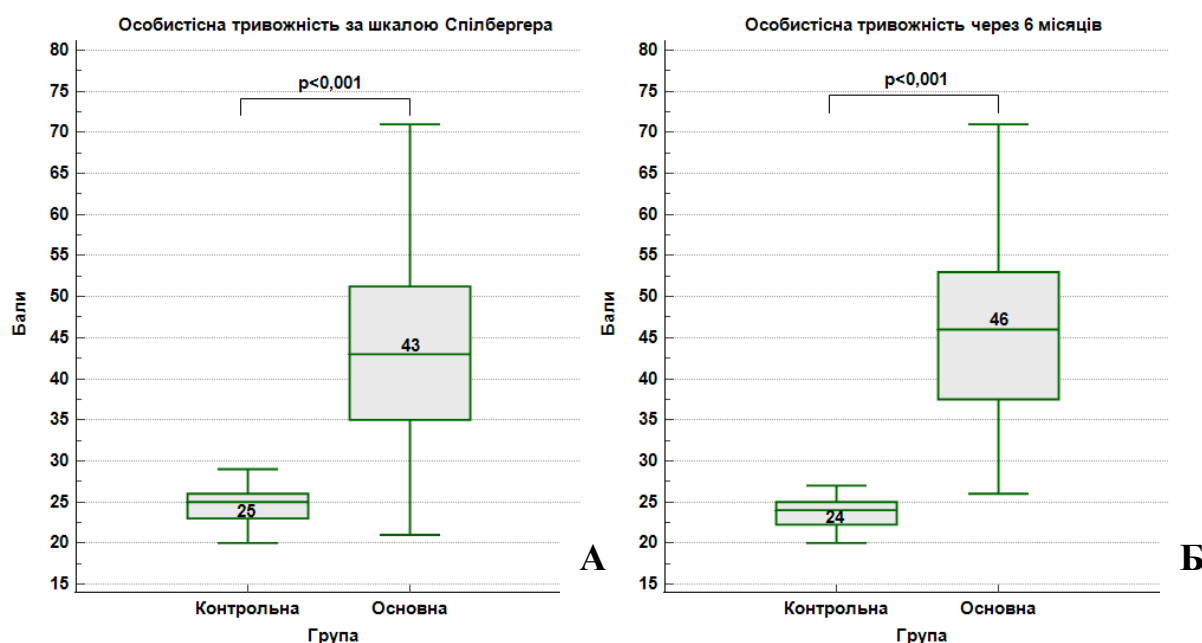


Рис. 3.16. Порівняння досліджуваних груп за підшкалою особистісної тривожності шкали Спілбергера під час лікування (А) та через 6 місяців (Б) (p – розбіжності між групами за критерієм Манна – Уїтні)

На відміну від цього, у контрольній групі, попри наявне зростання середніх значень, статистично значущих змін рівня особистісної тривожності за період дослідження не виявлено ($p = 0,12$ за критерієм Вілкоксона), що вказує на стабільність психоемоційного стану осіб, які не перенесли COVID-19, та підтверджує, що фактор перенесеної інфекції є одним із ключових чинників тривалого підвищення тривожності.

Отже, підвищення особистісної тривожності в основній групі не є випадковим або ситуативним явищем, а, швидше за все, відображає глибинні зміни в емоційному профілі пацієнтів, які виникають або активуються після перенесеної COVID-19. При порівнянні показника особистісної тривожності в

основній групі в динаміці відмічається достовірно вищий рівень через 6 місяців ($p=0,003$ за критерієм Вілкоксона), однак аналогічне порівняння показників контрольної групи не виявило достовірної різниці ($p = 0,12$ за тим же критерієм).

3.4. Кореляційний аналіз психоемоційних характеристик у хворих, що перенесли COVID-19

При подальшій обробці отриманих результатів було виявлено численні статистично значущі кореляційні зв'язки між нейропсихологічними показниками як між собою, так і з деякими клінічними параметрами, що дозволило глибше проаналізувати характер когнітивно-емоційних змін у пацієнтів після перенесеного COVID-19.

Зокрема, при аналізі зв'язку між результатами тестування за шкалою МоСА (оцінка глобального когнітивного функціонування) та іншими нейропсихологічними показниками було встановлено, що рівень когнітивних функцій має тісну позитивну кореляцію з результатами тесту запам'ятовування 10 слів (тест Лурії) як на початку дослідження, так і через 6 місяців спостереження. Це означає, що кращі результати запам'ятовування напряду пов'язані з вищим загальним когнітивним рівнем, що цілком очікувано з огляду на роль пам'яті як одного з ключових компонентів когнітивного профілю (табл. 3.7, табл. 3.8).

Водночас від'ємна (зворотна) кореляція високої сили виявлена між результатами за шкалою МоСА та балами за шкалою депресії Бека: чим вищий рівень депресії, тим гірший загальний когнітивний стан пацієнта. Така тенденція простежується в обох точках дослідження, що дозволяє припустити стійкий взаємозв'язок між афективною симптоматикою та когнітивними порушеннями. Ці дані узгоджуються з результатами попередніх досліджень, які вказують на негативний вплив депресії на когнітивне функціонування, зокрема на увагу, пам'ять та виконавчі функції.

Таблиця 3.7

**Кореляційний аналіз зв'язків психометричних показників під час
першого візиту**

Показник	MoCA	Тест Лурії «10 слів»	Таблиці Шульте	Шкала депресії Бека	Ситуативна тривожність	Особистісна тривожність
MoCA	1	0,80	-0,60	-0,82	-0,73	-0,69
Тест Лурії «10 слів»	0,8	1	-0,64	-0,87	-0,83	-0,79
Таблиці Шульте	-0,60	0,64	1	0,59	0,56	0,57
Шкала депресії Бека	-0,82	-0,87	0,59	1	0,85	0,83
Ситуативна тривожність	-0,73	-0,83	0,56	0,85	1	0,93
Особистісна тривожність	-0,69	-0,79	0,57	0,83	0,93	1

Примітка: для всіх наведених показників $r_s p < 0,05$

Таблиця 3.8

**Кореляційний аналіз зв'язків психометричних показників
через 6 місяців спостереження**

Показник	MoCA	Тест Лурії «10 слів»	Таблиці Шульте	Шкала депресії Бека	Ситуативна тривожність	Особистісна тривожність
MoCA	1	0,83	-0,55	-0,83	-0,69	-0,73
Тест Лурії «10 слів»	0,83	1	-0,65	-0,82	-0,77	-0,79
Таблиці Шульте	-0,55	-0,65	1	0,63	0,61	0,62
Шкала депресії Бека	-0,83	-0,82	0,63	1	0,86	0,86
Ситуативна тривожність	-0,69	-0,77	0,61	0,867	1	0,95
Особистісна тривожність	-0,73	-0,79	0,62	0,86	0,95	1

Примітка: для всіх наведених показників $r_s p < 0,05$

Крім того, виявлено, що показник депресії за Беком прямо корелює з рівнем ситуативної та особистісної тривожності, визначеним за шкалою Спілбергера – Ханіна. Це спостереження було актуальним як на момент включення у дослідження, так і через пів року (табл. 3.7 і табл. 3.8), що свідчить про взаємно посилюючий ефект між тривожними та депресивними станами. Значить, підвищення одного з показників – тривожності чи депресії – зазвичай супроводжується зростанням іншого, що вказує на тісну емоційну взаємопов'язаність цих станів у постковідних пацієнтів. При цьому результат за шкалою депресії Бека прямо корелював з показником ситуативної та особистісної тривоги за шкалою Спілбергера в обох точках дослідження (табл. 3.7 і табл. 3.8), тобто при зростанні рівня депресії зростав і показник тривожності.

Ці результати мають важливе клінічне значення, адже дозволяють не лише краще розуміти характер змін, що відбуваються з психоемоційним станом пацієнтів після перенесеної вірусної інфекції, але й прогнозувати когнітивну дисфункцію на основі виявлених афективних розладів. Крім того, отримані дані можуть слугувати підґрунтям для розробки індивідуалізованих програм психокогнітивної реабілітації, що включають обов'язкову оцінку й корекцію рівня тривожності та депресії як потенційних мішеней терапії.

Висновки до розділу 3

Аналізом результатів оцінки когнітивних функцій за шкалою МоСА встановлено, що у пацієнтів основної групи як під час первинного обстеження, так і через 6 місяців спостереження переважали випадки легкого когнітивного зниження – 42 % (95 % ДІ 31–54 %) та 45 % (95 % ДІ 34–57 %) відповідно. Водночас, частка осіб із помірними та вираженими когнітивними порушеннями становила 28 % (95 % ДІ 18–39 %) при першому обстеженні та 29 % (95 % ДІ 20–41 %) через пів року. Натомість у контрольній групі практично всі обстежені не мали ознак когнітивного дефіциту: 97 % (95 % ДІ 84–99 %) як на початку, так і через 6 місяців спостереження.

Результати тесту запам'ятовування 10 слів (тест Лурії) також виявили значне зниження когнітивних здібностей у пацієнтів основної групи ($n = 69$). Вони пригадували значно менше слів, ніж представники контрольної групи: медіана становила 4 (3; 6) слова проти 9 (8; 9) слів у контрольній групі ($p < 0,001$). Подібна відмінність зберігалася і при повторному тестуванні через 6 місяців: 4 (3; 5) слова в основній групі проти 9 (8; 9) у контрольній ($p < 0,001$).

Дослідження здатності до переключення уваги за допомогою таблиць Шульте показало, що пацієнти основної групи витрачали більше часу на виконання завдання. На момент першого обстеження середній час виконання становив 151 (118; 171) секунд проти 119 (112; 134) секунд у контрольній групі ($p < 0,001$), а через 6 місяців – 127 (107; 143) секунд у основній групі проти 98 (87; 103) секунд у контрольній ($p < 0,001$).

Оцінка депресивних симптомів за шкалою Бека виявила, що вже при включенні до дослідження понад половина пацієнтів основної групи мала помірний або виражений рівень депресії – 54 % (95 % ДІ 42–65 %), тоді як у контрольній групі такі прояви були відсутні. Повторна оцінка через 6 місяців виявила ще гіршу динаміку в основній групі: 61 % (95 % ДІ 49–72 %) мали помірну, виражену або тяжку депресію, тоді як у контрольній групі зафіксовано лише окремі випадки легкої депресії – 7 % (95 % ДІ 2–21 %).

Для вивчення рівня тривожності застосовувалася шкала Спілбергера – Ханіна. Встановлено, що на початку дослідження рівень ситуативної тривожності був майже вдвічі вищим у пацієнтів основної групи, де переважали хворі з помірним і високим рівнем тривоги – 90 % (95 % ДІ 81–95 %), тоді як у контрольній групі 100 % (95 % ДІ 89–100 %) учасників продемонстрували лише низький рівень тривожності.

Показник особистісної тривожності в основній групі становив 43 (35; 51) бала, що статистично достовірно перевищувало аналогічний показник у контрольній – 25 (23; 26) балів. Серед пацієнтів основної групи 87 % (95 % ДІ 77–93 %) мали помірний або високий рівень особистісної тривожності, тоді як у контрольній групі такі прояви взагалі не фіксувалися.

Через пів року після початку спостереження між групами залишалась достовірна різниця за обома показниками тривожності – ситуативною та особистісною ($p < 0,001$). У контрольній групі учасники зберегли низький рівень тривожності, тоді як в основній групі й надалі переважали пацієнти з підвищеним тривожним фоном.

РОЗДІЛ 4

ВПЛИВ РІВНЯ ФОСФОРИЛЬОВАНОГО НЕЙРОФІЛАМЕНТУ НА ПСИХОЕМОЦІЙНІ ПОКАЗНИКИ ХВОРИХ ОСНОВНОЇ ГРУПИ

4.1. Вплив рівня NfL на показники когнітивної продуктивності за шкалою MoCA на початку та через 6 місяців спостереження

Вміст нейрофіламенту легкого ланцюга (NfL) у сироватці крові – біомаркер, що є високочутливим індикатором пошкодження аксонів у центральній нервовій системі. Нами продемонстровано, що на початковому етапі дослідження пацієнти підгрупи з патологічним рівнем цього біомаркера (NfL-P) мали достовірно нижчі результати оцінки когнітивних функцій за шкалою MoCA порівняно з підгрупою пацієнтів із нормальним рівнем нейрофіламенту (NfL-N) ($p < 0,001$). У групі NfL-P частка пацієнтів з помірними когнітивними порушеннями та деменцією становила 53 % (95 % ДІ 32–73 %), що було статистично значуще вищим, ніж у підгрупі NfL-N – 18% (95 % ДІ 10–31 %) ($p < 0,001$) (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Показники когнітивних функцій за шкалою MoCA в залежності від рівня нейрофіламенту в основній групі на початку дослідження

Показник	Основна група		P
	Підгрупа NfL-N (n = 50)	Підгрупа NfL-P (n = 19)	
MoCA	25 (23; 27)	21 (17; 24)	< 0,001*
<i>Розподіл за рівнем когнітивних порушень:</i>			
Відсутні (26 балів і вище)	21 (42)	0 (0)	< 0,001 [#]
Легке когнітивне зниження (22–25 балів)	20 (40)	9 (47)	
Помірне когнітивне зниження (19–21 бал)	8 (16)	2 (11)	
Деменція (до 19 балів)	1 (2)	8 (42)	

Примітка: дані наведено у вигляді Me (25; 75) та n (%). Розбіжності між групами за показником: * – Манна – Уїтні, [#] – χ^2 Пірсона.

Кореляційний аналіз продемонстрував сильний зворотний зв'язок між рівнем когнітивного функціонування за шкалою MoCA (у балах) та концентрацією фосфорильованого нейрофіламенту в крові (нг/мл): коефіцієнт Спірмена становив $r_s = -0,72$ (95 % ДІ $-0,82 \dots -0,58$), $p < 0,05$. Це свідчить про те, що підвищення концентрації нейрофіламенту супроводжується зниженням когнітивної продуктивності, тобто чим вищий рівень нейродегенеративного маркера, тим нижчі когнітивні показники.

При повторному обстеженні через 6 місяців пацієнти підгрупи NfL-P продовжували демонструвати достовірно гірші результати за шкалою MoCA порівняно з підгрупою NfL-N. Крім того, у цій підгрупі зберігалася вища частка пацієнтів із помірним і вираженим ступенем когнітивного дефіциту (табл. 4.2). Отже, присутність високого рівня нейрофіламенту асоціюється з більш тяжкими й стійкими когнітивними порушеннями навіть у динаміці спостереження.

Таблиця 4.2

Показники когнітивної продуктивності за шкалою MoCA основної групи в залежності від рівня нейрофіламенту через 6 місяців спостереження

Показник	Основна група		P
	Підгрупа NfL-N (n = 50)	Підгрупа NfL-P (n = 19)	
MoCA	24,5 (23; 26)	19 (17; 22)	< 0,001
<i>Розподіл за рівнем когнітивних порушень:</i>			
Відсутні (26 балів і вище)	15 (40,5)	3 (9)	< 0,01 [#]
Легке когнітивне зниження (22–25 балів)	15 (40,5)	16 (50)	
Помірне когнітивне зниження (19–21 бал)	6 (16)	7 (22)	
Деменція (до 19 балів)	1 (3)	6 (19)	

Примітка: дані наведено у вигляді Me (25; 75) та n (%). Розбіжності між групами за показником: * – Манна – Уїтні, [#] – χ^2 Пірсона.

Повторний кореляційний аналіз на етапі 6-місячного спостереження також підтвердив наявність зворотного зв'язку між рівнем нейрофіламенту та балами за шкалою МоСА, однак сила асоціації дещо знизилась до середнього рівня – $r_s = -0,69$ (95 % ДІ $-0,80 \dots -0,54$), $p < 0,05$.

Порівняльний аналіз середніх тенденцій змін когнітивного стану за шкалою МоСА між підгрупами основної групи, розділеними за концентрацією нейрофіламенту, підтвердив стабільну статистично достовірну перевагу пацієнтів із нормальним рівнем NfL у когнітивній сфері як під час первинного, так і при повторному обстеженні через пів року (рис. 4.1), що дозволяє розглядати нейрофіламенти як потенційний прогностичний біомаркер когнітивного зниження у відповідній популяції пацієнтів.

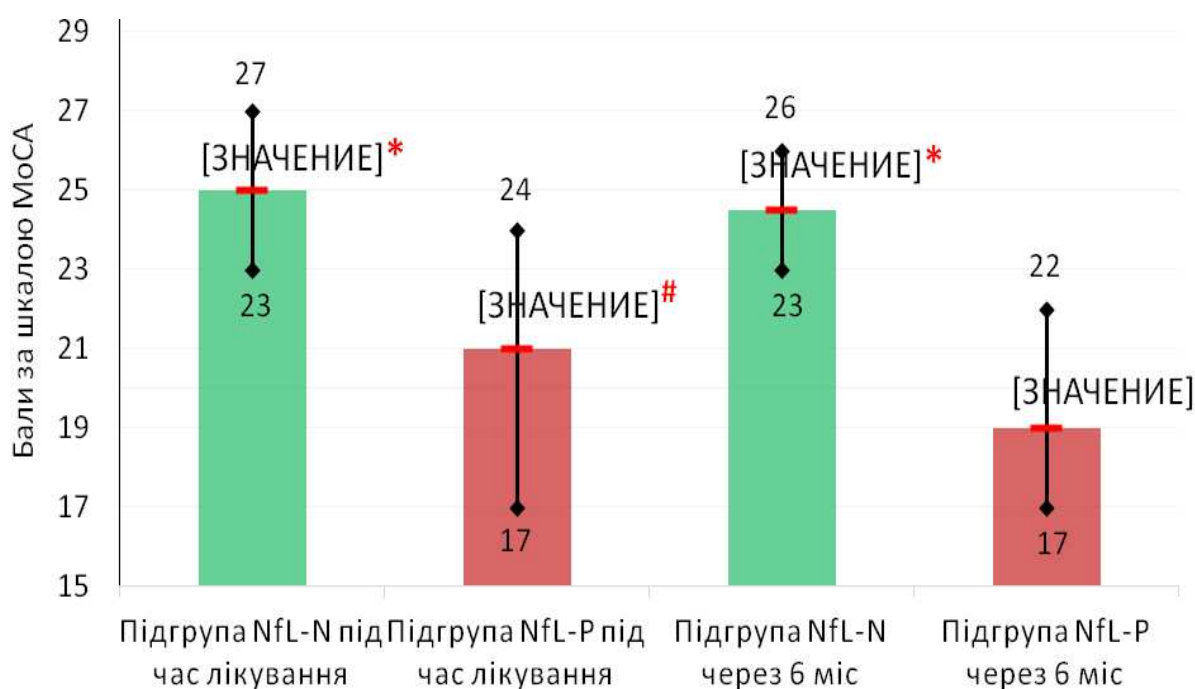


Рис. 4.1. Порівняння показників когнітивної продуктивності за шкалою МоСА пацієнтів основної групи в залежності від рівня нейрофіламенту в сироватці крові в динаміці (бали за шкалою із 95 % ДІ).

Примітки: * – $p < 0,001$ при порівнянні зі значенням підгрупи NfL-N за критерієм Манна – Уїтні; # – $p < 0,05$ при порівнянні показника у цій же групі через 6 місяців спостереження за критерієм Вілкоксона

У процесі статистичного аналізу було виявлено виражений зворотний кореляційний зв'язок між результатами оцінки когнітивного стану за шкалою МоСА (у балах) та концентрацією фосфорильованого нейрофіламенту легкого ланцюга (NfL) у сироватці крові – $r_s = -0,72$ (95 % довірчий інтервал: $-0,82 \dots -0,58$), $p < 0,05$. Це свідчить про те, що зі збільшенням рівня NfL спостерігалось поступове зниження когнітивних функцій, що відображалось у зменшенні балів за шкалою МоСА.

У подальшому аналізі підтверджено, що пацієнти, які входили до підгрупи з патологічним рівнем нейрофіламенту (NfL-P), демонстрували стабільно гірші когнітивні показники не лише під час первинного обстеження, але й при повторній оцінці через шість місяців. У цієї підгрупи відзначалась значно більша частка пацієнтів з помірним і тяжким ступенем когнітивного зниження, що суттєво відрізнялося від підгрупи пацієнтів з нормальним рівнем нейрофіламенту (NfL-N), яка характеризувалась переважанням осіб із відсутністю або лише легким когнітивним дефіцитом (табл. 4.2).

Отримані результати свідчать про стійку асоціацію між високим рівнем NfL та когнітивною дисфункцією, що зберігається у динаміці спостереження, і підкреслюють важливість включення нейробіохімічних маркерів до комплексної оцінки ризику когнітивного зниження в клінічній практиці.

4.2. Вплив рівня нейрофіламенту на показники когнітивної продуктивності за тестом Лурії на початку дослідження та через 6 місяців спостереження

Результатами наших досліджень встановлено, що пацієнти, які належали до підгрупи з патологічно підвищеним рівнем нейрофіламенту (NfL-P), продемонстрували гірші результати тестування пам'яті за методикою Лурії як під час первинного обстеження, так і через шість місяців спостереження. Зокрема, середня кількість слів, які ці пацієнти могли відтворити, була достовірно нижчою порівняно з аналогічним показником у підгрупі з нормальним рівнем нейрофіламенту (NfL-N), що відображає більший ступінь

порушення короткочасної пам'яті в групі NfL-P. При цьому аналіз динаміки когнітивної функції показав, що середні значення кількості відтворених слів у тесті Лурії не зазнали статистично значущих змін між першим та повторним візитом ані в підгрупі NfL-N, ані в підгрупі NfL-P ($p > 0,05$ для обох випадків), що свідчить про відносну стабільність параметра впродовж періоду спостереження (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Показники когнітивної продуктивності за тестом Лурії основної групи пацієнтів в залежності від рівня нейрофіламенту в сироватці крові в динаміці

Показник	Основна група				p*
	Підгрупа NfL-N (n=50)	p [#]	Підгрупа NfL-P (n=19)	p [#]	
Тест Лурії	4 (3; 7)	0,52	3 (2; 4)	0,38	0,007
Тест Лурії (6 міс.)	4 (3; 6)		3 (2; 4)		< 0,001

Примітки: дані наведено у вигляді Me (25; 75) та n (%). * – розбіжності між групами за показником Манна – Уїтні, [#] – розбіжності в одній групі за критерієм Вілкоксона в динаміці

У процесі кореляційного аналізу було виявлено зворотні зв'язки між рівнем нейрофіламенту в крові та результатами тесту Лурії. На момент включення в дослідження цей зв'язок мав середню силу ($r_s = -0,59$; 95 % ДІ: $-0,73 \dots -0,42$; $p < 0,05$), тоді як через шість місяців став виразнішим, досягаючи рівня сильної кореляції ($r_s = -0,72$; 95 % ДІ: $-0,82 \dots -0,58$; $p < 0,05$). Отримані дані підтверджують, що зростання концентрації NfL асоціюється з погіршенням здатності до запам'ятовування, що є характерним для прогресування когнітивних порушень.

