Підпис
1873301882

19766397095554197

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

завідувачки кафедри внутрішньої медицини №2 з післядипломною освітою Одеського національного медичного університету МОЗ України,

докторки медичних наук, професорки

ВОЛОШИНОЇ Олени Борисівни

на дисертацію здобувача ступеня доктора філософії, аспіранта кафедри загальної практики – сімейної медицини, психіатрії та неврології Навчально-наукового інституту післядипломної освіти Запорізького державного медико-фармацевтичного університету

АВГАЙТІСА Сергія Сергійовича

на тему: «ПРЕДИКТОРИ ТЯЖКОГО ПЕРЕБІГУ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ, АСОЦІЙОВАНОЇ З КОРОНАВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ, В ЗАГАЛЬНОКЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ»,

подану до захисту у разову спеціалізовану вчену раду PhD 8631 Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, яка створена відповідно до рішення Вченої ради від 22 квітня 2025 року (протокол № 10) та наказу ректора Запорізького державного медико-фармацевтичного університету від 23 квітня 2025 року № 149

на здобуття ступеня доктора філософії

в галузі знань 22 – «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина»

1. Ступінь актуальності обраної теми

Коронавірусна хвороба (COVID-19), яка викликана вірусом SARS-CoV-2, асоціюється з високою смертністю. Дослідження вчених-медиків в Україні і за кордоном продемонстрували, що однією з основних причин розвитку вкрай важкого COVID-19 і пов'язаної з ним смертності є пневмонія, асоційована з коронавірусною інфекцією.

Вдосконалення діагностики негоспітальної пневмонії (НГП), асоційованої з коронавірусною інфекцією (НГПаКІ), є актуальним завданням сучасної медицини, яке потребує визначення інформативних предикторів

ускладненого перебігу захворювання. Визначення і контроль факторів, які призводять до прогресування НГПаКІ, є вкрай важливим для стратифікації ризику, раннього втручання та удосконалення тактики лікування пацієнтів.

Зважаючи на це, дослідження, яке присвячено науковому обґрунтуванню тактики ведення пацієнтів з негоспітальною пневмонією, асоційованою з коронавірусною інфекцією, в загальноклінічній практиці шляхом визначення клінічних, функціональних, візуалізаційних та лабораторних предикторів тяжкого та ускладненого перебігу НГПаКІ.

Метою дисертаційного дослідження була оптимізація тактики ведення пацієнтів з негоспітальною пневмонією, асоційованою з коронавірусною інфекцією, в загальноклінічній практиці шляхом визначення клінічних, функціональних, візуалізаційних та лабораторних предикторів тяжкого та ускладненого перебігу на етапах лікування.

Для досягнення мети автором передбачалось: оцінити тяжкість клінічних симптомів та функціональних змін у пацієнтів з НГПаКІ на амбулаторному етапі лікування; проаналізувати рівні біомаркерів (високочутливого С-реактивного білку, інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-10, D-димеру та прокальцитоніну) та їх взаємозв'язки з клініко-функціональними особливостями хворих на НГПаКІ, визначити предиктори ускладненого перебігу та бґрунтувати тактику ведення пацієнтів з НГПаКІ, на амбулаторному етапі лікування; на підставі дослідження динаміки клініко-лабораторних показників на госпітальному етапі лікування, визначити предиктори ускладненого перебігу та запропонувати тактику ведення пацієнтів з НГПаКІ, на госпітальному етапі лікування.

Таким чином, обрана дисертантом тема, мета і завдання представленої роботи є актуальними як для сучасної науки, так і практичної охорони здоров’я.

2. Обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх новизна, повнота викладу в опублікованих працях. Для досягнення поставленої мети та розв'язання задач

19766397095555197

автором дисертаційної роботи проведене відкрите, проспективне, обсерваційне дослідження. У період з січня 2021 р. по лютий 2022 р. на базі амбулаторії КНП «Херсонська міська клінічна лікарня імені Афанасія і Ольги Тропіних» Херсонської міської ради обстежено 256 хворих на негоспітальну пневмонію виком від 46 до 65 років, з яких 177 мали асоціацію з SARS-CoV-2 та 79 осіб мали негативний результат тестів на коронавірусну інфекцію. Також у амбулаторних умовах обстежили контрольну групу 35 практично здорових осіб з метою визначення референтних значень біомаркерів.