4.3. Показники когнітивної продуктивності за таблицями Шульте в залежності від рівня нейрофіламенту

За результатами тесту переключення уваги із таблицями Шульте не було виявлено достовірної різниці між підгрупами NfL-N та NfL-P ані на початку дослідження, ані при повторному візиті ($p > 0,05$). Однак в обох підгрупах пацієнти продемонстрували покращення результатів тесту під час повторного оцінювання – час виконання завдання зменшився, що було статистично достовірним ($p < 0,01$ за критерієм Вілкоксона), ймовірно, внаслідок адаптації до методики або інших чинників (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Показники когнітивної продуктивності за таблицями Шульте в залежності від рівня нейрофіламенту в основній групі пацієнтів в динаміці

Показник	Основна група				p*
	Підгрупа NfL-N (n = 50)	p [#]	Підгрупа NfL-P (n = 19)	p [#]	
Таблиці Шульте	150 (116; 171)	< 0,001	157 (120; 172)	0,004	0,48
Таблиці Шульте (6 міс)	126 (106; 143)		135 (119; 152)		0,50

Примітки: дані наведено у вигляді Me (25; 75) та n (%). * – розбіжності між групами за показником Манна – Уїтні, [#] – розбіжності в одній групі за критерієм Вілкоксона в динаміці

Крім того, встановлено прямі кореляційні зв'язки середньої сили між рівнем NfL у крові та часом виконання тесту Шульте. На момент включення в дослідження коефіцієнт кореляції становив $r_s = 0,46$ (95 % ДІ: 0,29–0,60; $p < 0,05$), а через шість місяців – $r_s = 0,54$ (95 % ДІ: 0,39–0,67; $p < 0,05$). Це свідчить про те, що з підвищенням рівня нейрофіламентів зростає тривалість виконання завдання, що може вказувати на зниження ефективності нейрокогнітивних процесів, зокрема зосередженості й переключення уваги.

4.4. Показники рівня депресивних проявів за шкалою Бека в залежності від рівня нейрофіламенту

На початковому етапі дослідження при порівнянні рівня депресії за шкалою Бека між підгрупами з нормальним (NfL-N) та підвищеним (NfL-P) рівнем нейрофіламенту не було виявлено статистично значущих відмінностей. Як середнє значення балів, отриманих за шкалою, так і розподіл пацієнтів за ступенем вираженості депресії не відрізнялися між підгрупами (табл. 4.5), що може свідчити про відсутність безпосереднього впливу концентрації NfL на рівень депресивної симптоматики на початку клінічного спостереження.

Таблиця 4.5

Показники рівня депресивних проявів за шкалою Бека в залежності від рівня нейрофіламенту в основній групі пацієнтів на початку дослідження

Показник	Основна група		P
	Підгрупа NfL-N (n=50)	Підгрупа NfL-P (n=19)	
Рівень депресії	15 (10; 19)	18 (15; 20)	0,064*
Розподіл за рівнем депресії:			
Депресія відсутня (0–9 балів)	12 (24)	0 (0)	0,13 [#]
Легка («субклінічна») депресія (10–15 балів)	14 (28)	6 (32)	
Помірна депресія (16–19 балів)	14 (28)	8 (42)	
Середньої тяжкості (виражена) депресія (20–29 балів)	10 (20)	5 (26)	
Тяжка депресія (≥ 30 балів)	0 (0)	0(0)	

Примітка: дані наведено у вигляді Me (25; 75) та n (%). Розбіжності між групами за критерієм: * – Манна – Уїтні, [#] – χ^2 Пірсона.

Разом із цим, було встановлено наявність прямого кореляційного зв'язку середньої сили між концентрацією фосфорильованого нейрофіламенту в сироватці крові та кількістю балів за опитувальником Бека ($r_s = 0,49$; 95 % ДІ: 0,29–0,65; $p < 0,05$), що свідчить про потенційну асоціацію між тяжкістю

депресії та нейродегенеративними процесами вже на ранньому етапі дослідження.

Через 6 місяців спостереження нами відзначено статистично значущі зміни: рівень депресії за шкалою Бека виявився вірогідно вищим у підгрупі NfL-P як за абсолютним значенням ($p = 0,036$), так і за часткою пацієнтів з вираженою та тяжкою депресією (58 %; 95 % ДІ: 36–77 %) порівняно з підгрупою NfL-N (28 %; 95 % ДІ: 17–42 %) (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

Показники рівня депресивних проявів за шкалою Бека в залежності від рівня нейрофіламенту в основній групі через 6 місяців спостереження

Показник	Основна група		p
	Підгрупа NfL-N (n = 50)	Підгрупа NfL-P (n = 19)	
Рівень депресії	16 (11; 20)	20 (15; 22)	0,036*
<i>Розподіл за рівнем депресії:</i>			
Депресія відсутня (0–9 балів)	7 (14)	0 (0)	0,043 [#]
Легка («субклінічна») депресія (10–15 балів)	14 (28)	6 (32)	
Помірна депресія (16–19 балів)	15 (30)	2 (11)	
Середньої тяжкості (виражена) депресія (20–29 балів)	14 (28)	10 (53)	
Тяжка депресія (≥ 30 балів)	0 (0)	1 (5)	

Примітка: дані наведено у вигляді Me (25; 75) та n (%). Розбіжності між групами за критерієм: * – Манна – Уїтні, [#] – χ^2 Пірсона.

Кореляційний аналіз підтвердив стійкий прямий зв'язок між рівнем NfL у крові та показниками за шкалою Бека на цьому етапі – $r_s = 0,51$ (95 % ДІ: 0,31–0,67; $p < 0,05$), що вказує на зростання рівня депресії зі збільшенням рівня нейродегенеративного маркера.

На візуалізації (рис. 4.2) простежується чітка тенденція: рівень депресивної симптоматики у пацієнтів з патологічним рівнем NfL зростав упродовж часу, тоді як у підгрупі з нормальними показниками залишався відносно стабільним.

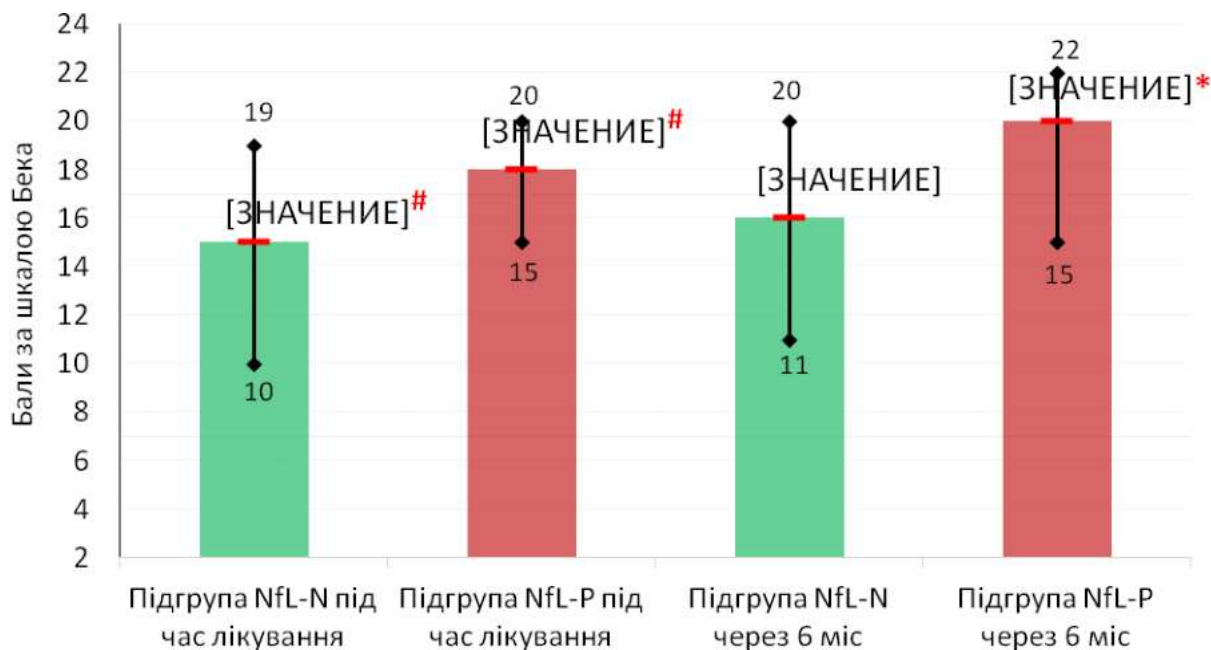


Рис. 4.2. Порівняння ступеню депресивних проявів за шкалою Бека в залежності від рівня нейрофіламенту в основній групі пацієнтів в динаміці (бали за шкалою із 95 % ДІ).

Примітки: *– $p < 0,05$ при порівнянні зі значенням підгрупи NfL-N за критерієм Манна – Уїтні; #– $p < 0,05$ при порівнянні показника у цій же групі через 6 місяців спостереження за критерієм Вілкоксона

4.5. Показники рівня тривожності за шкалою Спілбергера в залежності від рівня нейрофіламенту

Нами продемонстровано, що на початку дослідження пацієнти підгрупи NfL-P мали статистично значуще вищі показники як ситуативної, так і особистісної тривожності за шкалою Спілбергера порівняно з пацієнтами підгрупи NfL-N (табл. 4.7). Попри це, частка осіб з клінічно значимими рівнями тривожності не відрізнялась достовірно між підгрупами, що може свідчити про варіабельність індивідуального емоційного реагування при загальній подібності структурного розподілу.

**Показники рівня тривожності за шкалою Спілбергера в залежності від
рівня нейрофіламенту в основній групі пацієнтів на початку
дослідження**

Показник	Основна група		p
	Підгрупа NfL-N (n = 50)	Підгрупа NfL-P (n = 19)	
Ситуативна тривожність			
<i>Середній рівень</i>	53 (42; 58)	57 (52; 67)	< 0,001*
<i>Розподіл за виразністю рівня ситуативної тривожності:</i>			
<i>Низький (до 30 балів)</i>	6 (12)	1 (5)	0,06 [#]
<i>Помірний (31–44 бали)</i>	14 (28)	1 (5)	
<i>Високий (≥45 балів)</i>	30 (60)	17 (90)	
Особистісна тривожність			
<i>Середній рівень</i>	42 (32; 49)	48 (43; 54)	0,01*
<i>Розподіл за виразністю рівня особистісної тривожності:</i>			
<i>Низький (до 30 балів)</i>	8 (16)	1 (5)	0,19 [#]
<i>Помірний (31–44 бали)</i>	22 (44)	6 (32)	
<i>Високий (≥45 балів)</i>	20 (40)	12 (63)	

*Примітка: дані наведено у вигляді Me (25; 75) та n (%). Розбіжності між групами за критерієм: * – Манна – Уїтні, # – χ^2 Пірсона.*

Кореляційний аналіз продемонстрував статистично достовірні прямі зв'язки середньої сили між концентрацією нейрофіламенту та обома показниками тривожності на початку дослідження: для ситуативної тривожності – $r_s = 0,59$ (95 % ДІ: 0,41–0,73; $p < 0,05$); для особистісної тривожності – $r_s = 0,46$ (95 % ДІ: 0,25–0,63; $p < 0,05$). Отримані результати

свідчать про те, що вищі рівні NfL можуть бути маркером більш вираженого психоемоційного напруження на початкових стадіях патологічного процесу.

Через 6 місяців спостереження ситуація дещо змінилася. Статистично значуща різниця між підгрупами зберігалася лише за показником особистісної тривожності, який залишався вищим у пацієнтів підгрупи NfL-P порівняно з NfL-N ($p = 0,02$) (табл. 4.8). Рівень ситуативної тривожності в обох підгрупах вирівнявся, і достовірної різниці між ними не виявлено.

Таблиця 4.8

Показники рівня тривожності за шкалою Спілбергера в залежності від рівня нейрофіламенту в основній групі пацієнтів через 6 місяців спостереження

Показник	Основна група		p
	Підгрупа NfL-N (n = 50)	Підгрупа NfL-P (n = 19)	
Ситуативна тривожність			
Середній рівень	53 (42; 58)	58 (52; 63)	0,057*
Розподіл за виразністю рівня ситуативної тривожності:			
Низький (до 30 балів)	1 (2)	0 (0)	0,38
Помірний (31–44 бали)	15 (30)	3 (16)	
Високий (≥ 45 балів)	34 (68)	16 (84)	
Особистісна тривожність			
Середній рівень	43,5 (36; 53)	51 (44; 57)	0,02*
Розподіл за виразністю рівня особистісної тривожності:			
Низький (до 30 балів)	5 (10)	1 (5)	0,16 [#]
Помірний (31–44 бали)	21 (42)	4 (21)	
Високий (≥ 45 балів)	24 (48)	14 (74)	

Примітка: дані наведено у вигляді Me (25; 75) та n (%). Розбіжності між групами за критерієм: * – Манна – Уїтні, # – χ^2 Пірсона.

Аналіз кореляційних залежностей між рівнем нейрофіламенту та тривожністю виявив збереження прямих кореляцій середньої сили для обох типів тривожності: ситуативна тривожність – $r_s = 0,41$ (95 % ДІ: 0,19–0,59; $p < 0,05$); особистісна тривожність – $r_s = 0,46$ (95 % ДІ: 0,25–0,63; $p < 0,05$).

На графіках (рис. 4.3 та 4.4) простежується чітка тенденція: у підгрупі з підвищеним рівнем нейрофіламенту рівень ситуативної тривожності був вищим на початку дослідження, проте зрівнявся з показниками підгрупи NfL-N через 6 місяців. Натомість особистісна тривожність зберігалася на вищому рівні у підгрупі NfL-P в обох часових точках, демонструючи потенційно стійкий характер емоційної дезадаптації в умовах нейродегенерації.

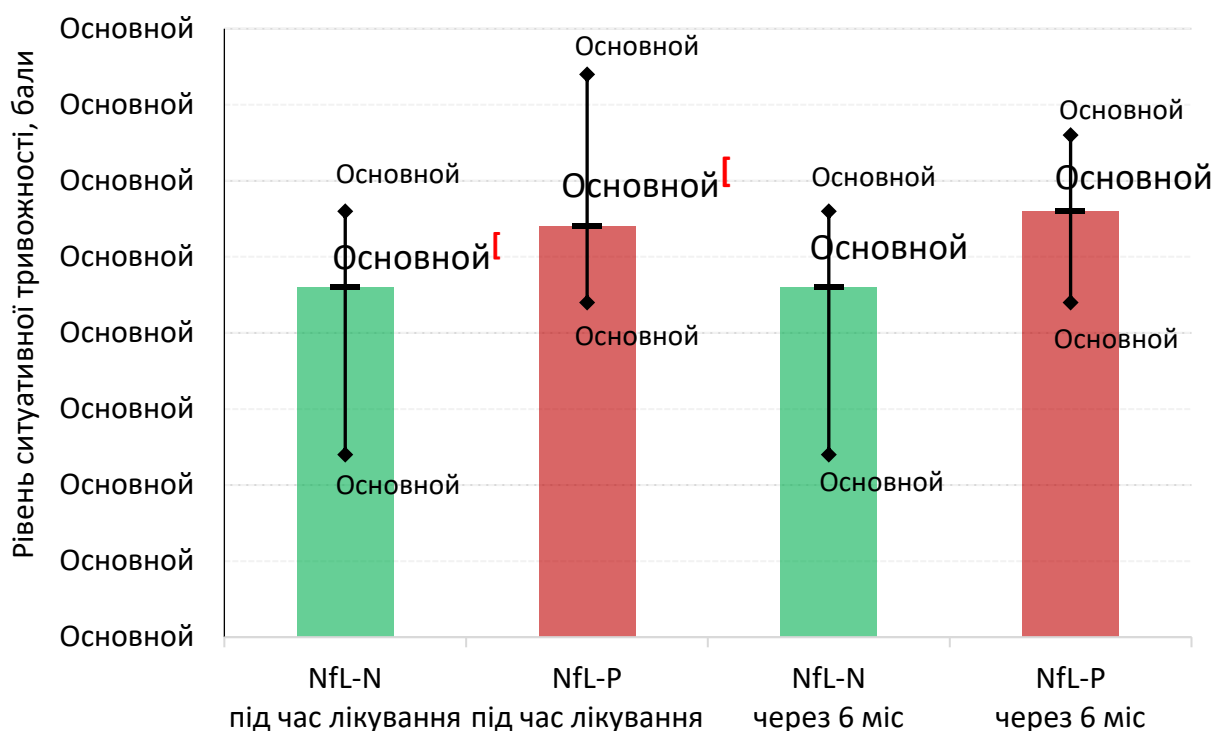


Рис. 4.3. Порівняння виразності рівня ситуативної тривожності за шкалою Спілбергера в основній групі пацієнтів в залежності від рівня нейрофіламенту в динаміці (бали за шкалою із 95 % ДІ).

Примітки: * – $p < 0,001$ при порівнянні зі значенням підгрупи NfL-N за критерієм Манна – Уїтні; # – $p < 0,001$ при порівнянні показника у цій же групі через 6 місяців спостереження за критерієм Вілкоксона

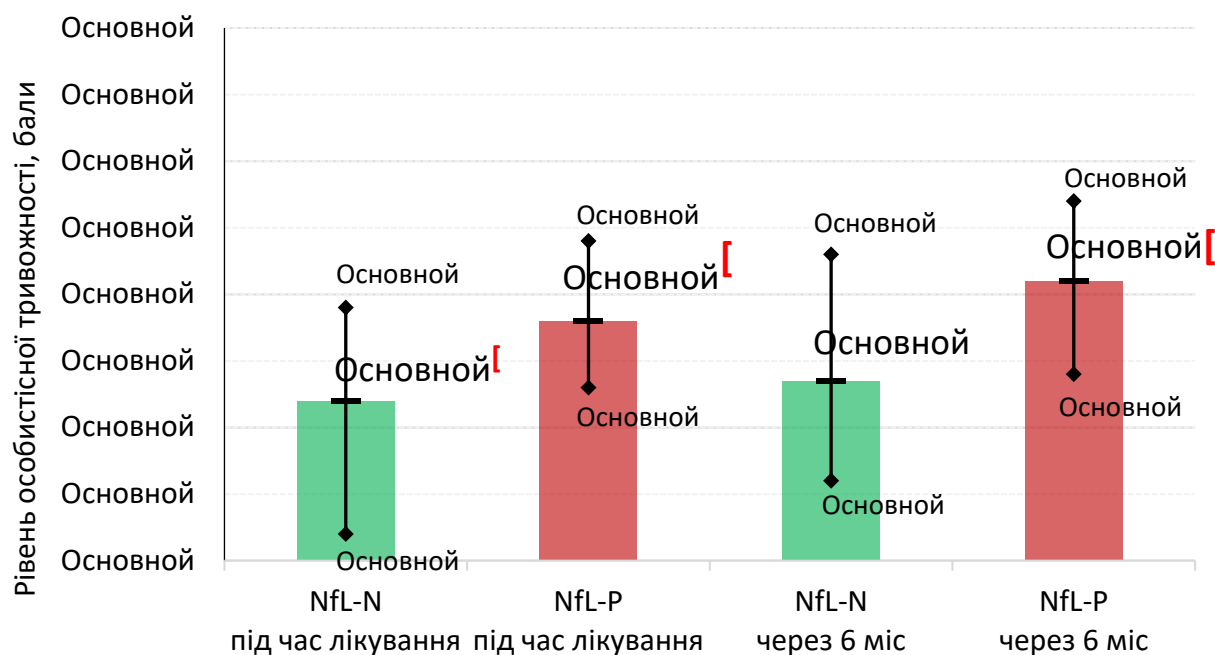


Рис. 4.4. Порівняння виразності рівня особистісної тривожності за шкалою Спілбергера в основній групі пацієнтів в залежності від рівня нейрофіламенту в динаміці (бали за шкалою з 95 % ДІ).

Примітки: *– $p < 0,05$ при порівнянні зі значенням підгрупи NfL-N за критерієм Манна – Уїтні; #– $p < 0,01$ при порівнянні показника у цій же групі через 6 місяців спостереження за критерієм Вілкоксона

Графічне представлення виявлених кореляцій між рівнем нейрофіламенту та показниками депресії й тривожності в обох часових точках дослідження наведено відповідно на рис. 4.5 та 4.6.

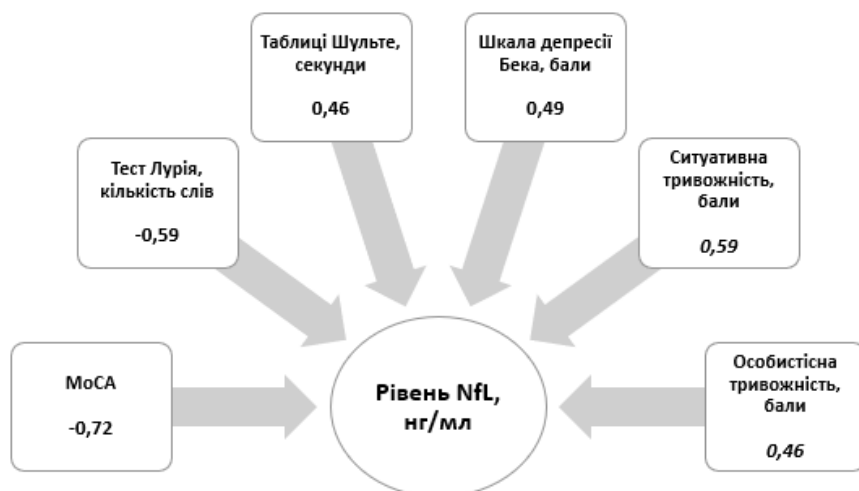


Рис. 4.5. Кореляційні зв'язки рівня нейрофіламенту з психоемоційними характеристиками хворих на початку дослідження

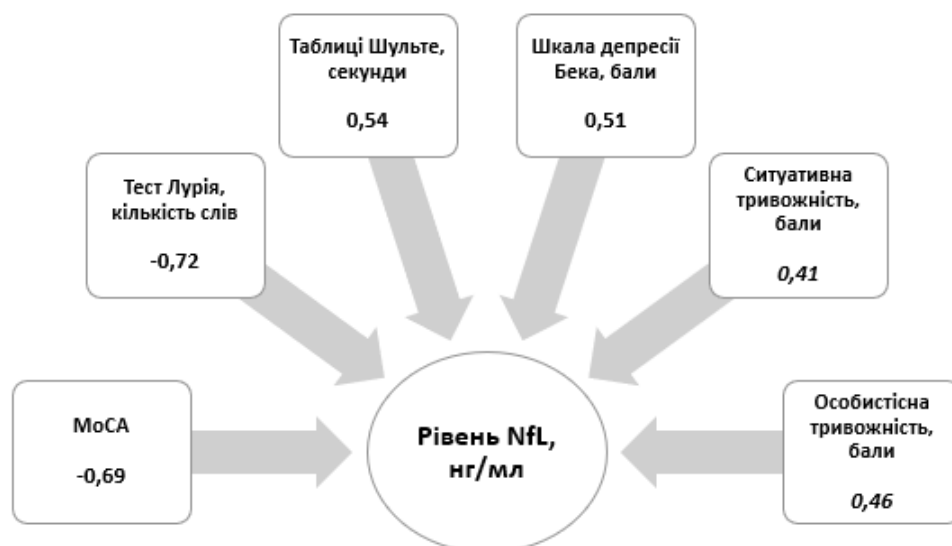


Рис. 4.6. Кореляційні зв'язки рівня нейрофіламенту з психоемоційними характеристиками хворих при повторному обстеженні через 6 місяців

Висновки до розділу 4

У ході чинного етапу дослідження було проаналізовано взаємозв'язок між когнітивними функціями та концентрацією нейрофіламенту у сироватці крові, що є одним з маркерів нейродегенерації.

Оцінкою загального рівня когнітивного функціонування за шкалою MoCA (Montreal Cognitive Assessment) встановлено сильний зворотний кореляційний зв'язок між кількістю набраних балів та концентрацією нейрофіламенту (нг/мл) $r_s = -0,72$ (95 % ДІ $-0,82 \dots -0,58$), $p < 0,05$. Це свідчить про те, що зі зростанням рівня нейрофіламенту в крові пацієнтів спостерігалось суттєве зниження когнітивних здібностей, зокрема у сферах уваги, пам'яті, мовлення та виконавчих функцій.

При дослідженні мнестичних процесів за допомогою тесту Лурії (запам'ятовування та відтворення 10 слів) виявлено статистично значущі зворотні кореляційні зв'язки середньої та високої сили між концентрацією нейрофіламенту в крові та результатами тесту: на етапі включення у дослідження $r_s = -0,59$ (95 % ДІ $-0,73 \dots -0,42$), $p < 0,05$; через 6 місяців спостереження $r_s = -0,72$ (95 % ДІ $-0,82 \dots -0,58$), $p < 0,05$.

Ці результати підтверджують, що підвищення рівня NfL корелює з гіршими показниками функції оперативної пам'яті, що, ймовірно, є наслідком прогресуючого нейродегенеративного процесу.

При виконанні тесту на переключення уваги за допомогою таблиць Шульте було встановлено прямі кореляційні зв'язки середньої сили між концентрацією нейрофіламенту та часом, необхідним для завершення завдання: на початковому етапі $-rs = 0,46$ (95 % ДІ 0,29–0,60), $p < 0,05$, через 6 місяців $-rs = 0,54$ (95 % ДІ 0,39–0,67), $p < 0,05$.

Аналіз результатів шкали Бека показав пряму кореляцію середньої сили між рівнем нейрофіламенту та виразністю депресивних проявів – $rs = 0,49$ (95 % ДІ 0,29–0,65), $p < 0,05$. Це вказує на потенційний зв'язок між нейродегенеративними процесами та погіршенням емоційного стану пацієнтів. Зростання рівня NfL супроводжувалося збільшенням кількості балів за шкалою Бека, що може свідчити про розвиток або загострення афективних розладів.

Рівень ситуативної тривожності у пацієнтів підгрупи з нормальними показниками нейрофіламенту (NfL-N) на початку дослідження був статистично значуще нижчим у порівнянні з підгрупою з підвищеним рівнем NfL (NfL-P), що свідчить про початкову вищу емоційну реактивність у пацієнтів з нейродегенеративними змінами. Однак при повторному обстеженні через 6 місяців достовірна різниця між підгрупами зникла, ймовірно, через адаптаційні механізми або загальне зростання тривожного фону в обох групах у процесі прогресування захворювання.

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ТА ОЦІНКА ПОКАЗНИКІВ ЯКОСТІ ЖИТТЯ, РЕЛЕВАНТНОЇ ЗДОРОВ'Ю, ЗА ОПИТУВАЛЬНИКОМ SF-36 В ДИНАМІЦІ У ХВОРИХ, ЩО ПЕРЕНЕСЛИ COVID-19

5.1. Оцінка якості життя пацієнтів основної групи в залежності від рівня нейрофіламенту на початку та через 6 місяців спостереження

Аналіз показників якості життя, релевантної здоров'ю, проведений за допомогою опитувальника SF-36, дозволив виявити значущі відмінності між основною (пацієнти з підвищеним рівнем NfL) та контрольною групами як на початковому етапі дослідження, так і через 6 місяців спостереження.

Під час першого обстеження було встановлено статистично значущу міжгрупову різницю за більшістю субшкал опитувальника SF-36. Так, пацієнти основної групи мали значно гірші показники за субшкалами фізичного функціонування (ФФ), ролевого фізичного функціонування (РФФ), больового синдрому (ВБ), загального стану здоров'я (ЗЗ), життєвої активності (ЖА) і ролевого емоційного функціонування (РЕФ) (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Якість життя в групах дослідження на початку спостереження

Показник	Усі обстежені (n = 100)	Основна (n = 69)	Контроль (n = 31)	p*
ФФ	57,5 (30; 85)	35 (30; 60)	90 (85; 95)	< 0,001
РФ	50 (25; 75)	25 (25; 50)	100 (75; 100)	< 0,001
ВБ	70 (60; 90)	60 (50; 80)	100 (90; 100)	< 0,001
ЗЗ	50 (45; 55)	55 (50; 55)	45 (40; 45)	< 0,001
ЖА	75 (65; 75)	70 (65; 75)	75 (65; 80)	0,04
СФ	50 (50; 50)	50 (50; 50)	50 (50; 50)	0,65
РЕ	66,7 (33,3; 100)	33,3 (0; 66,7)	100 (100; 100)	< 0,001
ПЗ	76 (72; 84)	76 (68; 84)	80 (72; 84)	0,18

Примітки: дані наведено у вигляді Me (25; 75). ФФ – фізичне функціонування, РФ – рольове ФФ, ВБ – виразність болю, ЗЗ – загальний стан здоров'я, ЖА – життєва активність, СФ – соціальне функціонування, РЕ – рольове емоційне функціонування, ПЗ – стан психічного здоров'я. * – розбіжності між групами за критерієм Манна – Уїтні.

Винятком стали дві субшкали – соціальне функціонування (СФ) та психічне здоров'я (ПЗ), де різниця між групами не досягала статистичної значущості. Показово, що за субшкалою загального стану здоров'я (ЗЗ) навпаки, кращі показники були характерні саме для пацієнтів основної групи, що може свідчити про певну суб'єктивну недооцінку наявних проблем здоров'я або завищену самооцінку загального стану (рис. 5.1).

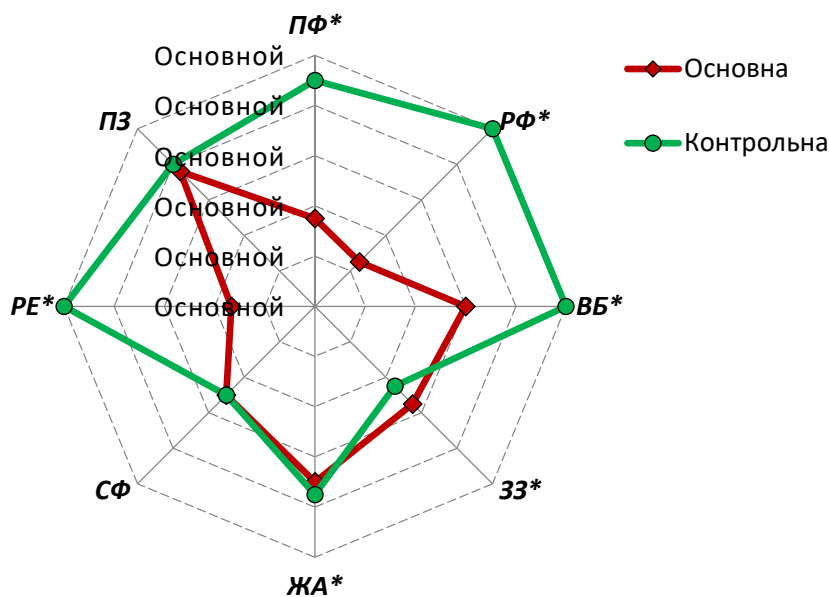


Рис. 5.1. Якість життя пацієнтів досліджуваних груп за субшкалами опитувальника SF-36 на початку спостереження

(* – $p < 0,05$ за критерієм Манна – Уїтні)

При повторному оцінюванні показників якості життя під час другого візиту через 6 місяців спостереження спостерігалася тенденція до збереження або поглиблення міжгрупових відмінностей. Більшість субшкал SF-36 залишалися достовірно гіршими в основній групі порівняно з контрольною (табл. 5.2). Як і на початку дослідження, не було виявлено статистично значущої різниці між групами за субшкалою СФ, а за шкалою ЗЗ основна група знову демонструвала вищі показники, ніж контрольна (рис. 5.2).

Аналіз динаміки змін показників якості життя в основній групі показав, що з-поміж усіх субшкал лише ЗЗ зазнала статистично значущих змін

протягом 6 місяців – показник погіршився (табл. 5.3), що може свідчити про поступову втрату суб'єктивного відчуття здоров'я та зростання усвідомлення захворювання пацієнтами.

Таблиця 5.2

Якість життя в групах дослідження за субшкалами опитувальника SF-36 через 6 місяців спостереження

Показник	Усі обстежені (n = 100)	Основна (n = 69)	Контроль (n = 31)	p*
ФФ	55 (35; 90)	40 (35; 55)	95 (90; 95)	< 0,001
РФ	50 (25; 75)	25 (25; 50)	100 (75; 100)	< 0,001
ВБ	70 (60; 100)	70 (60; 70)	100 (100; 100)	< 0,001
ЗЗ	50 (45; 60)	55 (50; 65)	45 (40; 45)	< 0,001
ЖА	70 (65; 75)	70 (65; 75)	75 (65; 80)	0,003
СФ	50 (37,5; 50)	50 (37,5; 50)	50 (50; 50)	0,45
РЕ	66,7 (33,3; 100)	33,3 (33,3; 66,7)	100 (100; 100)	< 0,001
ПЗ	80 (72; 88)	80 (68; 84)	84 (80; 92)	< 0,001

Примітки аналогічні наведеним у таблиці 5.1

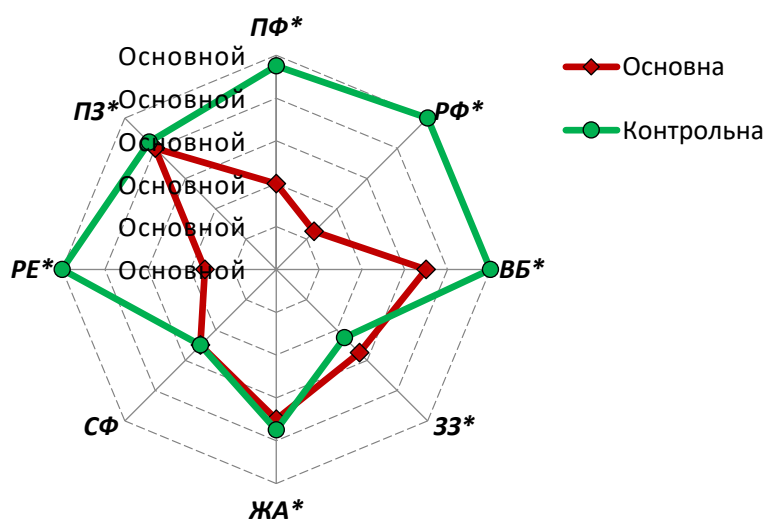


Рис. 5.2. Якість життя пацієнтів досліджуваних груп за субшкалами опитувальника SF-36 через 6 місяців спостереження

(* – $p < 0,01$ за критерієм Манна – Уїтні)

У контрольній групі динамічні зміни були мінімальними – статистично значуща різниця спостерігалась лише за субшкалою психічного здоров'я (ПЗ), показник якої покращився через 6 місяців (табл. 5.4).

Таблиця 5.3

**Якість життя пацієнтів основної групи за субшкалами опитувальника
SF-36 у динаміці**

Показник	На початку спостереження	Через 6 місяців спостереження	p*
ФФ	35 (30; 60)	40 (35; 55)	0,26
РФ	25 (25; 50)	25 (25; 50)	0,7
ВБ	60 (50; 80)	70 (60; 70)	0,52
ЗЗ	55 (50; 55)	55 (50; 65)	0,003*
ЖА	70 (65; 75)	70 (65; 75)	0,12
СФ	50 (50; 50)	50 (37,5; 50)	0,32
РЕ	33,3 (0; 66,7)	33,3 (33,3; 66,7)	0,83
ПЗ	76 (68; 84)	80 (68; 84)	0,69

*Примітки: дані наведено у вигляді Me (25; 75). ФФ – фізичне функціонування, РФ – рольове ФФ, ВБ – виразність болю, ЗЗ – загальний стан здоров'я, ЖА – життєва активність, СФ – соціальне функціонування, РЕ – рольове емоційне функціонування, ПЗ – стан психічного здоров'я. * p – розбіжності між групами за критерієм Вілкоксона*

Таблиця 5.4

**Якість життя пацієнтів контрольної групи за субшкалами опитувальника
SF-36 у динаміці**

Показник	На початку спостереження	Через 6 місяців спостереження	p*
ФФ	90 (85; 95)	95 (90; 95)	0,13
РФ	100 (75; 100)	100 (75; 100)	0,33
ВБ	100 (90; 100)	100 (100; 100)	0,09
ЗЗ	45 (40; 45)	45 (40; 45)	0,69
ЖА	75 (65; 80)	75 (65; 80)	0,96
СФ	50 (50; 50)	50 (50; 50)	1,0
РЕ	100 (100; 100)	100 (100; 100)	0,11
ПЗ	80 (72; 84)	84 (80; 92)	0,001*

Примітки аналогічні наведеним у таблиці 5.3

Результати аналізу показників фізичного і психічного компонентів здоров'я в динаміці проілюстровані на рис. 5.3 і 5.4.

При оцінці фізичного компонента здоров'я (сукупність ФФ, РФФ, ВБ, ЗЗ) встановлено, що в обох точках спостереження контрольна група мала

значно вищі значення порівняно з основною. Зокрема, у середньому значення фізичного компонента у контрольній групі було майже в 1,5 раза вищим ($p < 0,001$), що підкреслює значний негативний вплив нейродегенеративних процесів на фізичне самопочуття (рис. 5.3).

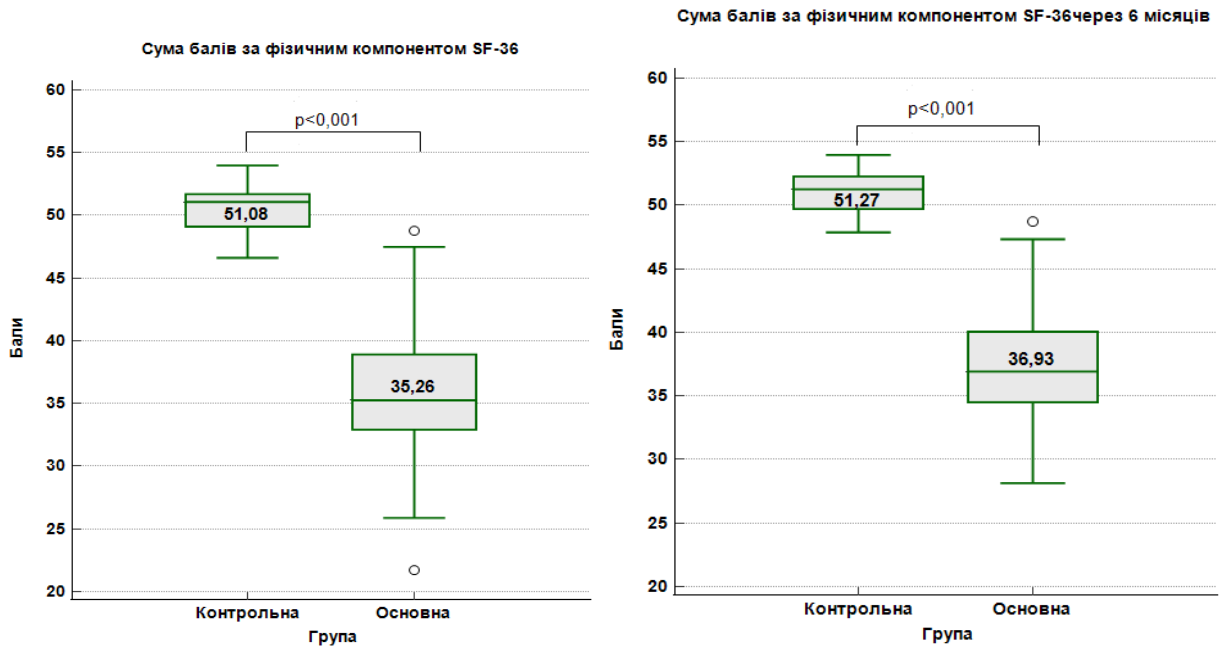


Рис. 5.3. Показники фізичного компонента якості життя пацієнтів основної та контрольної груп у динаміці (* – $p < 0,001$ за критерієм Манна – Уїтні)

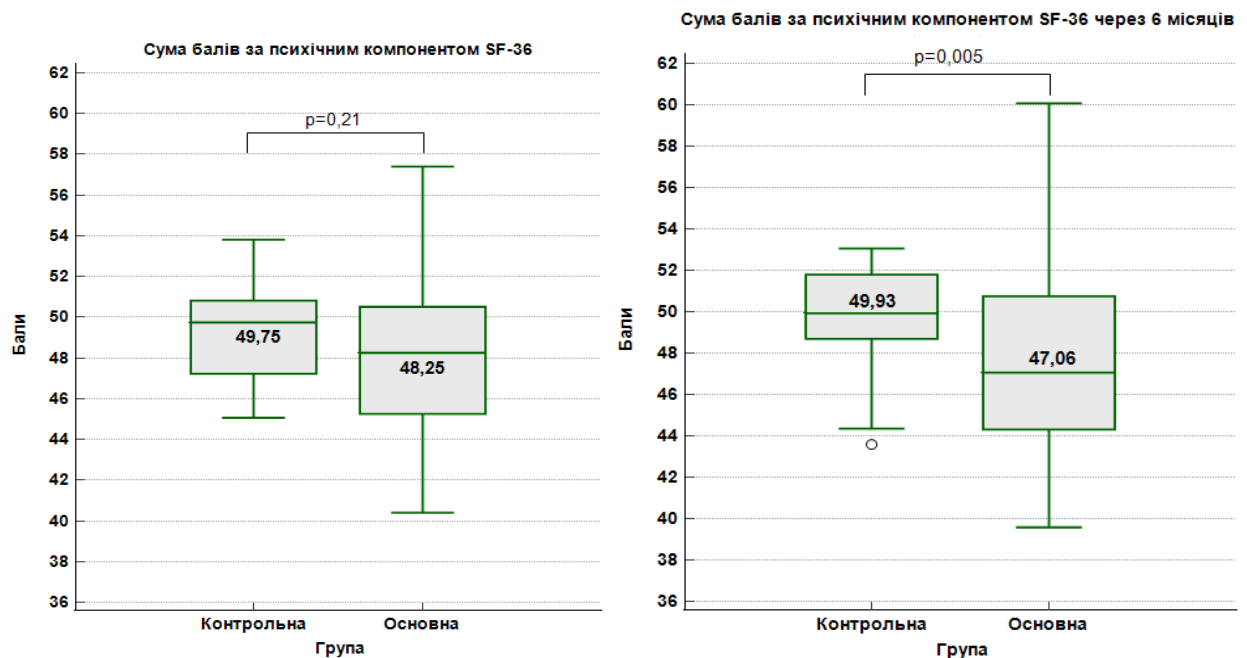


Рис. 5.4. Показники психічного компонента якості життя пацієнтів основної та контрольної групи у динаміці (* – $p = 0,21$ (початок дослідження) і $p = 0,005$ (через пів року спостереження) за критерієм Манна – Уїтні)

Показано, що при включенні у дослідження значення показників психічного компонента здоров'я (ПЗ, РЕФ, СФ, ЖА) були зіставними між групами. Проте через 6 місяців значуще покращення психічного компонента відзначалося лише в контрольній групі, тоді як у пацієнтів основної групи спостерігалася стагнація або незначне погіршення (рис. 5.4), що свідчить про несприятливий вплив хронічного нейрозапалення на емоційну та соціальну сфери життя пацієнтів.

5.2. Оцінка якості життя пацієнтів основної групи в залежності від рівня нейрофіламенту на початку дослідження та через 6 місяців спостереження

На етапі первинного обстеження пацієнтів було виявлено статистично значуще вищий рівень фізичного компонента якості життя в підгрупі з нормальним рівнем нейрофіламенту у сироватці крові порівняно з підгрупою з його підвищеним рівнем (табл. 5.5), що може свідчити про те, що нормальний рівень нейрофіламенту асоціюється з кращим функціональним станом пацієнтів у фізичному аспекті. Психічний компонент ЯЖ, навпроти, не демонстрував значущої різниці між підгрупами, що вказує на ймовірну меншу залежність психоемоційного стану від рівня нейрозапалення або нейродегенерації на початковому етапі.

Таблиця 5.5

ЯЖ пацієнтів основної групи в залежності від рівня нейрофіламенту на початку дослідження

Показник	Основна група		p
	Підгрупа NfL-N (n=50)	Підгрупа NfL-P (n=19)	
Психічний компонент	48,89 (45,39; 51,48)	47,67 (44,80; 50,31)	0,25
Фізичний компонент	36,57 (33,72; 39,79)	33,05 (30,19; 35,92)	< 0,001

Примітка: дані наведено у вигляді Me (25; 75). Розбіжності між групами за критерієм Манна – Уїтні

При подальшому аналізі взаємозв'язків було встановлено зворотну кореляцію середньої сили між фізичним компонентом за шкалою SF-36 (медіана 33,05 (30,19–35,92)) та дихотомічною ознакою рівня нейрофіламенту (нормальний/підвищений) – $r_s = -0,42$ (95 % ДІ $-0,57 \dots -0,24$), $p < 0,05$ (вищий рівень нейрофіламенту асоціювався із зниженням фізичного компонента якості життя). Водночас кореляційний зв'язок із психічним компонентом ЯЖ (медіана 47,67 (44,80–50,31)) був відсутній – $r_s = -0,12$, $p = 0,24$, що підтверджує попередні висновки.

Через пів року після початку спостереження відмінності між підгрупами (з нормальним і підвищеним рівнем NfL) в межах основної групи щодо фізичного та психічного компонентів за шкалою SF-36 не спостерігалися (табл. 5.6), що може свідчити як про стабілізацію стану пацієнтів, так і про поступове вирівнювання ЯЖ незалежно від вихідного рівня нейрофіламенту, що потребує подальшого вивчення.

Таблиця 5.6

ЯЖ пацієнтів основної групи в залежності від рівня нейрофіламенту через 6 місяців спостереження

Показник	Основна група		p
	Підгрупа NfL-N (n = 50)	Підгрупа NfL-P (n = 19)	
Психічний компонент	47,54 (45,08; 50,71)	46,15 (41,84; 51,26)	0,62
Фізичний компонент	36,57 (33,72; 39,79)	35,71 (32,28; 42,14)	0,29

Примітка: дані наведено у вигляді Me (25; 75). Розбіжності між групами за критерієм Манна – Уїтні

5.3. Кореляційні взаємозв'язки показників компонентів SF-36 з психоемоційними характеристиками на початку дослідження та через 6 місяців спостереження

Поглиблений кореляційний аналіз виявив низку суттєвих зв'язків між компонентами ЯЖ та іншими клініко-психологічними характеристиками.