Дослідження виконувалось із урахуванням положень Гельсінської декларації щодо етичних принципів у дослідженнях за участю людей і проводилось як відкрите, контрольоване, проспективне клінічне дослідження у порівнюваних групах.

У дисертації було використано сучасні інформативні методи дослідження: загальноклінічні; інструментальні, лабораторні методи, показники яких були оброблені сучасними методами медичної статистики.

Достатня кількість включених у дослідження пацієнтів та запропонований дисертантом комплекс методів дослідження (на його початку і в динаміці спостереження) дозволив отримати нові і доповнити відомі дані щодо особливостей клініко-функціональних і лабораторних характеристик пацієнтів з НГПаКІ, запропонувати нову тактику їх лікування як на амбулаторному, так і на госпітальному етапах лікування.

У дисертаційному дослідженні отримано нові наукові дані, щодо ролі маркерів системного запалення (ВЧ-СРБ, інтерлейкін-6, інтерлейкін-10) у хворих на НГП, асоційованою з коронавірусною інфекцією. Доведено, що у пацієнтів з НГПаКІ, рівні ВЧ-СРБ та ІЛ-6 значно вищі ніж серед хворих на НГП без COVID-19.

На підставі проведеного дослідження доповнено відомі дані, що при тяжкому перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією, виявляються достовірні зворотні зв'язки між рівнями: SpO_2 і ВЧ-СРБ, SpO_2 і співвідношенням ІЛ-6/ІЛ-10, ВЧ-СРБ і D-димером, ІЛ-6 і D-димером.

19766397095551 97

У дисертаційному дослідженні, за результатами ROC-аналізу, доведена роль маркерів запалення, як предикторів розвитку тяжкого перебігу НГПаКІ, зокрема, рівень показника ВЧ-СРБ (чутливість склала 85,71 % і специфічність 81,25 % при точці розподілу 13,50 мг/л (AUC = 0,92, 95% ДІ 0,846-0,963), який є показником ризику виникнення тяжкого перебігу негоспітальної пневмонії, асоційованої з коронавірусною інфекцією з відношенням шансів 2,22 і 95 % довірчим інтервалом 1,50-3,31.

Дістало подальшого розвитку підтвердження ролі антикоагулянтів на показники коагулограми, маркери запальної відповіді на госпітальному етапі лікування, такі як: D-димер і прокальцитонін у пацієнтів з тяжким перебігом НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією. Доведено, що під впливом комплексної базисної терапії, з додаванням гепарину через 72 години лікування рівень ІЛ-6 достовірно знижується на 12,93 %, тоді як при додаванні еноксапарину цей показник знижується лише на 4,75 %. Встановлено, що тривала терапія з додаванням антикоагулянтів через 14 діб лікування суттєво знижувала рівнів ВЧ-СРБ, ІЛ-6 і співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10.

Практичне значення мають результати дисертаційного дослідження,**.** Зокрема, на основі отриманих у роботі науково обґрунтовано доцільність визначення на амбулаторному етапі лікування біомаркерів запальної відповіді, а саме ВЧ-СРБ у хворих на НГПзКІ з метою встановлення ризику виникнення тяжкого перебігу захворювання. Опрацьовані практичні рекомендації впроваджено у 10 медичних закладах України.

Матеріали дисертаційної роботи повністю викладені у 12 наукових публікаціях, з яких - 5 статей у фахових виданнях, 2 статті з яких - у журналах, що входять до наукометричних баз Scopus/WOS, 7 публікацій у вигляді тез.