Фізичний компонент SF-36: сильна зворотна кореляція з рівнем депресивних проявів за шкалою Бека, а також із показниками ситуативної та особистісної тривожності за шкалою Спілбергера (вищий рівень тривоги та депресії асоціювався з нижчими показниками фізичного благополуччя). До того ж, зафіксовано прямий сильний зв'язок з результатом за МоСА (Montreal Cognitive Assessment) та прямий зв'язок середньої сили з результатом тесту Лурії, що свідчить про взаємозалежність когнітивного стану пацієнта та його фізичного функціонування (табл. 5.7).

Психічний компонент SF-36: виявлено пряму кореляцію середньої сили з результатом тесту Лурії, що може відображати позитивний вплив пам'яті та когнітивної активності на психоемоційний стан. Крім того, зареєстровано слабкі кореляційні зв'язки: прямий – із загальними балами за МоСА, та зворотний – із балами за шкалою Бека, що узгоджується з клінічними уявленнями про роль когнітивної недостатності та депресивної симптоматики у формуванні психічного благополуччя (табл. 5.7).

Таблиця 5.7

Кореляція Спірмена для показників компонентів опитувальника SF-36 з психоемоційними характеристиками на початку дослідження

Показник	Фізичний компонент r_s (95 % ДІ)	Психічний компонент r_s (95 % ДІ)
МоСА, бали	0,68 (0,56–0,77)*	0,29 (0,1–0,46)*
Тест Лурії «10 слів», кількість слів	0,75 (0,65–0,82)*	0,32 (0,13–0,49)*
Шкала депресії Бека, бали	–0,76 (–0,83...–0,66)*	–0,25 (–0,43...–0,06)*
Ситуативна тривожність за шкалою Спілбергера, бали	–0,79 (–0,85...–0,70)*	–0,19
Особистісна тривожність за шкалою Спілбергера, бали	–0,77 (–0,84...–0,68)*	–0,18

Примітка: * – $p < 0,05$ для наведених показників r_s

При аналізі зв'язку компонентів SF-36 із початковими клінічними скаргами пацієнтів виявлено:

- для фізичної складової: зворотна слабка кореляція з порушенням пам'яті* ($r_s \approx -0,39$); зворотний зв'язок середньої сили з наявністю плаксивості – $r_s = -0,26$ (95 % ДІ $-0,43 \dots -0,07$), $p < 0,05$.

- для психічного компонента: середньої сили негативний зв'язок з задихою – $r_s = -0,32$ (95 % ДІ $-0,49 \dots -0,13$), $p < 0,05$; негативний зв'язок з онімінням у тілі та кінцівках – $r_s = -0,34$ (95 % ДІ $-0,50 \dots -0,15$), $p < 0,05$; слабка зворотна кореляція з порушенням концентрації уваги – $r_s = -0,26$ (95 % ДІ $-0,43 \dots -0,07$), $p < 0,05$.

Окремо слід відзначити, що наявність неврологічних проявів загалом негативно впливала на обидва компоненти ЯЖ:

- фізичний компонент – $r_s = -0,46$ (95 % ДІ $-0,60 \dots -0,29$), $p < 0,05$;
- психічний компонент – $r_s = -0,34$ (95 % ДІ $-0,50 \dots -0,15$), $p < 0,05$.

Результатами повторного обстеження, представлених в табл. 5.8, підтверджено, що фізичний компонент ЯЖ достовірно і суттєво корелював: прямо – з МоСА (середня сила) та тестом Лурії (сильна виразність кореляції); зворотно – з показниками депресії за Бека та тривожності за Спілбергером (обидва показники – сильна виразність кореляції).

Таблиця 5.8

Кореляція Спірмена для показників компонентів опитувальника SF-36 з психоемоційними характеристиками через 6 місяців спостереження

Показник	Фізичний компонент r_s (95 % ДІ)	Психічний компонент r_s (95 % ДІ)
МоСА, бали	0,59 (0,45–0,70)	0,38 (0,20...–0,54)
Тест Лурії, кількість слів	0,72 (0,61–0,80)	0,30 (0,11...–0,47)
Шкала депресії Бека, бали	–0,68 (–0,77...–0,56)	–0,44 (–0,59...–0,27)
Ситуативна тривожність за шкалою Спілбергера, бали	–0,75 (–0,82...–0,65)	–0,30 (–0,47...–0,11)
Особистісна тривожність за шкалою Спілбергера, бали	–0,74 (–0,82...–0,64)	–0,31 (–0,48...–0,12)

Примітка: для всіх наведених показників r_s $p < 0,05$

Психічний компонент ЯЖ на цьому етапі показав достовірний зв'язок з усіма психоемоційними характеристиками, аналогічно до фізичного компонента, однак сила кореляцій була меншою, що вказує на більш складний або опосередкований характер впливу цих чинників на психічний стан пацієнтів (табл. 5.8).

Висновки до розділу 5

У результаті проведеного аналізу було виявлено статистично значущі зворотні кореляційні зв'язки між фізичним компонентом якості життя (за даними опитувальника SF-36) та показниками депресії й тривожності, зокрема, зі збільшенням кількості балів за шкалою депресії Бека, що свідчить про виразність депресивної симптоматики (спостерігалось зниження фізичного компонента якості життя).

Аналогічна залежність була встановлена щодо ситуативної та особистісної тривожності за шкалою Спілбергера – вищі рівні тривоги асоціювалися з нижчими оцінками фізичного функціонування пацієнтів.

Ці результати узгоджуються з існуючими науковими уявленнями про вплив психоемоційного стану на соматичне здоров'я, зокрема – на здатність виконувати повсякденні фізичні дії та зберігати енергійність.

Крім того, встановлено прямий сильний зв'язок фізичного компонента SF-36 із загальними когнітивними здібностями, а саме:

- прямий зв'язок сильної сили з результатом за МоСА (Montreal Cognitive Assessment) – $r_s = 0,29$ (95 % ДІ 0,10–0,46), $p < 0,05$, що свідчить про наявність асоціації вищих когнітивних функцій з кращими показниками фізичного компонента якості життя;

- прямий кореляційний зв'язок середньої сили з результатом за тестом Лурії – $r_s = 0,32$ (95 % ДІ 0,13–0,49), $p < 0,05$, що підтверджує важливість збереження нейропсихологічних функцій для підтримки фізичного самопочуття.

Отже, кращий рівень фізичного компонента ЯЖ був асоційований із вищими когнітивними показниками за МоСА та тестом Лурії, що свідчить про взаємозв'язок між когнітивною активністю, моторною функцією та суб'єктивним відчуттям фізичного здоров'я.

Окремої уваги заслуговує оцінка впливу неврологічних проявів на компоненти якості життя. Згідно з отриманими даними, наявність неврологічної симптоматики мала негативний вплив середньої сили як на психічний ($r_s = -0,34$; 95 % ДІ $-0,50 \dots -0,15$), так і на фізичний компонент ЯЖ ($r_s = -0,46$; 95 % ДІ $-0,60 \dots -0,29$).

Отримані результати демонструють важливість контролю неврологічної симптоматики не лише для покращення загального клінічного стану пацієнтів, але і для підтримки високого рівня якості життя як у фізичному, так і в емоційному вимірі.

При повторному обстеженні через 6 місяців кореляційні взаємозв'язки збереглися та посилилися, що може вказувати на стабільну залежність якості життя від когнітивного та емоційного статусу пацієнтів. Так, фізичний компонент SF-36 прямо корелював із загальними балами за МоСА (зберігся зв'язок середньої сили), а також мав сильну позитивну кореляцію з результатами за тестом Лурії, що підтверджує стійку асоціацію між когнітивною продуктивністю та функціональним фізичним статусом.

Водночас фізичний компонент мав зворотні кореляції середньої та сильної сили з психоемоційними показниками, включаючи:

- загальний бал за шкалою депресії Бека;
- ситуативну та особистісну тривожність за шкалою Спілбергера (для обох субшкал зафіксовано сильну зворотну кореляцію).

Ці результати підтверджують, що погіршення емоційного стану продовжує негативно впливати на фізичну якість життя пацієнтів протягом усього періоду спостереження.

Отже, на підставі проведеного аналізу можна зробити висновок про те, що фізичний компонент ЯЖ є чутливим інтегративним показником, який одночасно відображає нейрокогнітивний і психоемоційний статус пацієнтів, а також наявність чи відсутність неврологічної симптоматики. Отримані нами результати підкреслюють доцільність комплексного мультидисциплінарного підходу при оцінці та веденні пацієнтів із неврологічною патологією.

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ КОРЕЛЯЦІЙНИХ ЗВ'ЯЗКІВ МІЖ КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНИМИ ПОКАЗНИКАМИ У ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОГО КОРОНАВІРУСНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ

Результати, представлені в даному розділі нашого дослідження, ілюструють прогнозування ймовірності розвитку когнітивної дисфункції через 6 місяців після перенесеної інфекції COVID-19.

6.1. Канонічна кореляція

Через пів року після перенесеного захворювання на COVID-19 було встановлено, що у частини пацієнтів не відбулося повного відновлення когнітивних функцій. Це проявлялося зниженими балами за шкалою оцінки когнітивної продуктивності, які не досягали встановленого нормативного рівня. Найбільша частка таких пацієнтів спостерігалася в основній групі (рис. 6.1), що вказує на ймовірний негативний вплив інфекції на когнітивне здоров'я та потребує більш глибокого аналізу потенційних предикторів збереження/погіршення когнітивного статусу після захворювання.

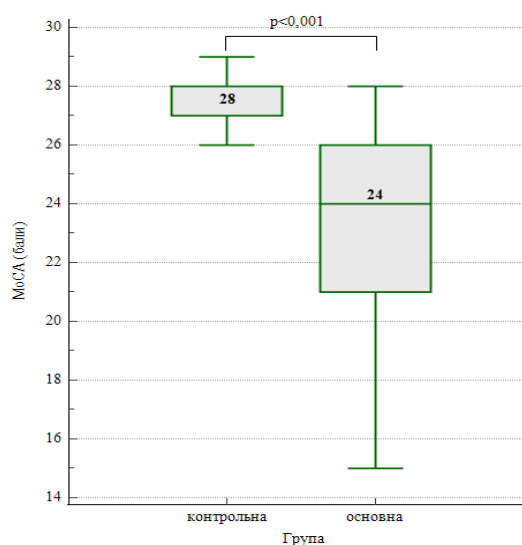


Рис. 6.1. Розподіл балів за шкалою МоСА між основною та контрольною групами через 6 місяців спостереження

(p – розбіжності між групами за критерієм Манна – Уїтні)

З метою виявлення факторів, що можуть впливати на когнітивні функції у віддаленому періоді після перенесеного COVID-19, усіх пацієнтів було розподілено на дві порівняльні групи. До групи 1 були включені особи з наявністю когнітивних порушень згідно з результатами МоСА через 6 місяців після захворювання, а до групи 2 – пацієнти, у яких таких порушень не виявлено (рис. 6.2).

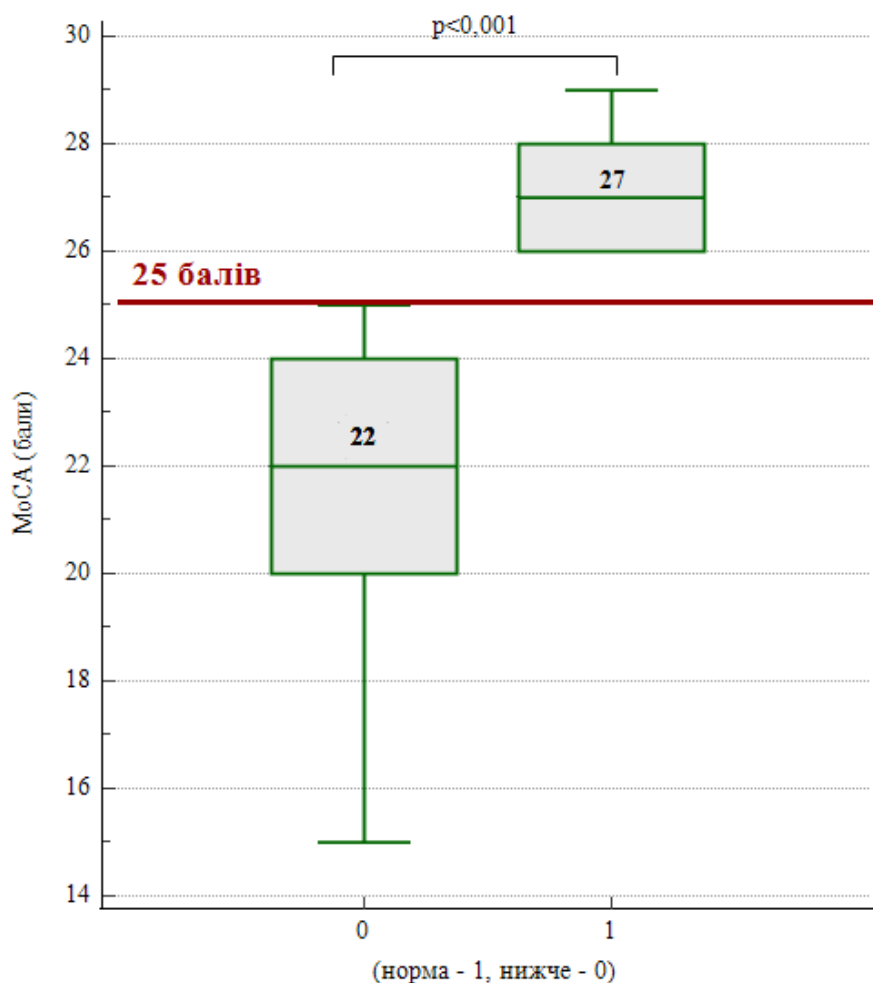


Рис. 6.2. Розподіл балів за шкалою МоСА між групами порівняння через 6 місяців спостереження (p – розбіжності між групами за критерієм Манна – Уїтні)

Порівняльний аналіз динаміки показників МоСА у пацієнтів, які хворіли і не хворіли на COVID-19, представлено у таблиці 6.1. На основі результатів аналізу встановлено, що фактор часу сам по собі не є вирішальним для відновлення когнітивної функції. У більшості випадків збереження або

відсутність когнітивних порушень залишалася сталою впродовж піврічного періоду: особи, які мали порушення при первинному обстеженні, залишалися з ними, тоді як пацієнти без порушень зберігали свій когнітивний рівень.

Таблиця 6.1

Динаміка когнітивних процесів у групах порівняння

Показник	Основна група			Контрольна група		
	MoCA > 25	MoCA < 25	p*	MoCA > 25	MoCA < 25	p*
MoCA	27 (26; 28)	23 (20; 25)	< 0,001	27 (26; 28)	25 (25; 25)	1
MoCA2	26 (26; 27)	22 (20; 24)	< 0,001	27 (27; 28)	25 (25; 25)	1
p**	0,08	0,42		0,02	1	

*Примітка: дані наведено у вигляді Me (25; 75). Розбіжності між групами за критерієм: * – Манна – Уїтні, ** – Вілкоксона.*

Цей висновок підкреслює необхідність ранньої ідентифікації пацієнтів з високим ризиком розвитку стійких когнітивних порушень та потребу в розробці ефективних стратегій втручання й профілактики. Подальший аналіз був спрямований на виявлення клінічних, нейропсихологічних та біохімічних предикторів, які можуть бути асоційовані з погіршенням когнітивного статусу.

Під час порівняння груп за наявністю або відсутністю когнітивних порушень через 6 місяців після захворювання були виявлені статистично значущі відмінності майже за всіма досліджуваними показниками, що включали як нейропсихологічні тести, так і рівні тривожності, депресії та нейрофіламенту (табл. 6.2).

На наступному етапі було проведено кореляційний аналіз (рис. 6.3), до якого включено тільки ті змінні, що демонстрували достовірні відмінності між групами на попередньому етапі. Це дозволило більш точно встановити зв'язки між досліджуваними показниками та рівнем когнітивного функціонування.

Психометричні показники та компоненти ЯЖ в групах порівняння

Показник	MoCA < 25 балів (n = 52)	MoCA ≥ 25 балів (n = 48)	p*
Тест Лурії, кількість слів	3 (3; 4)	8 (6,5; 9,0)	< 0,01
Тест Шульте, секунди	157 (139; 173)	118 (112; 137)	< 0,01
Шкала депресії Бека, бали	19 (15,5; 21)	6 (3; 11)	< 0,01
Ситуативна тривожність, бали	56 (45,5; 61)	24 (21; 40)	< 0,01
Особистісна тривожність, бали	47,5 (41; 53,5)	26 (23,5; 35)	< 0,01
Психічний компонент ЯЖ, бали	46,9 (44,2; 49,9)	49,8 (47,1; 51,3)	< 0,01
Фізичний компонент ЯЖ, бали	37,0 (33,8; 40,0)	49,4 (39,9; 52,0)	< 0,01

Примітка: дані наведено у вигляді Me (25; 75). Розбіжності між групами представлені за критерієм Манна – Уїтні

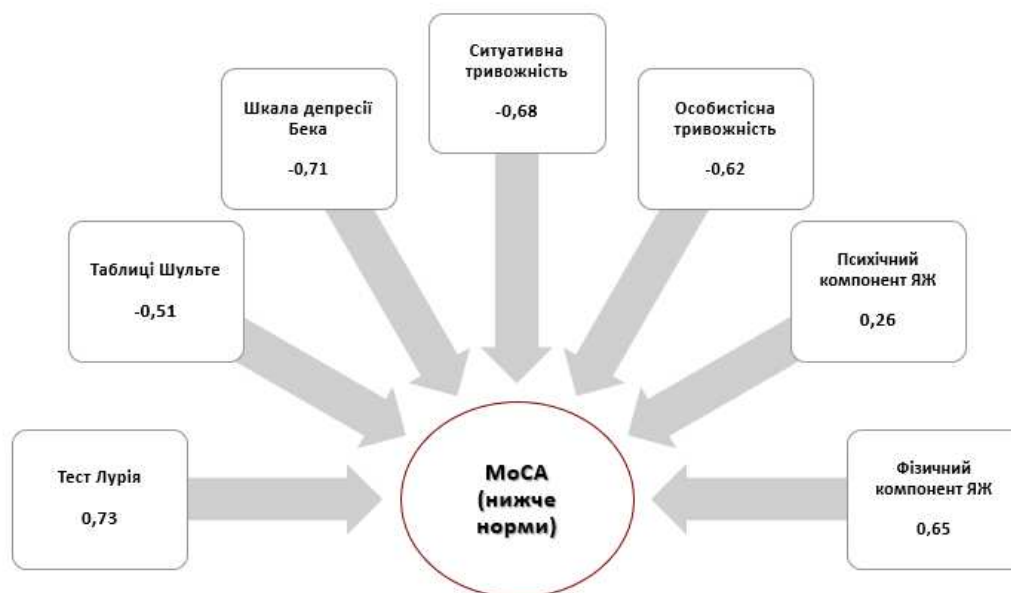


Рис. 6.3. Кореляційні зв'язки між бінарною змінною когнітивної функції та безперервними показниками психоемоційних характеристик пацієнтів.

Примітка: цифровими позначками показано кореляційний зв'язок (r)

При оцінці категорійних змінних було виявлено достовірні відмінності за рівнем депресивних симптомів, особистісної та ситуативної тривожності, а також за результатами тесту Лурії (табл. 6.3).

Таблиця 6.3

Розподіл категорійних показників під час захворювання COVID-19 у групах порівняння

Показник		MoCA < 25 балів (n = 52)	MoCA ≥ 25 балів (n = 48)	p
Тест Лурії	<i>Норма</i>	8 (15)	38 (79)	p < 0,001
	<i>Нижче</i>	44 (85)	10 (21)	
Будь-яка депресія за шкалою Бека	<i>Так</i>	47 (90)	12 (25)	p < 0,001
	<i>Ні</i>	5 (10)	36 (75)	
Помірна, виражена та важка депресія за шкалою Бека	<i>Так</i>	34 (65)	3 (6)	p < 0,001
	<i>Ні</i>	18 (35)	45 (94)	
Виражена та важка депресія за шкалою Бека	<i>Так</i>	15 (29)	0 (0)	p < 0,001
	<i>Ні</i>	37 (71)	48 (100)	
Ситуативна тривожність	<i>Так</i>	46 (88)	16 (33)	p < 0,001
	<i>Ні</i>	6 (12)	32 (67)	
Висока ситуативна тривожність	<i>Так</i>	38 (73)	5 (10)	p < 0,001
	<i>Ні</i>	14 (27)	43 (90)	
Особистісна тривожність	<i>Так</i>	46 (88)	14 (29)	p < 0,001
	<i>Ні</i>	6 (12)	34 (71)	
Висока особистісна тривожність	<i>Так</i>	26 (50)	3 (6)	p < 0,001
	<i>Ні</i>	26 (50)	45 (94)	

Примітка: дані наведено у вигляді n (%). Достовірність відмінностей між групами представлена за критерієм χ^2 з поправкою Йейтса або двостороннім критерієм Фішера

Це дозволяє припустити, що психоемоційний стан пацієнтів може відігравати роль у збереженні або розвитку когнітивного дефіциту. Візуалізація асоціацій між змінною «наявність когнітивних порушень» та відповідними категорійними змінними представлена на рис. 6.4.

З метою визначення прогностичних факторів, що можуть бути використані для оцінки ризику когнітивних порушень у пацієнтів після COVID-19, було проведено уніваріантний логістичний регресійний аналіз. До

моделі було включено як неперервні (табл. 6.4), так і категорійні (табл. 6.5) змінні, які показали статистично значущі відмінності між групами. Усі змінні мали граничне значення (cut-off value) більше нуля, що підтверджує їхню можливу значущість у прогностичній моделі.

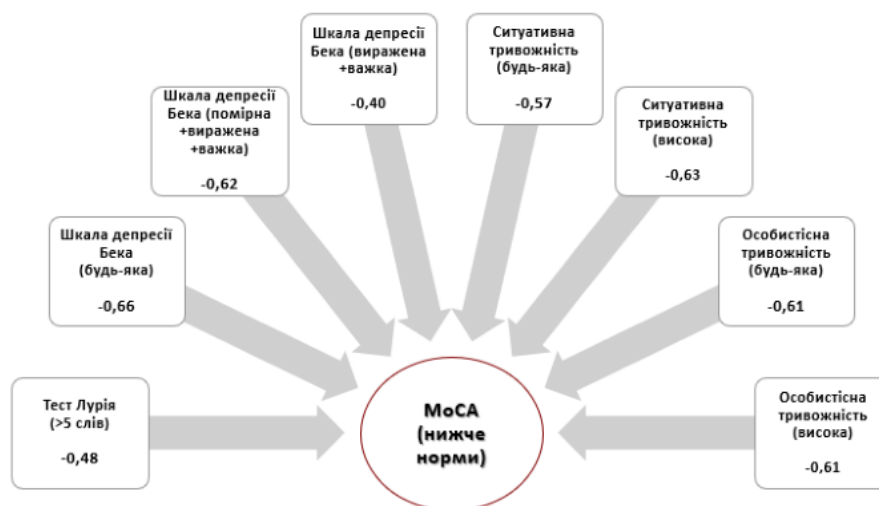


Рис. 6.4. Зв'язок між бінарними змінними когнітивної функції та психоемоційними показниками пацієнтів

Примітка: цифровими позначками показано асоціативний зв'язок (ϕ), у дужках наведено характеристики, що закодована як «1».