Наведене свідчить, що дисертаційне дослідження АВГАЙТІСА Сергія Сергійовича на тему: «Предиктори тяжкого перебігу негоспітальної пневмонії, асоційованої з коронавірусною інфекцією, в загальноклінічній практиці» виконане на достатньому науково-методичному і методологічному рівні. Положення дисертації, висновки і практичні рекомендації, які виносяться на

19766397095555197

захист, відповідають фактичному матеріалу, є логічними та аргументованими, містять наукову новизну і мають вагоме практичне значення.

3. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри загальної практики-сімейної медицини, психіатрії та неврології ННІПО Запорізького державного медико-фармацевтичного університету «Предиктори важкого перебігу негоспітальної пневмонії, викликаною коронавірусною інфекцією, в практиці лікаря загальної практики-сімейної медицини» (№ держреєстрації 0122U000532). Дисертант є виконавцем фрагменту вказаного дослідження.

4. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження. Результати представленого до захисту дисертаційного дослідження розширюють сучасні уявлення щодо: особливостей клінічного перебігу НГПаКІ; ролі і значення комплексу клінічних, лабораторних факторів у формуванні надвисокого ризику ускладнень у цієї категорії хворих; можливостей заходів з лікування на амбулаторному та госпітальному етапах з метою збільшення його ефективності і зниження ризику ускладнень. Доведена багаторівнева клінічна користь додаткового використання в комплексі базової фармакотерапії антикоагулянтів, зокрема нефракціонованого гепарину, та запропонована відповідна схема його застосування на госпітальному етапі лікування.

5. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому. Структура дисертації АВГАЙТІСА Сергія Сергійовича в цілому відповідає вимогам МОН України до дисертацій на здобуття ступеня PhD. Дисертація викладена на 221 сторінці комп’ютерного тексту і складається зі вступу, 6 розділів (в тому числі огляду літератури, матеріалів і методів, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження), висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що містить 303 джерела, з них 29 кирилицею і 274 латиною та 10 додатків. Результати власного дослідження інформативно відображені у 47 таблицях та 12 рисунках.

19766397095559197

В анотаціях українською та англійською мовами, стисло викладено короткий зміст дисертації, результати дослідження та основні положення, які виносяться на захист, наведено перелік опублікованих праць за темою роботи.

У вступі дисертації автором розкрито актуальність обраного наукового напряму, обґрунтовано доцільність проведення представленого дослідження. Мета і завдання сформульовані чітко й лаконічно. У вступі визначено об'єкт і предмет дослідження, наведено новизну та практичне значення результатів, зазначено особистий внесок здобувача та інформацію про публікації та апробацію роботи.

Розділ 1 «Огляд літератури» включає 5 підрозділів, у яких викладено аналіз даних літератури щодо особливостей впливу COVID-19 на перебіг та результати лікування НГП. Зокрема, у підрозділі 1.1 дисертант наводить сучасні відомості про розвиток та перебіг негоспітальної пневмонії. У підрозділі 1.2 Сергій АВГАЙТІС обговорює роль коронавірусної інфекції в ураженні легень і виникненні ускладненого перебігу негоспітальної пневмонії.

У підрозділі 1.3 розглядаються і обговорюються діагностичні можливості виявлення негоспітальної пневмонії в умовах первинного рівня медичної допомоги. У підрозділі 1.4 аналізуються діагностичні особливості негоспітальної пневмонії, що асоційована з коронавірусною інфекцією, залежно від тяжкості її перебігу. У підрозділі 1.5 описано основні методи сучасного лікування хворих на негоспітальну пневмонію, яка асоційована з коронавірусною інфекцією. Розділ «Огляд літератури» узагальнює основні відомості щодо досліджень у напрямку дисертаційної роботи і створює передумови до обгрунтування мети та завдань дослідження.

У **розділі 2 «Матеріали і методи»** описана методологія дисертаційного дослідження, представлено критерії встановлення діагнозу НГП та COVID-19, наведено детальний перелік критеріїв включення/не включення пацієнтів у дослідження, а також описано його дизайн.