Таблиця 6.4

Уніваріантний логіт-аналіз предикторів когнітивних порушень (неперервні змінні)

Предиктор	β	p	ВШ (95 % ДІ)	AUC (95 % ДІ)	Se	Sp	Критерій
MoCA	-1,42	< 0,00 1	0,24 (0,13–0,44)	0,94 (0,87–0,98)	86,5	91,7	≤ 25
Тест Лурії	-0,82	< 0,00 1	0,44 (0,33–0,58)	0,92 (0,84–0,96)	75,0	91,7	≤ 4
Шкала депресії Бека	0,32	< 0,00 1	1,38 (1,23–1,55)	0,91 (0,83–0,96)	86,5	83,3	> 11
Ситуативна тривожність	0,13	< 0,00 1	1,13 (1,09–1,19)	0,89 (0,82–0,95)	78,8	85,4	> 42
Особистісна тривожність	0,14	< 0,00 1	1,15 (1,09–1,21)	0,86 (0,77–0,92)	76,9	87,5	> 38
Психічний компонент ЯЖ	-0,15	0,01	0,86 (0,76–0,97)	0,65 (0,55–0,75)	71,2	58,3	$\leq 49,49$
Фізичний компонент ЯЖ	-0,22	< 0,00 1	0,80 (0,74–0,87)	0,87 (0,79–0,93)	86,5	83,3	$\leq 39,12$

**Уніваріантний логіт-аналіз предикторів когнітивних порушень
(категорійні змінні)**

Предиктор	β	p	ВШ (95 % ДІ)	AUC (95 % ДІ)	Se	Sp
<i>Тест Лурії</i>	3,04	< 0,001	20,90 (7,49–58,31)	0,82 (0,73–0,89)	84,6	79,2
<i>Будь-яка депресія</i>	3,34	< 0,001	28,20 (9,11–87,30)	0,83 (0,74–0,90)	90,4	75
<i>Помірна та важка депресія</i>	3,34	< 0,001	28,33 (7,71–104,06)	0,80 (0,70–0,87)	65,4	93,7
<i>Ситуативна тривожність</i>	2,73	< 0,001	15,33 (5,41–43,43)	0,78 (0,68–0,85)	88,5	66,7
<i>Висока ситуативна тривожність</i>	3,15	< 0,001	23,34 (7,69–70,86)	0,81 (0,72–0,88)	73,1	89,6
<i>Особистісна тривожність</i>	2,92	< 0,001	18,62 (6,49–53,43)	0,80 (0,70–0,87)	88,5	70,8
<i>Висока особистісна тривожність</i>	2,71	< 0,001	15,0 (4,13–54,44)	0,72 (0,62–0,80)	50	93,8

Окремо було проведено оцінку прогностичної спроможності важких субодиниць фосфорильованого нейрофіламенту (табл. 6.6), які є маркерами нейроаксонального ушкодження. Високі рівні цих субодиниць асоціювалися з наявністю когнітивного дефіциту, що узгоджується з попередніми результатами досліджень про нейротоксичну дію COVID-19.

Усі виявлені предиктори з високим рівнем достовірності були включені до моделі множинного логістичного регресійного аналізу, яка дозволила побудувати узагальнену прогностичну модель для виявлення пацієнтів з ризиком збереження когнітивних порушень через 6 місяців після перенесеного COVID-19. Така модель може стати підґрунтям для впровадження скринінгових програм та індивідуалізованого підходу до реабілітації в умовах післяковідного спостереження.

**Уніваріантний логіт-аналіз результату важких субодниць
фосфорильованого нейрофіламенту як предиктора когнітивних
порушень через 6 місяців спостереження**

Предиктор	β	p	ВШ (95 % ДІ)	AUC (95 % ДІ)	Se	Sp	Критерій
<i>NfL (нг/л)</i>	0,55	< 0,001	1,74 (1,40–2,16)	0,93 (0,86–0,97)	82,7	91,7	> 8,37
<i>NfL (> норми)</i>	2,5	< 0,001	12,18 (2,65–56,05)	0,65 (0,55–0,75)	34,6	95,8	> 0

6.2. Прогностична модель когнітивних порушень

Для оцінки ймовірності розвитку неврологічних порушень у пацієнтів, які перенесли COVID-19, було проведено множинний логістичний регресійний аналіз із включенням предикторів, що виявили статистичну значущість на попередніх етапах дослідження. Зокрема, до аналізу були включені змінні, що показали істотні кореляційні зв'язки (парні та канонічні) з когнітивними порушеннями, а також ті, що мали добрі діагностичні властивості за результатами ROC-аналізу.

Проведення логістичної регресії дало змогу побудувати кілька моделей прогнозування з високими якісними характеристиками. Основні статистичні параметри цих моделей, зокрема значення коефіцієнтів, рівні значущості та індекси відповідності, наведені у табл. 6.7. Порівняльна характеристика ефективності моделей (на основі чутливості, специфічності, точності, площі під ROC-кривою тощо) представлена в табл. 6.8. Результати аналізу показали, що найбільш інформативною та статистично обґрунтованою є модель, яка включає три змінні:

- бінарний показник перевищення норми нейрофіламенту легкого ланцюга (NfL) як біомаркер нейроаксонального ушкодження;
- бінарний показник наявності ситуативної тривожності як психоемоційного чинника ризику;

- кількісний показник за таблицями Шульте, що відображає рівень концентрації уваги та швидкість сенсомоторних реакцій.

Таблиця 6.7

Множинний логіт-аналіз предикторів когнітивних порушень

Прогностичні змінні	Коефіцієнт регресії β	Стандартна похибка коефіцієнта β	Вальд	p	Скориговані ВШ (95 % ДІ)
Модель 1					
<i>Вільний член</i>	5,4	3,68	2,16	0,14	–
<i>NfL вищі за норму</i>	1,90	0,86	4,86	0,028	6,66 (1,23–35,92)
<i>Наявність особистісної тривожності (за STAI)</i>	2,73	0,57	22,73	< 0,001	15,27 (4,98–46,86)
<i>Психічний компонент ЯЖ, бали</i>	–0,15	0,075	3,95	0,047	0,86 (0,74–0,99)
Модель 2					
<i>Вільний член</i>	–5,51	1,45	14,33	< 0,001	–
<i>NfL вищі за норму</i>	2,30	0,92	6,22	0,013	9,95 (1,63–60,59)
<i>Наявність ситуативної тривожності</i>	1,84	0,59	9,53	0,002	6,26 (1,95–20,07)
<i>Шульте, бали</i>	0,03	0,011	7,63	0,006	1,03 (1,01–1,05)
Модель 3					
<i>Вільний член</i>	5,88	3,60	2,67	0,102	–
<i>NfL вищі за норму</i>	1,97	0,85	5,40	0,020	7,18 (1,36–37,87)
<i>Наявність ситуативної тривожності</i>	2,58	0,57	20,43	< 0,001	13,14 (4,30–40,13)
<i>Психічний компонент ЯЖ, бали</i>	–0,16	0,07	4,63	0,031	0,85 (0,74–0,99)

**Порівняння характеристик моделей множинного логіт-аналізу
предикторів когнітивних порушень (через 6 місяців спостереження)**

Модель	AUC	SE	95 % ДІ	Se	Sp
<i>Модель 1</i>	0,87	0,037	0,79–0,93	82,7	83,3
<i>Модель 2</i>	0,88	0,038	0,80–0,93	82,7	89,6
<i>Модель 3</i>	0,86	0,037	0,78–0,92	80,8	81,2

На підставі цих змінних було побудовано рівняння логістичної регресії для прогнозування ймовірності когнітивного зниження (визначеного як MoCA < 25 балів):

$$\ln(p/1-p) = 0,87 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 \quad (\text{формула 5.1}), \text{ де:}$$

p – вірогідність когнітивного зниження;

0,87 – вільний член;

x_1 – бінарний показник перевищення норми NfL;

x_2 – бінарний показник вираженості ситуативної тривожності;

x_3 – показник вираженості порушення уваги за таблицями Шульте.

$\beta_1, \beta_2, \beta_3$ – коефіцієнти регресії, визначені в результаті моделювання.

При формуванні остаточної моделі були використані лише ті випадки, у яких був повний набір значень по всіх включених змінних. При цьому кількість спостережень на один предиктор відповідає загальноприйнятому критерію адекватності – понад 10 спостережень на змінну, що гарантує стабільність і надійність отриманих оцінок.

Обрана модель продемонструвала високі прогностичні властивості: вона пояснює 53,43% варіації залежної змінної (індекс псевдо- R^2) та забезпечує правильну класифікацію 84% випадків, що свідчить про її хорошу дискримінаційну здатність.

Аналіз мультиколінеарності, результати якого наведено в таблиці 6.9, засвідчив відсутність статистично значущої залежності між включеними

предикторами, що підтверджує стабільність моделі та відсутність внутрішнього конфлікту між змінними.

Таблиця 6.9

Кореляційна матриця показників, що увійшли у підсумкове рівняння

	Вільний член	Шульте, бали	NfL вищі за норму	Наявність ситуативної тривожності
<i>Вільний член</i>	1,0	-0,95	-0,09	-0,19
<i>Шульте, бали</i>	-0,95	1,0	-0,16	0,27
<i>NfL вищі за норму</i>	-0,09	-0,16	1,0	-0,04
<i>Наявність ситуативної тривожності</i>	-0,19	0,27	-0,04	1,0

Для оцінки відповідності моделі реальним даним було застосовано кілька статистичних критеріїв. Зокрема, критерій Хосмера–Лемешова склав 9,326 при $p = 0,32$, що свідчить про відсутність статистично значущих відхилень між спостережуваними та прогнозованими значеннями. Додатково, застосування методу максимальної правдоподібності дало значення $\chi^2 = 51,173$ при $df = 3$, $p < 0,0001$, що підтверджує високу значущість включених предикторів у поясненні змінної результату.

Для остаточного підтвердження адекватності моделі був проведений аналіз залишкових величин. Результати, представлені на рис. 6.5, не виявили систематичних відхилень або патернів у залишках, що додатково засвідчує відповідність моделі реальним спостереженням.

Отже, побудована логістична регресійна модель є статистично обґрунтованою, методологічно вивіреною та має високу прогностичну ефективність. Вона може бути використана як основа для клінічного інструменту скринінгу пацієнтів із високим ризиком когнітивного зниження після перенесеного COVID-19 та впровадження персоналізованих стратегій втручання на ранніх етапах спостереження.

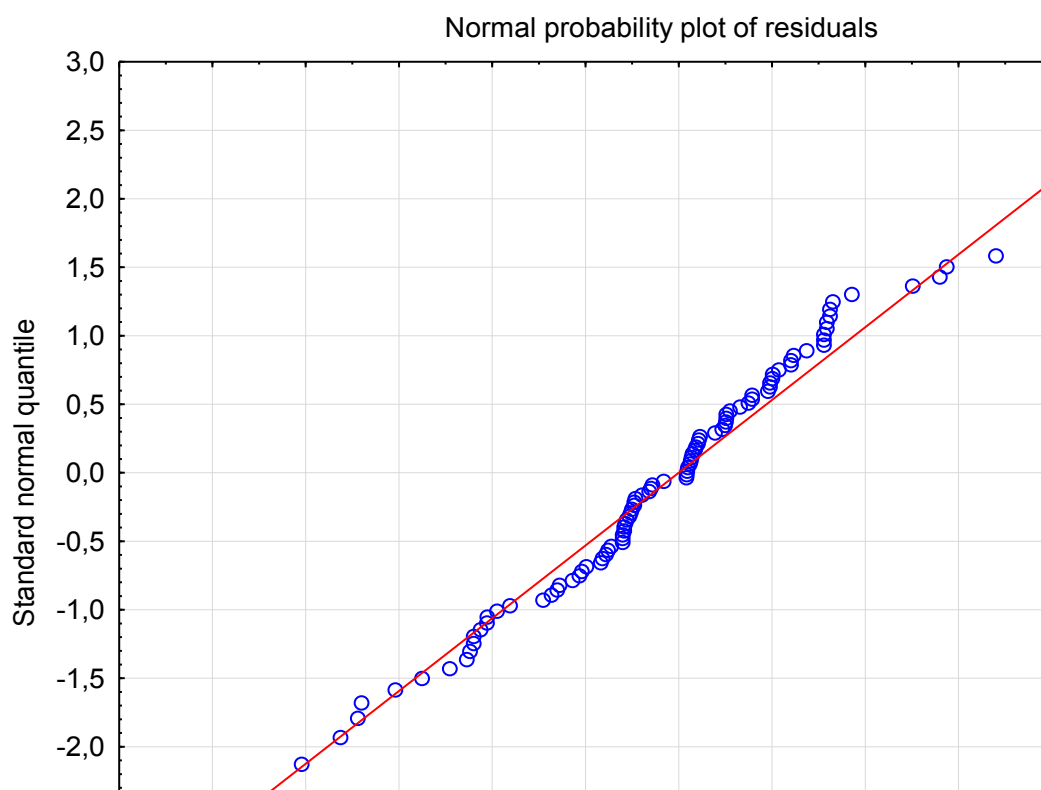


Рис. 6.5. Розподіл залишків побудованої моделі

6.3. ROC-аналіз прогнозування когнітивних порушень

З метою оцінки ефективності побудованої логістичної моделі для прогнозування когнітивних порушень у пацієнтів, які перенесли захворювання на COVID-19, було проведено ROC-аналіз (Receiver Operating Characteristic). Цей метод дозволяє визначити чутливість і специфічність моделі при різних порогових значеннях та встановити загальну прогностичну здатність моделі шляхом аналізу площі під ROC-кривою (AUC – Area Under the Curve).

Проведений ROC-аналіз засвідчив високу діагностичну точність побудованої множинної логістичної регресійної моделі. Значення площі під кривою (AUC) становило 0,88 (95% довірчий інтервал: 0,80–0,93; $p < 0,0001$), що свідчить про дуже добру прогностичну здатність моделі (рис. 6.6). В межах клінічної інтерпретації $AUC > 0,8$ вказує на високий рівень точності діагностичного інструменту. Отже, модель може бути ефективно використана у клінічній практиці для скринінгу ризику когнітивного зниження у пацієнтів після COVID-19.

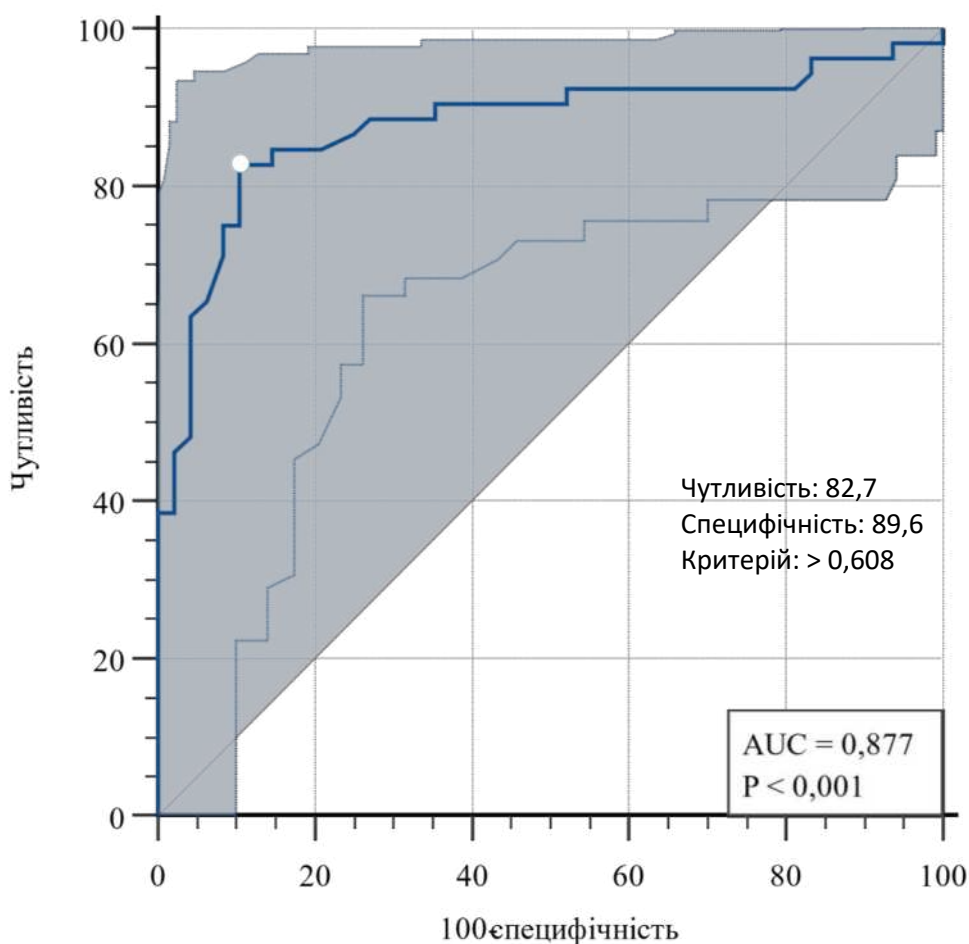


Рис. 6.6. ROC-крива моделі прогнозування когнітивних порушень

Було встановлено, що за значенням функції логістичної моделі (формула 5.1), якщо результат перевищує 0,608, пацієнт може бути віднесений до групи з високою ймовірністю збереження нормального рівня когнітивних функцій через 6 місяців. Напроти, значення нижче цього порогового рівня свідчить про підвищений ризик розвитку когнітивних порушень. Ця гранична точка є оптимальною за критеріями максимальної суми чутливості (Se) та специфічності (Sp), які для моделі становили відповідно 82,7% та 89,6%.

Наступним етапом дослідження стало порівняння діагностичної точності побудованої комплексної моделі з точністю прогнозування для кожного з окремих предикторів, які увійшли до її складу. З цією метою також було використано методику ROC-аналізу, що дозволило окремо оцінити ефективність:

- рівня фосфорильованого нейрофіламенту легкого ланцюга (pNfL);

- наявності ситуативної тривожності за шкалою Спілбергера;
- кількісного результату тесту за таблицями Шульте (оцінка уваги та психомоторного темпу).

Результати аналізу (рис. 6.7) продемонстрували, що хоча кожен із зазначених показників має прогностичну цінність, жоден з них окремо не досягає такої точності, як поєднання всіх трьох у рамках мультिवаріантної моделі. Статистичне порівняння площ під кривими підтвердило достовірну перевагу комплексної моделі над кожним із факторів уніваріантно.

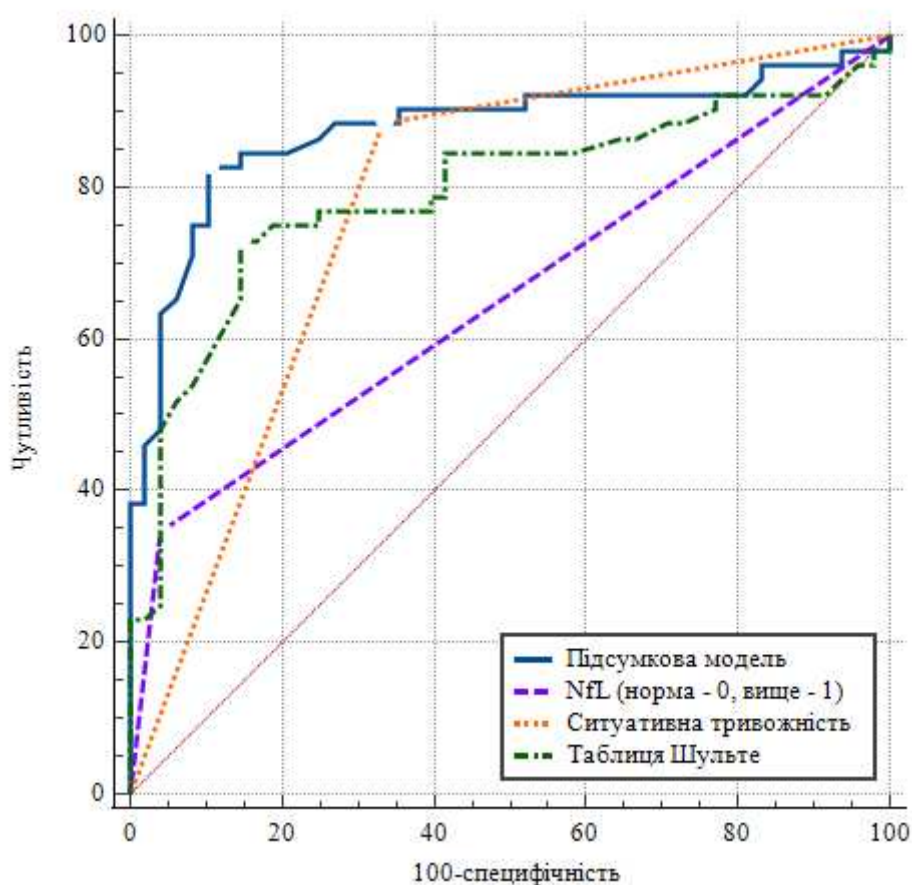


Рис. 6.7. Порівняння ROC-кривих отриманої моделі прогнозування когнітивних порушень та її складових

Отже, комбіноване використання трьох предикторів (високий рівень pNfL, наявність ситуативної тривожності та порушення уваги за результатами таблиць Шульте) значно підвищує точність прогнозу когнітивного зниження. Згідно з результатами логістичного аналізу, наявність всіх трьох факторів

одночасно збільшує шанси розвитку когнітивних порушень через 6 місяців після перенесеного COVID-19 у 27,98 разів.

Висновки до розділу 6

ROC-аналіз підтвердив високу діагностичну здатність побудованої логістичної моделі для прогнозування когнітивного зниження у пацієнтів після перенесеного COVID-19.

Площа під ROC-кривою склала 0,877 (95% ДІ: 0,796–0,934; $p < 0,0001$), що свідчить про дуже добру прогностичну здатність моделі.

Оптимальне порогове значення (cut-off) становить 0,608, при якому чутливість дорівнює 82,7%, а специфічність – 89,6%.

Комбіноване використання трьох предикторів – порушення уваги, ситуативна тривожність і підвищені рівні нейрофіламентів – забезпечує значно вищу точність прогнозу, ніж окреме використання будь-якого з них.

Згідно з розрахунками логістичної моделі, шанс розвитку когнітивних порушень через 6 місяців у пацієнтів із наявністю всіх трьох предикторів зростає у 27,98 рази.

РОЗДІЛ 7

УЗАГАЛЬНЕННЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Коронавірусна хвороба (COVID-19 – це інфекційне респіраторне захворювання, спричинене вірусом SARS-CoV-2, яке характеризується не лише ураженням дихальних шляхів, а й здатністю впливати на різні органи та системи організму. Через високий рівень контагіозності та здатність до системного ураження, COVID-19 набув глобального поширення та був визнаний Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) пандемією.

Згідно з офіційними даними ВООЗ, станом на 13 квітня 2024 року в Україні було зареєстровано 5 557 995 підтверджених випадків захворювання, з яких 112 418 завершилися летально. Загальні економічні втрати за період 2020–2024 років оцінюються у понад 12–15 трильйонів доларів США.