У підрозділі 2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих описано основні клініко-функціональні та лабораторні дані обстежених пацієнтів.

19766397095557197

Представлена робота виконана на базі амбулаторії КНП «Херсонська міська клінічна лікарня імені Афанасія і Ольги Тропіних» Херсонської міської ради обстежено 256 хворих на негоспітальну пневмонію віком від 46 до 65 років, 177 з яких мали асоціацію з SARS-CoV-2 та 79 осіб мали негативний результат тестів на коронавірусну інфекцію.

На амбулаторному етапі лікування обстежених осіб після встановлення їх відповідності щодо критеріїв включення/не включення до дослідження розподіляли на групи залежно від наявності COVID-19: основну групу склали 177 хворих на НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією (COVID-19), (; у групу порівняння увійшли 79 пацієнтів з НГП без COVID-19; у третю групи увійшли 35 практично здорових осіб років. На госпітальний етап лікування було направлено 145 хворих на НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією (COVID-19), з тяжким перебігом захворювання, з яких 2 пацієнтів відмовились від подальшої участі в дослідженні. Після рандомізації 71 хворому додатково до базисної терапії було призначено інфузії нефракціонованого гепарину, 72 хворих отримували додатково до базисної терапії еноксапарин. Проводили оцінку досліджуваних показників при надходженні до стаціонару та на 3-тю і 14-ту добу після рандомізації. Період спостереження становив 30 діб, а кінцевою точкою дослідження була 30-денна виживаність. Слід зазначити, що за віком, статтю, основними клінічними критеріями основна група та група порівняння були співставними.

У підрозділі 2.2 «Методи обстеження пацієнтів» представлені дані обстежень пацієнтів, серед яких клініко-анамнестичні дані та результати додаткових діагностичних методів, відповідно до чинних рекомендацій адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах «Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб», 2019 року. Виявляли COVID-19 згідно з наказом № 722 МОЗ України від 28.03.2020 р. у редакції наказу № 2122 МОЗ України від 17.09.2020 р. Окрім рутинних методів інструментального та лабораторного обстеження додатково здійснювали аналіз лабораторних показників: ІЛ-6, ІЛ-10, ВЧ-СРБ, рівня D-димеру, прокальцитоніну.

19766397095553197

Підрозділ 2.3 «Статистична обробка отриманих у роботі даних» детально описує методи статистичної обробки даних. Обрані дисертантом методи сучасні і дозволяють робити достовірні висновки.

Розділ 3 «Маркери системного запалення та гіперкоагуляції, їх взаємозв'язки з клініко-функціональними особливостями пацієнтів з негоспітальною пневмонією, асоційованою з коронавірусною інфекцією, на амбулаторному етапі лікування» присвячений детальному аналізу клінічних та лабораторних даних, зв’язку маркерів запалення серед обстежених осіб залежно від наявності або відсутності CJVID-19, кореляційному зв’язку маркерів запалення, зокрема, взаємозв’язок між рівнем ІЛ-6 та високочутливим СРБ, співвідношенням ІЛ-6/ІЛ-10 та ВЧ-СРБ, між рівнем ІЛ-10 та ІЛ-6, між співвідношенням ІЛ-6/ІЛ-10 та ІЛ-6, співвідношенням ІЛ-6/ІЛ-10 та ІЛ-10. Дисертантом також здійснено аналіз між показниками запальної відповіді залежно від віку, статі, індексу маси тіла серед хворих на НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією. Дисертантом також виявлено підвищений рівень D-димеру при НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією, порівняно з негоспітальною пневмонією іншої етіології.