Незважаючи на поступове зниження гостроти пандемії, захворювання COVID-19 продовжує привертати увагу науковців і практичних лікарів, насамперед через складні та багатогранні наслідки, що виникають після одужання. Ці віддалені наслідки все частіше об'єднують під терміном постковідний синдром (COVID-Long) [6], який потребує поглибленого вивчення.

Постковідний синдром – це мультисистемне патологічне порушення, що може розвинути навіть після безсимптомного або легкого перебігу інфекції. Йому притаманні тривалі прояви з боку дихальної, серцево-судинної, нервової та психічної систем, які можуть зберігатися понад 12 тижнів [8]. Особливо значущими є неврологічні ускладнення, які можуть виникати як під час гострого періоду захворювання, так і у відновному періоді. До таких ускладнень належать ураження центральної та периферичної нервової систем, нейрон-м'язові порушення, а також полірадикулопатії, включно з синдромом Гієна-Барре та його варіантом – синдромом Міллера-Фішера [10, 11].

З огляду на вищевикладене, метою даного дослідження стало вивчення клінічних та параклінічних особливостей пацієнтів, які перенесли COVID-19, з акцентом на своєчасне виявлення когнітивних розладів та удосконалення методів їх прогнозування.

У дослідженні брали участь 100 пацієнтів віком від 18 до 60 років. Всі учасники були розподілені на дві групи:

- група 1 (основна) – 69 пацієнтів, які перенесли COVID-19 (лікування амбулаторне або стаціонарне);

- група 2 (контрольна) – 31 пацієнт, який не мав в анамнезі COVID-19.

Пацієнти основної групи додатково поділялись на дві підгрупи залежно від рівня фосфорильованого нейрофіламенту легкого ланцюга (NfL), який є чутливим біомаркером нейроаксонального ушкодження:

- підгрупа NfL-N – з нормальним рівнем маркера;

- підгрупа NfL-P – з підвищеним рівнем маркера (з урахуванням вікових норм).

У рамках дослідження проводився комплексний аналіз, що включав:

- детальний збір скарг і анамнезу;

- клініко-неврологічний огляд;

- оцінку когнітивних функцій;

- нейропсихологічне тестування;

- визначення якості життя;

- лабораторне обстеження.

Найпоширенішими скаргами серед учасників основної групи (> 90%) були підвищена температура тіла, головний біль, загальна слабкість, втомлюваність, запаморочення.

Супутня патологія найчастіше включала:

- ендокринну патологію – 45%;

- серцево-судинну – 36%;

- офтальмологічну – 32%.

Статистично значущої різниці у поширеності супутніх захворювань між основною та контрольною групами не було виявлено.

В центрі уваги цього дослідження були когнітивні порушення, адже, за даними літератури, вони є поширеним наслідком перенесеного COVID-19. Такі порушення часто поєднуються з депресією, тривожними розладами та панічними атаками.

Для оцінки когнітивного дефіциту використовувалась шкала МоСА, результати якої показали:

- в основній групі більшість мали легке когнітивне зниження на момент включення в дослідження (42%, 95% ДІ 31–54%) та через 6 місяців (45%, 95% ДІ 34–57%);

- помірне та значне зниження реєструвалося у 28% і 29% відповідно;

- у контрольній групі переважали особи без когнітивного дефіциту (97%, 95% ДІ 84–99%).

Пам'ять оцінювали за методикою Лурії («10 слів»). Пацієнти основної групи запам'ятовували значно менше слів, ніж контрольні (4 (3;6) слів проти 9 (8;9), $p < 0,001$) як на початку дослідження, так і через 6 місяців. Частка пацієнтів із порушенням запам'ятовування зросла з 78% до 90%.

Аналіз переключення уваги за таблицями Шульте продемонстрував:

- значно довший час виконання завдань в основній групі порівняно з контрольною як на початку (151 с проти 119 с, $p < 0,001$), так і через 6 місяців (127 с проти 98 с, $p < 0,001$);

- в динаміці в обох групах показники покращувались, але різниця між групами зберігалась.

Психоемоційний стан оцінювався за шкалами BDI (депресія) та STAI (тривожність):

- в основній групі понад 50% пацієнтів мали помірну та виражену депресію (54% на початку, 61% через 6 місяців);

- у контрольній – лише легкі прояви (7%), або їхня відсутність.

Ситуативна та особистісна тривожність в основній групі була значно вищою за даними STAI:

- на момент включення 90% мали помірний і високий рівень ситуативної тривожності;

- особистісна тривожність була підвищеною у 87% (проти 0% у контрольній групі);

- через 6 місяців зберігалась стійка тенденція до переважання високого рівня тривожності в основній групі (99% та 91% відповідно), тоді як у контрольній групі усі пацієнти демонстрували лише низький рівень.

Подальший аналіз кореляційних зв'язків між показниками когнітивного статусу за шкалою МоСА та іншими психоемоційними й біологічними маркерами продемонстрував низку важливих закономірностей. Було виявлено, що результати тесту МоСА демонструють сильну пряму кореляцію з даними тесту на запам'ятовування 10 слів (тест Лурії), що свідчить про тісний взаємозв'язок між загальним когнітивним функціонуванням і епізодичною пам'яттю. Водночас спостерігалась сильна зворотна кореляція між балами за МоСА та рівнем депресивних симптомів за шкалою Бека як під час первинного обстеження, так і через 6 місяців. Це означає, що погіршення когнітивних функцій супроводжувалось зростанням рівня депресії.

Крім того, результати за шкалою Бека демонстрували пряму кореляцію середньої сили з показниками ситуативної та особистісної тривожності за шкалою Спілбергера. Це дозволяє зробити висновок про коморбідність тривожних і депресивних розладів у даної категорії пацієнтів, які, ймовірно, взаємно посилюють негативний вплив на когнітивну сферу.

Аналіз психоемоційних характеристик в основній групі залежно від рівня нейрофіламенту легких ланцюгів (NfL) показав важливу роль цього біомаркера. На момент включення у дослідження пацієнти з підвищеним рівнем нейрофіламенту (підгрупа NfL-P) мали достовірно нижчі значення за шкалою МоСА порівняно з пацієнтами із нормальним рівнем NfL (підгрупа

NfL-N) ($p < 0,001$). Частка осіб з помірним когнітивним зниженням або деменцією серед NfL-P становила 53% (95% ДІ 32–73%), що значно перевищувало аналогічний показник у підгрупі NfL-N – 18% (95 % ДІ 10–31 %), $p < 0,001$.

Виявлено сильний зворотний кореляційний зв'язок між рівнем нейрофіламенту в сироватці крові (нг/мл) та кількістю балів за МоСА. Іншими словами, зі збільшенням рівня NfL спостерігалось достовірне зниження когнітивного функціонування. Ця тенденція зберігалась і при повторному обстеженні через 6 місяців, хоча сила зв'язку зменшилася до середньої ($p < 0,05$).

Порівняння динаміки когнітивних змін у підгрупах NfL-N і NfL-P показало, що пацієнти з підвищеним рівнем NfL мали стабільно гірші результати за МоСА як на початку дослідження, так і через 6 місяців. Аналогічна тенденція спостерігалась у тесті Лурії – пацієнти підгрупи NfL-P запам'ятовували достовірно менше слів як при первинному тестуванні, так і при повторному, хоча динамічних змін у межах кожної з підгруп не зафіксовано ($p > 0,05$).

Дослідження здатності до переключення уваги за допомогою тесту Шульте не виявило достовірних відмінностей між підгрупами з різними рівнями NfL ($p > 0,05$), однак було зафіксовано середньої сили прямий кореляційний зв'язок між рівнем NfL і часом проходження тесту ($r_s = 0,46$ на початку та $r_s = 0,54$ через 6 місяців, обидва $p < 0,05$), що вказує на потенційний негативний вплив нейродегенеративного процесу на увагу.

На початку дослідження рівні депресії за шкалою Бека не відрізнялися між підгрупами NfL-N та NfL-P. Проте вже через 6 місяців у підгрупі з підвищеним NfL спостерігалось статистично значуще погіршення – як за середнім балом ($p = 0,036$), так і за часткою пацієнтів з вираженою/тяжкою депресією (58 % проти 28 % відповідно).

Показники ситуативної та особистісної тривожності за шкалою Спілбергера також були достовірно вищими у підгрупі NfL-P на початку дослідження. Прямі кореляційні зв'язки середньої сили між рівнем NfL та тривожністю підтверджують значущість цього біомаркера як потенційного індикатора психоемоційного стану: $r_s = 0,41$ та $r_s = 0,46$ відповідно (обидва $p < 0,05$).

Якість життя (ЯЖ), оцінена за опитувальником SF-36, була суттєво нижчою у пацієнтів основної групи порівняно з контрольною за більшістю субшкал під час першого візиту. Виняток становили соціальне функціонування (СФ) та психічне здоров'я (ПЗ), де відмінності були недостовірними. Загальний стан здоров'я (ЗЗ), навпаки, був вищим у основній групі. Через 6 місяців перевага за більшістю субшкал SF-36 залишалась на боці контрольної групи. Динаміка ЯЖ у пацієнтів основної групи була достовірною лише за шкалою ЗЗ, тоді як у контрольній групі – тільки за ПЗ.

Було виявлено зворотний кореляційний зв'язок середньої сили між фізичним компонентом SF-36 та рівнем NfL ($p < 0,05$), однак подібного зв'язку з психічним компонентом не виявлено ($p = 0,24$). Це свідчить про більший вплив нейродегенеративних змін на фізичне, а не психоемоційне самопочуття в довготривалій перспективі.

Додатково було встановлено, що фізичний компонент SF-36 має сильний зворотний зв'язок із балами за шкалою Бека та рівнями тривожності (чим вищі симптоми депресії та тривоги – тим нижча якість фізичного самопочуття). Прямий сильний зв'язок виявлено між фізичним компонентом та оцінками за MoCA, а також зв'язок середньої сили – з результатами тесту Лурії. Для психічного компоненту SF-36 виявлено слабкі прямі зв'язки з MoCA та тестом Лурії і зворотний слабкий – з шкалою Бека.

Для прогнозування ймовірності когнітивних порушень через 6 місяців після перенесеного COVID-19 була розроблена мультифакторна логістична модель, до якої увійшли такі змінні: результат тесту Шульте (увага), наявність ситуативної тривожності та підвищений рівень нейрофіламенту. Модель мала

високу прогностичну здатність, про що свідчить площа під ROC-кривою ($AUC = 0,88$, 95 % ДІ $0,80-0,93$, $p < 0,0001$). Це значно перевищувало прогностичну спроможність кожного з факторів окремо, що підтверджує доцільність використання комплексного підходу в оцінці ризику когнітивного дефіциту.

Отже, поєднання таких чинників, як підвищений рівень нейрофіламенту, наявність ситуативної тривожності та зниження концентрації уваги (за тестом Шульте), суттєво підвищують шанси на виявлення когнітивних порушень у віддаленому періоді після перенесеної інфекції COVID-19 – у 27,98 рази.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі проведено комплексне клініко-неврологічне, нейропсихологічне та лабораторне дослідження пацієнтів, які перенесли COVID-19, що дозволило здійснити ґрунтовний аналіз змін когнітивних функцій у динаміці. На основі отриманих результатів запропоновано нове науково-практичне вирішення проблеми прогнозування розвитку когнітивних порушень у цієї категорії пацієнтів, що ґрунтується на об'єктивних показниках, включаючи результати шкал MoCA, тесту Лурія, оцінки тривожності, депресії та рівня нейрофіламенту в крові, що свідчить про мультидисциплінарний підхід до проблеми.

1. У пацієнтів, які перенесли COVID-19, вже на 10-й день після початку захворювання виявлено переважаючі симптоми, що відображають ураження центральної нервової системи. Найбільш частими клінічними проявами були підвищена стомлюваність (у 99% пацієнтів), головний біль (97%), загальна слабкість (96%) та запаморочення несистемного характеру (93%), що свідчить про полікомпонентний характер неврологічної дисфункції. Менш вираженими, але клінічно значущими були симптоми гіпосмії/дисгевзії (7%), що може вказувати на раннє залучення лімбічних та фронтальних структур мозку в патогенетичний процес.

2. Установлено, що у пацієнтів, які перенесли COVID-19, когнітивні порушення зберігаються в динаміці спостереження. Зокрема, у 42% пацієнтів основної групи виявлено легке когнітивне зниження під час першого обстеження, а через 6 місяців цей показник становив 45%. Помірне і значне зниження когнітивних функцій спостерігалось у 28% та 29% відповідно. Водночас, у контрольній групі збереження нормальних когнітивних функцій виявлено у 97% випадків під час обох оцінок. Тест Лурія підтвердив достовірно гіршу здатність до запам'ятовування у пацієнтів основної групи (медіана – 4 слова проти 9 у контролі, $p < 0,001$), що не змінилось і через 6 місяців. Порушення уваги за даними таблиць Шульте виявлялися значно

частіше в основній групі ($p < 0,001$), що свідчить про стійке зниження когнітивної продуктивності.

3. Психоемоційні порушення, зокрема депресивні розлади та підвищена тривожність, виявлені як важливий супровідний компонент постковідного синдрому. Депресію помірного та вираженого ступеня спостерігали у 54% пацієнтів основної групи, у той час як у контрольній групі такі стани не реєструвалися. Ситуативна тривожність середнього та високого рівня була характерною для 90 % пацієнтів основної групи. Особистісна тривожність середнього та високого ступеня була виявлена у 87% випадків, що вказує на глибокий психоемоційний дистрес після перенесеного COVID-19.

4. Якість життя пацієнтів, які перенесли COVID-19, значно знижена. За даними опитувальника SF-36, достовірна різниця між основною і контрольною групами була за більшістю субшкал як під час першого, так і другого обстеження. Особливо відчутним було зниження за шкалами фізичного функціонування, ролевого функціонування та життєвої активності, що корелювало з наявністю тривожних та депресивних симптомів.

5. Виявлено статистично значущі відмінності у концентрації нейрофіламенту між групами. У пацієнтів основної групи середній рівень нейрофіламенту в крові становив 10,99 нг/мл, що в рази перевищував аналогічний показник у контрольній групі (3,86 нг/мл), підтверджуючи гіпотезу про нейродегенеративний процес у центральній нервовій системі, що має місце при COVID-19.

6. На основі проведеного кореляційного аналізу та результатів логістичної регресії було підтверджено, що поєднання високих концентрацій фосфорильованого нейрофіламенту, підвищеної ситуативної тривожності та порушень уваги за тестом Шульте значно підвищують ризик когнітивних порушень через 6 місяців після хвороби (відношення шансів – 27,98).

7. Розроблена логістична модель прогнозування когнітивних порушень виявила високу прогностичну здатність ($AUC = 0,88$; 95 % ДІ 0,80–0,93; $p < 0,0001$), що дає змогу з високою точністю ідентифікувати пацієнтів, які

знаходяться у групі підвищеного ризику щодо розвитку нейрокогнітивних порушень після COVID-19. Дана прогностична модель має практичну цінність для клінічної діяльності й може бути використана для скринінгу пацієнтів, які перенесли COVID-19 з легким та середньотяжким перебігом. Вона дозволяє своєчасно виявити осіб із високим ризиком розвитку нейрокогнітивних змін та своєчасно провести відповідні профілактичні чи коригувальні втручання.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рекомендується підвищити настороженість з боку лікарів первинної ланки та неврологів щодо можливого розвитку когнітивних та психоемоційних порушень у пацієнтів після перенесеного COVID-19. Доцільно проводити первинне скринінгове обстеження неврологічного та нейропсихологічного статусу на 10-й день захворювання, а також повторну оцінку через 6 місяців після одужання.

2. Для своєчасного виявлення когнітивного дефіциту необхідно проводити скринінгову оцінку когнітивних функцій у всіх пацієнтів після COVID-19. Оптимальним інструментом для цього є Монреальська шкала когнітивної оцінки (MoCA), яка дозволяє швидко і ефективно виявити легкі когнітивні порушення.

3. Рекомендованим є скринінг психоемоційного стану з використанням шкали депресії Бека та шкали тривожності Спілбергера. При виявленні помірного чи тяжкого рівня тривожності або депресії доцільним є направлення пацієнта до психіатра або клінічного психолога з подальшим індивідуальним планом психокорекції або медикаментозної терапії.

4. Для оцінки нейродегенеративних змін у постковідних пацієнтів доцільним є визначення рівня фосфорильованого нейрофіламенту у крові. Даний біомаркер є специфічним для ураження нейронів і дозволяє на ранніх етапах ідентифікувати пацієнтів з високим ризиком когнітивного погіршення.

5. Розроблена статистична модель може бути використана в клінічній практиці як інструмент для раннього прогнозування когнітивних порушень. Вона включає такі маркери як рівень нейрофіламенту, показники ситуативної/особистісної тривожності, результат тесту Шульте, а також суб'єктивну оцінку фізичного та психічного стану за опитувальником SF-36.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive stud / L. L. Ren, Y. M. Wang, Z. Q. Wu [et al.] // Chinese Medical Journal. 2020. Vol. 9, No. 133. Pp. 1015–1024.
2. Global epidemiology of bat coronaviruses / A. C. Wong, X. Li, S. K. Lau [et al.] // Viruses. 2019. Vol. 2, No. 11. P. 174.
3. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkin University (JHU). URL: <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>.
4. Wong's D. Virology. URL: <http://virology-online.com/viruses/CORZA4.htm> COVID-19
5. Long B., Brady W.J., Koyfman A., Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. The American Journal of Emergency Medicine. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.04.048>; Berlitz P., Bösel J., Gahna G. Neurological manifestations of COVID-19: A guideline of the German Society of Neurology. Neurology Research and Practice. 2020. T. 2. 51 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s42466-020-00097-7/>
6. Carod Artal F. J. Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19. Revista de Neurología. 2020; 70 (09):311.
7. Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Perelman C., Sepulveda R., Rebolledo P. A., Cuapio A., et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. medRxiv: The Preprint Server for Health Sciences [Internet]. 2021, Jan 30; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33532785/>.
8. Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Perelman C., Sepulveda R., Rebolledo P. A., Cuapio A., et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: asystematic review and meta-analysis. medRxiv [Internet]. 2021. URL: <http://dx.doi.org/10.1101/2021.01.27.21250617>.

9. Niaz K., Muhammad Farrukh Nisar. Coronavirus Disease-19 (COVID-19): A Perspective of New Scenario. Bentham Science Publishers; September 16, 2021. Pp. 449-8
10. Hsieh C. Y., Matias-Guiu J. A., Jesús Porta-Etessam, Sung S. F., Tomohisa Nezu, Allegri RF, et al. Consequences of the COVID-19 Pandemic on Care for Neurological Conditions. Frontiers Media SA; 2022. Frontiers in neurology, Vol. 12, issue 1664–2295.
11. Berlit P., Bösel J., Gahna G., et al. „Neurological manifestations of COVID-19“ – a guideline of the German society of neurology. *Neurol Res Pract* 2020; 2: 51. DOI: 10.1186/s42466-020-00097-7.
12. Deisenhammer F., Teunissen C. E., Tumani H. Cerebrospinal fluid in neurologic disorders. Amsterdam: Elsevier; 2017, 146.
13. Bechter K., Brown D., & Najjar S. (2019). Editorial: Recent Advances in Psychiatry From Psycho-Neuro-Immunology Research: Autoimmune Encephalitis, Autoimmune Encephalopathy, and Mild Encephalitis. *Frontiers in Psychiatry*, 10. URL: <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00169>.
14. Rawson T., Iosa M., Ricci F., Zisis Kozlakidis, Su L., Ropert C., et al. Coronavirus Disease (COVID-19): Pathophysiology, Epidemiology, Clinical Management and Public Health Response, Vol. II (volume I.B). Frontiers Media SA. 2023. 815.
15. Skripuletz T., Oivind Torkildsen, Refik Pul, Kurt-Wolfram Sühs. New Cerebrospinal Fluid Research to Uncover Mechanisms Driving Neurological and Psychiatric Diseases. Frontiers Media SA; 2020. 10.
16. Dhochak N., Singhal T., Kabra S.K., Lodha R. Pathophysiology of COVID-19: Why Children Fare Better than Adults? *The Indian Journal of Pediatrics*. URL: <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03322-y>.
17. Fang F., Lu X. Facing the pandemic of 2019 novel coronavirus infections: the pediatric perspectives [Chinese]. *Chinese Journal of Pediatrics*, 2020.

18. Ren L. L., Wang Y. M., Wu Z. Q., Xiang Z. C., Guo L., Xu T., ... & Li H. (2020). Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chinese Medical Journal*, 133 (9), 1015–1024.
19. Zimmermann P., Curtis N. *Arch. Dis. Child.*, 2020; 0:1–11. DOI:10.1136/archdischild-2020–320338.
20. Lamprecht B. Is there a post-COVID syndrome. *Pneumologe*. 2020. DOI: 10.1007/s10405-020-00347-0.
21. Vink M., Vink-Niese A. Could cognitive behavioural therapy be an effective treatment for long COVID and post COVID-19 fatigue syndrome? Lessons from the Qure study for Q-fever fatigue syndrome. *Healthcare*. 2020. DOI: 10.3390/healthcare8040552.
22. Wostyn P. COVID-19 and chronic fatigue syndrome: Is the worst yet to come? *Med Hypotheses*. 2021; 146:110469. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110469.
23. Siriken B., Başkan C., Güler A., Demir H., Aka N. Coronavirus Disease (COVID-19). *Livre de Lyon*. 2020; 66–65.
24. Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Perelman C., Sepulveda R., Rebolledo P. A., Cuapio A., et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. medRxiv: The Preprint Server for Health Sciences [Internet]. 2021. Jan 30; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33532785/>
25. Long B., Brady W. J., Koyfman A., Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.04.048>.
26. World Health Organization. A clinical case definition of post COVID19 condition by a Delphi consensus. URL: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoVPost_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1. 2021. Accessed May 5, 2024.
27. Ceban F., et al. Fatigue and cognitive impairment in post-COVID-19 syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Brain Behav. Immun.* 101, 93–135 (2022).

28. Al-Aly Z., Bowe B. & Xie Y. Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection. *Nat. Med.* 2022. URL: <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01840-0>.
29. FAIR Health. Patients Diagnosed with Post-COVID Conditions: An Analysis of Private Healthcare Claims Using the Official ICD-10 Diagnostic Code (FAIR Health, 2022).
30. Davis H. E., et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *eClinicalMedicine*. 38, 101019 (2021).
31. Ceban F., et al. Fatigue and cognitive impairment in post-COVID-19 syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Brain Behav. Immun.* 2022. 101, 93–135.
32. Xie Y., Xu E., Bowe B. & Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat. Med.* 2022. 28, 583–590.
33. Xie Y. & Al-Aly Z. Risks and burdens of incident diabetes in long COVID: a cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022. 10, 311–321.
34. Swank Z., et al. Persistent circulating severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 spike is associated with post-acute coronavirus disease 2019 sequelae. *Clin. Infect. Dis.* 2022. URL: <https://doi.org/10.1093/cid/ciac722>.
35. Proal A. D. & VanElzakker M. B. Long COVID or post-acute sequelae of COVID-19 (PASC): an overview of biological factors that may contribute to persistent symptoms. *Front. Microbiol.* 2021. 12, 698169.
36. Klein J., et al. Distinguishing features of Long COVID identified through immune profiling. Preprint at medRxiv. 2022. URL: <https://doi.org/10.1101/2022.08.09.22278592>.
37. Lopez-Leon S., et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021. 11(1): 16144. DOI: 10.1038/s41598-021-95565-8.
38. Emerging 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia / F. Song, N. Shi, F. Shan [et al.]. *Radiology*. 2020. Vol. 1. No. 295. P. 210–217.

39. A Comparative Study of Chest Computed Tomography Features in Young and Older Adults With Corona Virus Disease (COVID-19) / T. Zhu, Y. Wang, S. Zhou [et al.]. *Journal of Thoracic Imaging*. Electronic resource retrieved from. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7253040/>.
40. Proposal for international standardization of the use of lung ultrasound for COVID-19 patients; a simple, quantitative, reproducible method / G. Soldati, A. Smargiassi, R. Inchingolo [et al.]. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2020. Vol. 39, No. 7. P. 1413–1419.
41. POCUS in COVID-19: pearls and pitfalls / J. C. H. Cheung, K. N. Lam. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020. Vol. 5, No. 8. P. 34.
42. New immunochromatographic rapid test for diagnosis of acute Puumala virus infection / H. Hujakka, V. Koistinen, P. Eerikäinen [et al.]. *Journal of Clinical Microbiology*. 2001. Vol. 6, No. 39. P. 2146–2150.
43. CDC. COVID-19 Symptoms & Testing. Electronic resource. URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/faq.html#Symptoms-&-Testing>.
44. Schalk A. & Hawn M. C. An apparently new respiratory disease of baby chicks. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 78, 413–423 (1931).
45. Hamre D. & Procknow J. J. A new virus isolated from the human respiratory tract. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 121, 190–193 (1966).
45. McIntosh, K., Dees, J. H., Becker, W. B., Kapikian, A. Z. & Chanock, R. M. Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 57, 933–940 (1967).
46. Belgin Siriken, Ceren Başkan, Ayha Güler, Çigdem Dicle Arican, Demir H., Aka N., et al. Coronavirus Disease (COVID-19). *Livre de Lyon*. October 2020, Lyon, 66-5.
47. Hrycay E. G., Bandiera S. M., Springerlink (Online Service. Monooxygenase, Peroxidase and Peroxygenase Properties and Mechanisms of Cytochrome P450. Cham: Springer International Publishing. 2015. 851:1-61.

48. Tortorici M. A. & Veesler D. Structural insights into coronavirus entry. *Adv. Virus Res.* 105, 93–116 (2019).
49. Li F. Structure, function, and evolution of coronavirus spike proteins. *Annu. Rev. Virol.* 3, 237–261 (2016).
50. Letko M., Marzi A. & Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat. Microbiol.* 5, 562–569 (2020). First functional assessment of the interaction of the SARS-CoV-2 Spike protein receptor binding domain with the cellular receptor ACE2.
51. Liu S. et al. Interaction between heptad repeat 1 and 2 regions in spike protein of SARS-associated coronavirus: implications for virus fusogenic mechanism and identification of fusion inhibitors. *Lancet* 363, 938–947 (2004).
52. Li F., Li W., Farzan M. & Harrison S. C. Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor. *Science* 309, 1864–1868 (2005).
53. Lu G. et al. Molecular basis of binding between novel human coronavirus MERS-CoV and its receptor CD26. *Nature* 500, 227–231 (2013).
54. Wang N., Shang J., Jiang S. & Du L. Subunit vaccines against emerging pathogenic human coronaviruses. *Front. Microbiol.*
55. Du L., Tai W., Zhou Y. & Jiang S. Vaccines for the prevention against the threat of MERS-CoV. *Expert Rev. Vaccines* 15, 1123–1134 (2016). URL: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00298> (2020).
56. Zhou Y., Jiang S. & Du L. Prospects for a MERS-CoV spike vaccine. *Expert Rev. Vaccines* 17, 677–686 (2018).
57. Du L., He Y., Zhou Y., Liu S., Zheng B. J. & Jiang S. The spike protein of SARS-CoV-a target for vaccine and therapeutic development. *Nat. Rev. Microbiol.* 7, 226–236 (2009).
58. Du L., Yang Y., Zhou Y., Lu L., Li F. & Jiang S. MERS-CoV spike protein: a key target for antivirals. *Expert Opin. Ther. Targets* 21, 131–143 (2017).

59. Lu L. et al. Structure-based discovery of Middle East respiratory syndrome coronavirus fusion inhibitor. *Nat. Commun.* 5, 3067 (2014).
60. Lu L. et al. Introduction of neutralizing immunogenicity index to the rational design of MERS coronavirus subunit vaccines. *Nat. Commun.* 7, 13473 (2016).
61. He Y., Li J., Heck S., Lustigman S. & Jiang S. Antigenic and immunogenic characterization of recombinant baculovirus-expressed severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein: implication for vaccine design. *J. Virol.* 80, 5757–5767 (2006).
62. Liu S. et al. Interaction between heptad repeat 1 and 2 regions in spike protein of SARS-associated coronavirus: implications for virus fusogenic mechanism and identification of fusion inhibitors. *Lancet* 363, 938–947 (2004).
61. Liu S. et al. Interaction between heptad repeat 1 and 2 regions in spike protein of SARS-associated coronavirus: implications for virus fusogenic mechanism and identification of fusion inhibitors. *Lancet* 363, 938–947 (2004).
62. Wang N., Shang J., Jiang S. & Du L. Subunit vaccines against emerging pathogenic human coronaviruses. *Front. Microbiol.*
63. Du L., Tai W., Zhou Y. & Jiang S. Vaccines for the prevention against the threat of MERS-CoV. *Expert Rev. Vaccines* 15, 1123–1134 (2016). URL: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00298> (2020).
64. Zhou Y., Jiang S. & Du L. Prospects for a MERS-CoV spike vaccine. *Expert Rev. Vaccines* 17, 677–686 (2018).
65. Li W. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature.* 426, 450–454 (2003).
66. V. S. et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature.* 495, 251–254 (2013).
67. Zhou P., et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 579, 270–273 (2020).

68. Markus H. S., Brainin M. COVID-19 and stroke—A global World Stroke Organization perspective. *International Journal of Stroke*. 2020. Apr 29; 15(4): 361-4.
69. Price-Haywood E. G., Burton J., Fort D., Seoane L. Hospitalization and Mortality among Black Patients and White Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2020. May 27; 382(26). URL: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMsa2011686>.
70. Villa C. Novel Biomarkers in Alzheimer's Disease. MDPI; 2021. University of Milano-Bicocca Italy. 442-3.
71. Paterson R. W., Brown R. L., Benjamin L., Nortley R., Wiethoff S., Bharucha T., et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain*. 2020. Jul 8;143(10).
72. Mao L., Jin H., Wang M., Hu Y., Chen S., He Q., et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology*. 2020. Apr 10; 77(6).
73. Iba T., Levy J. H., Warkentin T. E., Thachil J., van der Poll T., Levi M., et al. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH* [Internet]. 2019. Nov 1 [cited 2021 Aug 30]; 17(11): 1989–94. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31410983/>.
74. Rajkumar C. Effectiveness of intermittent pneumatic compression in reduction of risk of deep vein thrombosis in patients who have had a stroke (CLOTS 3): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. 2013. Aug 10; 396(10245): 802–4.
75. Zhang Y., Xiao M., Zhang S., Xia P., Cao W., Jiang W., et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020. Apr 23; 382(17):e38.
76. Aggarwal G., Lippi G., Michael Henry B. Cerebrovascular disease is associated with an increased disease severity in patients with Coronavirus Disease

2019 (COVID-19): A pooled analysis of published literature. *International Journal of Stroke*. 2020. Apr 20; 174749302092166.

77. Carod Artal F. J. Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19. *Revista de Neurología*. 2020. T. 70, Nº 9. 311 p. DOI: <https://doi.org/10.33588/rn.7009.2020179>.

78. Komaroff A. The tragedy of the post-COVID «long haulers». URL: <https://www.health.harvard.edu/blog/the-tragedy-of-the-post-covid-long-haulers-202010152117362>.

79. Spinato G., Fabbris C., Polesel J., et al. Alterations in Smell or Taste in Mildly Symptomatic Outpatients with SARS-CoV-2 Infection. *JAMA*. 2020. 323(20). 2089–2090.

80. Hsieh C. Y., Matias-Guiu J. A., Jesús Porta-Etessam, Sung S. F., Tomohisa Nezu, Allegri R. F., et al. Consequences of the COVID-19 Pandemic on Care for Neurological Conditions. *Frontiers Media SA*; 2022. *Frontiers in neurology*, volume 12, issue 1664–2295

81. Berlit P., Bösel J., Gahna G. Neurological manifestations of COVID-19: A guideline of the German Society of Neurology. *Neurology Research and Practice*. 2020. T. 2. 51 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s42466-020-00097-7>.

82. Henderson L. A., Canna S. W., Schulert G. S., et al. On the alert for cytokine storm: immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheumatol*. 2020. 72. 1059–1063.

83. Bechter K., Brown D., Najjar S. Editorial: Recent advances in psychiatry from psycho-neuro-immunology research: Autoimmune encephalitis, autoimmune encephalopathy, and mild encephalitis. *Front Psychiatry*. 2019; 10:169. DOI: 10.3389/fpsy.2019.00169.

84. Chen T., Wu D., Chen H., Yan W., Yang D., Chen G., et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020; 368:m1091. DOI: 10.1136/bmj.m1091.

85. Espinosa P. S., Rizvi Z., Sharma P., Hindi F., Filatov A. Neurological Complications of Coronavirus Disease (COVID-19): Encephalopathy, MRI Brain

and Cerebrospinal Fluid Findings: Case 2. *Cureus*. 2020. 12. e7930. DOI:10.7759/cureus.7930.

86. Rogers J. P., Chesney E., Oliver D., Pollak T. A., McGuire P., Fusar-Poli P., et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry*. 2020; 7(7): 611–27. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30203-0.

87. Siriken B., Başkan C., Güler A., Demir H., Aka N. Coronavirus Disease (COVID-19). *Livre de Lyon*. 2020; 66–65.

88. Mazza M. G., Palladini M., Poletti S., Benedetti F. Post-COVID-19 depressive symptoms: Epidemiology, pathophysiology, and pharmacological treatment. *CNS Drugs*. 2022; 36(7): 681–702. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s40263-022-00931-3>.

89. Shah W., Hillman T., Playford E. D., Hishmeh L. Managing the long term effects of covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ*. 2021. 372:n136. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n136>.

90. Berlit P., Bösel J., Gahna G., et al. „Neurological manifestations of COVID-19“ – a guideline of the German society of neurology. *Neurol Res Pract*. 2020; 2:51. DOI: 10.1186/s42466-020-00097-7.

91. Huang C., Wang Y., Li X. Clinical features of patients infected with 2019

92. novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020. T. 395, № 10223. P. 506. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).

93. Emergency use ICD codes for COVID-19 disease outbreak. World Health organisation. URL: <https://www.who.int/classifications/classification-of-diseases/emergency-use-icd-codes-for-covid-19-disease-outbreak>.

94. Rothan H. A., Natekar J. P., Stone S., Pathak H., Strate P G., et al.

95. Neuroinvasion and encephalitis following intranasal inoculation of SARS-CoV-2 in K18-hACE2 mice. *Viruses* [Internet]. 2021. 13(1):132. URL: <http://dx.doi.org/10.3390/v13010132>.

96. Park Y., Kc N., Paneque A., Cole P. D. Tau, glial fibrillary acidic protein,
97. and neurofilament light chain as brain protein biomarkers in cerebrospinal fluid
98. and blood for diagnosis of neurobiological diseases. *Int J Mol Sci* [Internet].
99. 2024. 25(12):6295. URL: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms25126295>.
100. Olsson B., Portelius E., Cullen N. C., Sandelius Å., Zetterberg H., Andreasson U., et al. Association of cerebrospinal fluid neurofilament light protein levels with cognition in patients with dementia, motor neuron disease, and movement disorders. *JAMA Neurol.* 2019. 76(3):318–25. DOI: 10.1001/jamaneurol.2018.3746.
101. Park Y., Kc N., Paneque A., Cole P. D. Tau, glial fibrillary acidic protein, and neurofilament light chain as brain protein biomarkers in cerebrospinal fluid and blood for diagnosis of neurobiological diseases. *Int J Mol Sci.* 2024. 25(12):6295. DOI: 10.3390/ijms25126295.
102. Gaetani L., Blennow K., Calabresi P., Di Filippo M, Parnetti L.,
103. Zetterberg H. Neurofilament light chain as a biomarker in neurological
104. disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2019. 90(8):870–81.
105. URL: <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2018-320106>.
106. Arlen R. K. *New Research on Neurofilament Proteins*. Nova Publishers; Nova Science, New York. ©2007.173.
107. Deisenhammer F., Teunissen C. E., Tumani H. *Cerebrospinal fluid in neurologic disorders*. Amsterdam: Elsevier. 2017. 146.
108. Bechter K., Brown D., & Najjar S. (2019). Editorial: Recent Advances in Psychiatry From Psycho-Neuro-Immunology Research: Autoimmune Encephalitis, Autoimmune Encephalopathy, and Mild Encephalitis. *Frontiers in Psychiatry.* 10. URL: <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00169>.

109. Rawson T., Iosa M., Ricci F., Zisis Kozlakidis, Su L., Ropert C., et al. Coronavirus Disease (COVID-19): Pathophysiology, Epidemiology, Clinical Management and Public Health Response, Volume II (volume I.B). *Frontiers Media SA*. 2023. 815.
110. Skripuletz T., Oivind Torkildsen, Refik Pul, Kurt-Wolfram Sühs. New Cerebrospinal Fluid Research to Uncover Mechanisms Driving Neurological and Psychiatric Diseases. *Frontiers Media SA*. 2020. 10.
111. Nasreddine Z. S., Phillips N. A., Bédirian V., Charbonneau S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J. L., & Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*. 53(4). 695–699.
112. URL: <https://www.mocatest.org>.
113. Beck A. T., Ward C. H., Mendelson M., Mock J., & Erbaugh J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of general psychiatry*. 4(6), 561–571.
114. Spielberger C. D., Vagg P. R., Barker L. R., Donham G. W., & Westberry L. G. (1980). The factor structure of the state-trait anxiety inventory. *Stress and anxiety*. 7, 95–109.
115. Jenkinson C. et al. *J Public Health Med*. 1997. Jun 19(2): 179–86.
116. Ware J. E., Sherbourne C. D. *Med Care*. 1992. Jun 30(6): 473–83.
117. Hruzieva T. S., Liekhan V. M., Ohniev V. A. ta in. *Biostatystyka: pidruchnyk*. Vinnytsia : Nova Knyha, 2020. 384 s. [in Ukrainian].
118. Riffenburgh R. H., Gillen D. L.. *Statistics in medicine*. 4th ed. San Diego C. A.: Academic Press. 2020.
119. Ivanchuk M. A., Malyk I. V., Knignitska T. V., Lukashiv T. O. *Statystychnyy analiz vidnosnykh velychyn u medytsyni*. *Clin Exp Pathol*. 2020. 18(4). 109–114. DOI: 10.24061/1727-4338.XVIII.4.70.2019.300 [in Ukrainian].
120. Nahm F. S. Receiver operating characteristic curve: overview and practical use for clinicians. *Korean J Anesthesiol [Internet]*. 2022. 75(1). 25–36. URL: <http://dx.doi.org/10.4097/kja.21209>.

121. Steyerberg E. W., Vergouwe Y. Towards better clinical prediction models: seven steps for development and an ABCD for validation. *Eur Heart J.* 2014. 35. 1925–31. URL: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu207>.
122. Fernandes A. A. T, Figueiredo Filho D. B., Rocha E. C. da, Nascimento W. da S. Read this paper if you want to learn logistic regression. *Rev Sociol Polit.* 2020. 28:006. URL: <https://doi.org/10.1590/1678-987320287406en>.
123. Hosmer D. W., Lemeshow S., Sturdivant R. X. *Applied logistic regression*. 1st ed. Wiley. 2013. URL: <https://doi.org/10.1002/9781118548387>

ДОДАТКИ

Додаток А

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Філюк І. О., Кальбус О. І. Ураження нервової системи при COVID-19. *Вісник проблем біології і медицини*. 2024. Вип. 2 (173). DOI: 10.29254/2077-4214-2024-2-173-144-149. (Здобувачем зібрано, оброблено, проаналізовано отримані дані, написано статтю та сформульовано висновки.)
2. Філюк І. О., Кальбус О. І. Клініко-неврологічні та когнітивні зміни у пацієнтів, що перенесли COVID-19. *Психіатрія, неврологія та медична психологія*. 2024. Т. 11. № 4(26). С. 389–398. DOI: <https://doi.org/10.26565/2312-5675-2024-26-04>. (Здобувачем зібрано, оброблено, проаналізовано отримані дані, написано статтю та сформульовано висновки.)
3. Філюк І. О., Кальбус О. І. Депресія та тривога у пацієнтів, що перенесли COVID-19. *Вісник проблем біології і медицини*. 2025. Вип. 1 (176). DOI: 10.29254/2077-4214-2025-1-176-314-322. (Здобувачем зібрано, оброблено, проаналізовано отримані дані, написано статтю та сформульовано висновки.)
4. Філюк І. О., Кальбус О. І., Н. П. Шастун, Ю. І. Гудар'ян, С. О. Макаров. Прогнозування розвитку когнітивних порушень у пацієнтів після перенесеної інфекції COVID-19. ISSN 2079-8334. *Світ медицини та біології*. 2025. № 1 (91). DOI: 10.26724/2079-8334-2025-1-91-126–131. (Здобувачем зібрано, оброблено, проаналізовано отримані дані, написано статтю та сформульовано висновки.)

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Filiuk I. O., Kalbus O. I. Коморбідні захворювання у пацієнтів, що перенесли COVID-19. Збірник тез V Міжнародної науково-практичної конференції “*Future of science: innovation and perspectives*”. Stockholm, Sweden. 2025. Pp. 94–98.

2. Filiuk I. O., Kalbus O. I. Прогнозування розвитку когнітивних порушень у пацієнтів після перенесеної інфекції COVID-19. Збірник тез VIII Міжнародної науково-практичної конференції “*Scientific research: modern challenges and future prospects*”. Munich, Germany. 2025. Pp. 115–119.

3. Filiuk I. O., Kalbus O. I. Оцінка якості життя у пацієнтів, що перенесли COVID-19. Збірник тез VII Міжнародної науково-практичної конференції “*Science in the modern world: innovation and challenges*”. Toronto, Canada. 2025. Pp. 113–117.

4. Filiuk I. O., Kalbus O. I. Клініко-неврологічні та когнітивні зміни у пацієнтів, що перенесли COVID-19. Збірник тез VIII Міжнародної науково-практичної конференції “*Current trends in scientific research development*”. Boston, USA. 2025. Pp. 101–106.

5. Filiuk I. O., Kalbus O. I. Депресія та тривога у пацієнтів, що перенесли COVID-19. Збірник тез VIII Міжнародної науково-практичної конференції “*Scientific achievements of contemporary society*”. London, United Kingdom. 2025. Pp. 107–112.

Праці, які додатково відображають наукові результати дисертації

1. Філюк І. О., Кальбус О. І. Геморагічний енцефаліт внаслідок перенесеної хвороби COVID-19 (клінічний випадок). *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2021. Т. 6, № 6. С. 152–157.

ОПИТУВАЛЬНИК ДЕПРЕСІЇ БЕКА

Ім'я, прізвище:

Дата:

Цей опитувальник складається з групи тверджень. Прочитайте, будь-ласка, кожну групу тверджень і виберіть те, яке найбільш точно характеризує ваше самопочуття, мислення і настрій на сьогодні. Обведіть кожим номером вибраного твердження. Зверніть увагу, що спершу необхідно прочитати усі твердження в одній групі і лише тоді робити вибір.

№		
1	0. Мені не сумно. 1. Мені сумно, я чуюсь пригніченим. 2. Я увесь час чуюсь сумним, пригніченим і не можу відволіктись від цього стану. 3. Я відчуваю нестерпний сум та тугу.	
2	0. Я спокійно думаю про майбутнє. 1. Думки про майбутнє викликають в мені страх та тривогу. 2. Мені нема чого чекати від майбутнього і на що надіятися. 3. Я відчуваю, що в моєму майбутньому нема нічого доброго і я нічого не можу змінити.	
3	0. Я не відчуваю себе невдахою. 1. Я відчуваю, що в мене більше невдач, ніж у інших людей. 2. Моє життя – це суцільна низка невдач та помилок. 3. Я абсолютний невдаха в усьому (навчанні, праці, сімейному житті і т.д.)	
4	0. Я отримую задоволення від улюблених занять і речей. 1. Я не отримую такого задоволення, як раніше од улюблених занять та речей. 2. Я ні від чого не отримую задоволення. 3. Будь-яке заняття викликає в мені тугу та тугу.	
5	0. Я не відчуваю відчуття провини. 1. Я дозволяю часто відчуваю провини. 2. Я дуже часто чуюсь поганою людиною і мене мучить відчуття провини. 3. Мене мучить постійне відчуття провини.	
(6)	1. Я не вважаю, що заслуговую покарання. 2. Я допускаю, що заслуговую покарання. 3. Я вважаю, що маю бути покараній. 4. Я відчуваю, що доля карає мене.	
7	0. Я в основному задоволений тим, ким я є. 1. Я незадоволений собою. 2. Я гідний собі. 3. Я ненавижу себе.	
(8)	0. Я не думаю, що я гірший, ніж інші люди. 1. Я критикую себе за слабкості та помилки. 2. Я постійно докорюю собі за різні помилки. 3. Я докорюю собі за все погане, що діється навколо.	
9	0. У мене не виникає думок про самогубство. 1. У мене бувають думки про самогубство, але я знаю, що не зроблю цього. 2. Я хочу вмерти і планую самогубство. 3. Якщо б була нагода, я б зробив самогубство.	
(10)	0. Я не плачу більш часто, ніж звичайно. 1. Я плачу частіше, ніж звичайно. 2. Я увесь час плачу. 3. Раніше я часто плакав, але тепер не можу заплакати навіть тоді, коли мені цього хочеться.	

(11)	<ul style="list-style-type: none"> 0. Я не дратуюсь частіше, ніж звичайно. 1. Я дратуюсь легше, ніж звичайно. 2. Я постійно відчуваю роздратування та почуття внутрішнього незадоволення. 3. Те, що раніше дратувало мене, тепер мені стало байдуже. 	
12	<ul style="list-style-type: none"> 0. Я не втратив цікавості до людей. 1. Люди цікавлять мене менше, ніж раніше. 2. Я майже повністю втратив інтерес до людей. 3. Люди мені глибоко байдужі. 	
13	<ul style="list-style-type: none"> 0. Мені не є важче, ніж звичайно приймати рішення. 1. Тепер частіше, ніж раніше я зволікаю з прийняттям рішень. 2. Мені дуже важко прийняти будь-яке рішення. 3. Я не в стані приймати жодних рішень. 	
14	<ul style="list-style-type: none"> 0. Я не вважало, що виглядаю гірше, ніж звичайно. 1. Мене турбує, що я виглядаю дещо гірше ніж звичайно і старшим, ніж на свій вік. 2. Я відчуваю, що з кожним днем виглядаю усе гірше. 3. Я переконаний, що виглядаю жалюгідно. 	
15	<ul style="list-style-type: none"> 0. Мені працюється так, як і раніше. 1. Тепер мені часто доводиться змушувати себе братися до праці. 2. Я з великою трудністю змушую себе взятися до праці. 3. Я не в стані працювати. 	
(16)	<ul style="list-style-type: none"> 0. Я сплю не менше і не гірше, ніж раніше. 1. Я сплю гірше, ніж раніше. 2. Я бужусь на 1-2 години раніше, ніж звичайно і мені важко знову заснути. 3. Я бужусь на декілька годин раніше, ніж звичайно і вже не можу заснути. 	
17	<ul style="list-style-type: none"> 0. Я не втомлююся більше, ніж звичайно. 1. Я втомлююся значно легше, ніж раніше. 2. Я втомлююся від будь-якого заняття. 3. Я чуюся настільки втомленим, що не в стані будь-чим займатися. 	
18	<ul style="list-style-type: none"> 0. У мене нормальний апетит. 1. У мене погіршився апетит. 2. У мене майже відсутній апетит. 3. У мене зовсім нема апетиту. 	
(19)	<ul style="list-style-type: none"> 1. Моя вага залинається незмінною. 2. За останній час я схуд більше ніж на 3 кг. 3. За останній час я схуд більше ніж на 5 кг. 4. За останній час я схуд більше ніж на 7 кг. 5. Я намагався схуднути, свідомо обмежуючи себе в їжі: так / ні 	
(20)	<ul style="list-style-type: none"> 0. Моє тілесне здоров'я є добре. 1. Мене турбують навві у мене фізичні симптоми (наприклад, болі в животі, запори та ін.). 2. Я дуже занепокоєний наявними в мене фізичними симптомами. 3. Я настільки занепокоєний станом свого тілесного здоров'я, що практично не можу думати ні про що інше. 	
(21)	<ul style="list-style-type: none"> 0. Мій інтерес до статевого життя за останній час не зменшився. 1. Статеве життя мене цікавить зараз менше, ніж звичайно. 2. Мій інтерес до статевого життя значно зменшився. 3. Я повністю втратив інтерес до статевого життя. 	

Примітки:

ЗАГАЛЬНА КІЛЬКІСТЬ БАЛІВ:

ШКАЛА ТРИВОГИ СПІЛБЕРГЕРА – ХАНІНА (STATE-TRAIT ANXIETY INVENTORY – STAI)

Методика є інформативним способом самооцінки рівня тривожності в даний момент (реактивна тривожність як стан) і особистісної тривожності (як стійка характеристика людини). Розроблена Ч. Д. Спілбергером і адаптована Ю. Л. Ханіним.

Така інформація буде корисною і для оцінки реакції особистості на хворобу і майбутнє лікування, і для визначення вираженості тривожності як стійкої особистісної риси, допоможе визначитися з методами психотерапії.

А. Шкала самооцінки реактивної тривожності

Інструкція

Прочитайте уважно кожне з наведених нижче тверджень і закресліть відповідну цифру праворуч від кожного з тверджень залежно від того, як Ви себе відчуваєте в даний момент. Над твердженнями довго не замислюйтесь, оскільки правильних чи неправильних варіантів відповідей немає.

№ з/п	Твердження	Варіанти відповідей			
		Ні, це не так	Мабуть, так	Вірно	Цілком вірно
1.	Я спокійний	1	2	3	4
2.	Мені ніщо не загрожує	1	2	3	4
3.	Я перебуваю в стані напруження	1	2	3	4
4.	Я відчуваю жаль	1	2	3	4
5.	Я відчуваю себе вільно	1	2	3	4
6.	Я засмучений	1	2	3	4
7.	Мене хвилюють можливі невдачі	1	2	3	4
8.	Я відчуваю себе відпочилим	1	2	3	4
9.	Я собою не вдоволений	1	2	3	4
10.	Я відчуваю внутрішнє задоволення	1	2	3	4
11.	Я впевнений у собі	1	2	3	4
12.	Я нервую	1	2	3	4
13.	Я не знаходжу собі місця	1	2	3	4
14.	Я напружений	1	2	3	4

15.	Я не почуваю скутості, напруженості	1	2	3	4
16.	Я задоволений	1	2	3	4
17.	Я занепокоєний	1	2	3	4
18.	Я занадто збуджений, і мені неспокійно	1	2	3	4
19.	Мені радісно	1	2	3	4
20.	Мені приємно	1	2	3	4

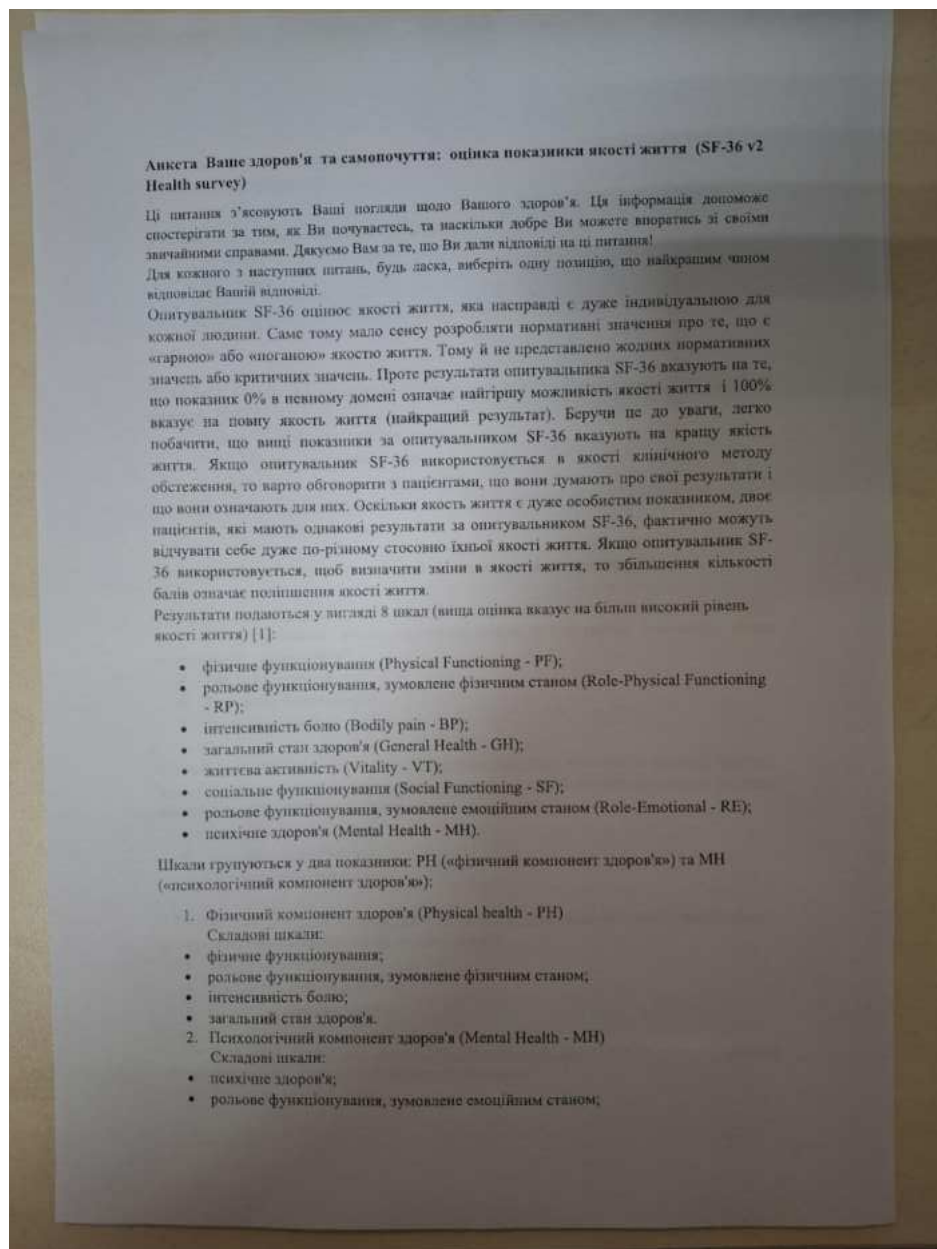
Б. Шкала самооцінки особистісної тривожності

Інструкція

Прочитайте уважно кожне з приведених нижче тверджень і закресліть відповідну цифру праворуч від кожного з тверджень залежно від того, як Ви себе почуваєте звичайно. Над твердженнями довго не замислюйтеся, оскільки правильних чи неправильних варіантів відповідей немає.

№ з/п	Твердження	Варіанти відповідей			
		Ні, це не так	Мабуть, так	Вірно	Цілком вірно
21.	Я відчуваю задоволення	1	2	3	4
22.	Я дуже швидко втомлююся	1	2	3	4
23.	Я легко можу заплакати	1	2	3	4
24.	Я хотів би бути таким же щасливим, як і інші	1	2	3	4
25.	Я програю від того, що недостатньо швидко приймаю рішення	1	2	3	4
26.	Звичайно я почуваю себе бадьорим	1	2	3	4
27.	Я спокійний, холоднокровний і зібраний	1	2	3	4
28.	Очікувані труднощі звичайно дуже тривожать мене	1	2	3	4
29.	Я занадто переживаю через дрібниці	1	2	3	4
30.	Я цілком щасливий	1	2	3	4
31.	Я приймаю все занадто близько до серця	1	2	3	4
32.	Мені не вистачає впевненості в собі	1	2	3	4
33.	Звичайно я почуваю себе в безпеці	1	2	3	4
34.	Я намагаюся уникати критичних ситуацій і труднощів	1	2	3	4
35.	У мене буває хандра	1	2	3	4
36.	Я задоволений	1	2	3	4

37.	Усякі дрібниці відволікають і хвилюють мене	1	2	3	4
38.	Я так сильно переживаю свої розчарування, що потім довго не можу про них забути	1	2	3	4
39.	Я врівноважена людина	1	2	3	4
40.	Мене охоплює сильне занепокоєння, коли я думаю про свої справи і турботи	1	2	3	4



- соціальне функціонування;
- життєва активність.

На Вашу думку, Ваше здоров'я взагалі є:

- Прекрасне.
- Дуже добре.
- Добре.
- Задовільне.
- Погане.

2. Як Ви в цілому оцінюєте Ваше здоров'я в даний час в порівнянні з тим, що було тиждень ТОМУ?

- Набагато краще, ніж тиждень тому.
- Трохи краще, ніж тиждень тому.
- Приблизно так само, як і тиждень тому.
- Трохи гірше, ніж тиждень тому.
- Набагато гірше, ніж тиждень тому.

Наступні питання стосуються Вашої діяльності впродовж звичайного дня.

3. Чи Ваш стан здоров'я в даний час перешкоджає Вам виконувати надмірні зусилля, такі як біг, піднімання важких предметів, участь у спортивних змаганнях? Якщо перешкоджає, то наскільки?

- Так, дуже перешкоджає.
- Так, трохи перешкоджає.
- Ні, не перешкоджає зовсім.

4. Чи Ваш стан здоров'я в даний час перешкоджає Вам виконувати помірну фізичну діяльність, таку як пересування стола, миття підлоги (або підметання), праця в городі або гра в бадмінтон? Якщо перешкоджає, то наскільки?

- Так, дуже перешкоджає.
- Так, трохи перешкоджає.
- Ні, не перешкоджає зовсім.

5. Чи Ваш стан здоров'я в даний час перешкоджає Вам підняти або носити сумки з продуктами? Якщо перешкоджає, то наскільки?

- Так, дуже перешкоджає.
- Так, трохи перешкоджає.
- Ні, не перешкоджає зовсім.

6. Чи Ваш стан здоров'я в даний час перешкоджає Вам піднятися на декілька поверхів сходами? Якщо перешкоджає, то наскільки?

- Так, дуже перешкоджає.

- Так, трохи перешкоджає.
- Ні, не перешкоджає зовсім.

7. Чи Ваш стан здоров'я в даний час перешкоджає Вам підніматися на одні поверх сходами? Якщо перешкоджає, то наскільки?

- Так, дуже перешкоджає.
- Так, трохи перешкоджає.
- Ні, не перешкоджає зовсім.

8. Чи Ваш стан здоров'я в даний час перешкоджає Вам нахилитись, стати навколішки, зігнутися? Якщо перешкоджає, то наскільки?

- Так, дуже перешкоджає.
- Так, трохи перешкоджає.
- Ні, не перешкоджає зовсім.

9. Чи Ваш стан здоров'я в даний час перешкоджає Вам пройти більше одного кілометра? Якщо перешкоджає, то наскільки?

- Так, дуже перешкоджає.
- Так, трохи перешкоджає.
- Ні, не перешкоджає зовсім.

10. Чи Ваш стан здоров'я в даний час перешкоджає Вам пройти декілька сотень метрів? Якщо перешкоджає, то наскільки?

- Так, дуже перешкоджає.
- Так, трохи перешкоджає.
- Ні, не перешкоджає зовсім.

11. Чи Ваш стан здоров'я в даний час перешкоджає Вам пройти сто метрів? Якщо перешкоджає, то наскільки?

- Так, дуже перешкоджає.
- Так, трохи перешкоджає.
- Ні, не перешкоджає зовсім.

12. Чи Ваш стан здоров'я в даний час перешкоджає Вам самостійно митись та вдягатись? Якщо перешкоджає, то наскільки?

- Так, дуже перешкоджає.
- Так, трохи перешкоджає.
- Ні, не перешкоджає зовсім.

За останній тиждень, наскільки часто у Вас виникали будь-які з наведених труднощів з виконанням своєї роботи або іншої щоденної діяльності?

13. Менше часу працювали чи займались іншою діяльністю через Ваш Фізичний стан.

- Увесь час.

- Більшість часу.
- Деякий час.
- Небагато часу.
- Ніколи.

14. Зробили менше, ніж хотіли через Ваш фізичний стан.

- Увесь час.
- Більшість часу.
- Деякий час.
- Небагато часу.

15. Були обмежені у деяких видах роботи чи іншої діяльності через Ваш фізичний стан.

- Увесь час.
- Більшість часу.
- Деякий час.
- Небагато часу.
- Ніколи.

16. Мали труднощі у виконанні роботи чи іншої діяльності через Ваш фізичний стан (наприклад, витратили на це більше зусиль).

- Увесь час.
- Більшість часу.
- Деякий час.
- Небагато часу.
- Ніколи.

17. Менше часу працювали чи займалися іншою діяльністю внаслідок емоційних проблем (притіченість, неспокій).

- Увесь час.
- Більшість часу.
- Деякий час.
- Небагато часу.
- Ніколи.

18. Зробили менше, ніж хотіли внаслідок емоційних проблем (притіченість, неспокій).

- Увесь час.
- Більшість часу.
- Деякий час.
- Небагато часу.
- Ніколи.

19. Виконували роботу чи займалися іншою діяльністю менш старанно, ніж звичайно внаслідок емоційних проблем (притіченість, неспокій).

- Увесь час.
- Більшість часу.
- Деякий час.
- Небагато часу.
- Ніколи.

20. За останній тиждень, наскільки Ваші проблеми із здоров'ям чи емоційним станом заважали Вашому звичайному спілкуванню з сім'єю, друзями, сусідами, колективом?

- Ніскільки не заважали.
- Депо заважали.
- Помірно заважали.
- Значно заважали.
- Надзвичайно заважали.

21. Чи зазнали Ви фізичного болю за останній тиждень і в якій мірі?

- Ніякого.
- Дуже слабкого.
- Слабкого.
- Помірно .
- Сильного.
- Дуже сильного.

22. Наскільки за останній тиждень бідь перешкоджав Вашій нормальній роботі (включючи роботу за межами дому і домашню роботу)?

- Ніскільки не перешкоджав.
- Зовсім мало перешкоджав.
- Помірно перешкоджав.
- Значно перешкоджав.
- Надзвичайно перешкоджав.

Це питання стосується того, як Ви себе почували протягом останнього тижня. Будь ласка, дайте відповідь, яка найкраще описує Ваше самопочуття.

23. Скільки часу протягом останнього тижня Ви почувалися сповненим життям?

- Увесь час.
- Більшість часу.
- Деякий час.
- Небагато часу.

24. Скільки часу протягом останнього тижня Ви були дуже знервовані?

- Увесь час.
- Більшість часу.
- Деякий час.

- Небагато часу.
- Ніколи.

25. Скільки часу протягом останнього тижня Ви були настільки пригнічені, що ні з чого не раділи?

- Увесь час.
- Більшість часу.
- Деякий час.
- Небагато часу.
- Ніколи.

26. Скільки часу протягом останнього тижня Ви почувалися спокійно та врівноважено?

- Увесь час.
- Більшість часу.
- Деякий час.
- Небагато часу.
- Ніколи.

27. Скільки часу протягом останнього тижня Ви були сповнені енергії?

- Увесь час.
- Більшість часу.
- Деякий час.
- Небагато часу.
- Ніколи.

28. Скільки часу протягом останнього тижня Ви були засмучені та пригнічені?

- Увесь час.
- Більшість часу.
- Деякий час.
- Небагато часу.
- Ніколи.

29. Скільки часу протягом останнього тижня Ви почувалися виснаженим (виснаженою)?

- Увесь час.
- Більшість часу.
- Деякий час.
- Небагато часу.
- Ніколи.

30. Скільки часу протягом останнього тижня Ви були щасливі?

- Увесь час.
- Більшість часу.
- Деякий час.

- Небагато часу.
- Ніколи.

31. Скільки часу протягом останнього тижня Ви були втомлені?

- Увесь час.
- Більшість часу.
- Деякий час.
- Небагато часу.
- Ніколи.

32. Як часто за останній тиждень Фізичний стан здоров'я або емоційні проблеми порушували Вашу соціальну активність (відвідування друзів, родичів тощо)?

- Увесь час.
- Більшість часу.
- Деякий час.
- Небагато часу.
- Ніколи.

33. Наскільки ВІРНЕ або НЕВІРНЕ є ствердження щодо Вас?

Мені здається, що я можу захворіти легше ніж інші.

- Цілком вірно.
- Загалом вірно.
- Не знаю.
- Загалом невірно.
- Цілком невірно.

34. Наскільки ВІРНЕ або НЕВІРНЕ є ствердження щодо Вас? Мое здоров'я таке ж, як і в інших, кого я знаю.

- Цілком вірно.
- Загалом вірно.
- Не знаю.
- Загалом невірно.
- Цілком невірно.

35. Наскільки ВІРНЕ або НЕВІРНЕ є ствердження щодо Вас? Я передчуваю погіршення здоров'я.

- Цілком вірно.
- Загалом вірно.
- Не знаю.
- Загалом невірно.
- Цілком невірно.

36. Наскільки ВІРНЕ або НЕВІРНЕ є ствердження щодо Вас? Мое здоров'я прекрасне.

- Цілком вірне.
- Загалом вірне.
- Не знаю.
- Загалом невірне.
- Цілком невірне.

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор
«Університетська лікарня» ДДМУ
ДЛЯ
ДОКУМЕНТІВ

Сергій Ширінкін
«13» лютого 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Застосування удосконаленого алгоритму діагностики когнітивних порушень у пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим типом перебігу розсіяного склерозу (назва пропозиції для впровадження)

- Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, вул. Вернадського, 9 49000, Андрейченко Д.І., Кальбус О.І.

Джерело інформації: Андрейченко Д.І., Кальбус О.І. Діагностична цінність методики запам'ятовування 10 слів за Лурия та таблиць Шульце у діагностиці легкої когнітивної дисфункції у пацієнтів з розсіяним склерозом. «Вісник проблем біології і медицини», 2024 Випуск 4, 175, DOI: 10.29254/2077-4214-2024-4-175-243-252

- Впроваджено за 2024-2025 р. в лікувальний процес неврологічного відділення ВСП «Університетська лікарня» ДДМУ (назва лікувально-профілактичної або учбово-наукової установи)
- Строки впровадження з 09.12.2024 до 24.03.2025
- Загальна кількість спостережень 13
- Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3) дозволяє підвищити ефективність та оптимізувати алгоритм діагностики когнітивних порушень у пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим типом перебігу розсіяного склерозу
- Зауваження, додатки немає

«13» лютого 2025 р.

Відповідальний за впровадження
Завідувачка відділення неврології

(посада, підпис)

Наталія СТАРОВОЙТОВА



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Медичний директор

Юлія БЕРШАДЕНКО
«13» травня 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

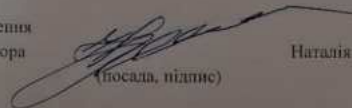
1. Запровадження удосконалення ранньої діагностики розвитку когнітивних порушень у пацієнтів, що перенесли COVID-19
(назва пропозиції для впровадження)¹
2. Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, вул. Вернадського, 9 49000
Філок Грина Олександрівна, Кальбус Олександр Іванович
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
3. Джерело інформації: Філок Ю., Кальбус ОІ. Клініко-неврологічні та когнітивні зміни у пацієнтів, що перенесли COVID-19. Психіатрія, неврологія та медична психологія. 2024. Т. 11, № 4(26). С. 389-398.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2025 р. в лікувальний процес КНП «Міська клінічна лікарня №16» ДМР

(назва лікувально-профілактичної або учбово-наукової установи)

5. Строки впровадження з з 01.01.2025 по 01-06-2025
4. Загальна кількість спостережень 31
5. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3) дозволяє запропонувати удосконалену систему ранньої діагностики когнітивних порушень та прогностичну модель розвитку когнітивних порушень у хворих, що перенесли COVID-19
- 6.
7. Зауваження, додатки немає

« 13 » травня 2025 р.

Відповідальний за впровадження
Заступник медичного директора


(посада, підпис)

Наталія ЖУРАВЕЛЬ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Медичний директор
КП «Дніпропетровська обласна клінічна
лікарня імені І.І. Мечникова» ДОР»

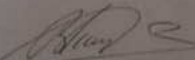
Олександр ТОЛУБАСВ
2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Удосконалення ранньої діагностики розвитку когнітивних порушень у пацієнтів, що перенесли COVID-19 _____
(назва пропозиції для впровадження)¹
2. Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, вул. Вернадського, 9 49000
Філюк Ірина Олександрівна, Кальбус Олександр Іванович
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
3. Джерело інформації: Філюк Ю., Кальбус ОІ. Клініко-неврологічні та когнітивні зміни у
пацієнтів, що перенесли COVID-19. Психіатрія, неврологія та медична психологія,
2024. Т. 11, № 4(26), С. 389-398. (назва, рік видання методичних рекомендацій,
інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2025 р. КП «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня імені І.І.
Мечникова» ДОР» відділення неврології №1
(назва лікувально-профілактичної або учбово-наукової установи)
5. Строки впровадження з 01.01.2025 по 01-06-2025
6. Загальна кількість спостережень 31
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі
інформації (п.3) дозволяє запропонувати удосконалену систему ранньої діагностики
когнітивних порушень та прогностичну модель розвитку когнітивних порушень у
хворих, що перенесли COVID-19
8. Зауваження, додатки немає

« 4 » 01 2025 р.

Відповідальний за впровадження
Завідувач відділення неврології №1


(посада, підпис)

Вадим ПАШКОВСЬКИЙ