У розділі 4 «Предиктори тяжкого перебігу негоспітальної пневмонії, асоційованої з коронавірусною інфекцією, на амбулаторному етапі лікування» викладено результати ROC-аналізу, за допомогою якого визначена роль маркерів запалення як предикторів розвитку тяжкого перебігу НГП у пацієнтів з коронавірусною інфекцією, а саме: визначено чутливість та специфічність для ВЧ-СРБ, ІЛ-6. За результатами логістичного регресійного аналізу доведено, що найбільшу вагу у виникненні тяжкого перебігу НГПаКІ мали такі незалежні предиктори: об’єм ураження легень за КТ і ВЧ-СРБ. За отриманими результатами ROC-аналізу, найбільша площа під ROC-кривою була саме у цих показників

Розділ 5 «Перебіг негоспітальної пневмонії, асоційованої з коронавірусною інфекцією, на госпітальному етапі лікування» має 2

19766397095559197

підрозділи: 5.1 «Динаміка досліджуваних лабораторних показників крові та системної запальної відповіді під впливом лікування» та 5.2 «Предиктори ускладненого перебігу негоспітальної пневмонії, асоційованої з коронавірусною інфекцією». Викладені у цьому розділі дані дозволили дисертанту зробити висновок, що ключовим прозапальним цитокіном, який відіграє центральну роль при запаленні, що спостерігається при тяжкому перебігу НГП, асоційованої з коронавірусною інфекцією, є ІЛ-6. Автором встановлено, що різни типи гепарину мають неоднаковий вплив на конкретні запальні цитокіни, а саме ІЛ-6. Дані аналізу вказують на перевагу нефракціонованого гепарину для зниження рівня ІЛ-6 у короткостроковій перспективі. Дисертантом продемонстровано, що як гепарин, так і еноксапарин призводять до зниження рівня ВЧ-СРБ, що вказує на загальний протизапальний ефект.

У **розділі 6** «Аналіз і обговорення отриманих результатів» дисертантом узагальнено та проаналізовано отримані результати у співставленні з даними сучасної наукової літератури, підведено підсумки власного дослідження, стисло обгрунтувані виявлені закономірності і факти. Викладена у розділі інформація свідчить про осмислення дисертантом обраної для власного дослідження наукової проблеми із врахуванням дискусійних питань та перспективних напрямків подальших досліджень.

Висновки дисертаційної роботи (5) повністю відповідають, меті та завданням дисертаційної роботи, стисло висвітлюють основні положення дослідження.

Розділ «**Практичні рекомендації**» у стислому вигляді висвітлює рекомендації для практичної охорони здоров’я, які повністю грунтуються на результатах дисертаційного дослідження.

Список використаних джерел містить достатню кількість сучасних літературних посилань на наукові дослідження у напряму дисертаційної роботи.

Отже, дисертаційна робота АВГАЙТІСА Сергія Сергійовича в цілому відповідає існуючим вимогам та є завершеним науковим дослідженням, результати якого становлять наукову новизну, мають теоретичне і практичне значення.

6. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці. Результати представленого дисертаційного дослідження можуть бути рекомендовані до впровадження у наукову і навчальну роботу кафедр ЗВО, які здійснюють підготовку здобувачів вищої освіти зі спеціальності «Медицина», проводять навчальну діяльність з метою підвищення кваліфікації лікарів-інтерністів (кардіологів, ендокринологів, терапевтів, сімейних лікарів), а також можуть бути використані у практичній роботі закладів охорони здоров'я, що надають допомогу пацієнтам негоспітальною пневмонією, особливо тим, які перенесли коронавірусну хворобу.

7. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача. Представлена дисертаційна робота за актуальністю обраної теми, обсягом проведених досліджень, новизною, обґрунтованістю положень та висновків, теоретичним і практичним значенням в цілому заслуговує на позитивну оцінку. Водночас, в процесі рецензування дисертаційної роботи виникли деякі зауваження. Зокрема, зустрічаються повтори, орфографічні та стилістичні помилки, невдалі вирази. Зокрема, дисертант, характеризуючи нефракціонований гепарин, декілька разів спрощує і, на мою думку, невдало називає його «простий» або «стандартний» гепарин.

Проте, виявлені зауваження не є принциповими і не знижують наукової та практичної цінності дисертаційного дослідження у цілому.

У процесі ознайомлення з матеріалами дисертації виникли такі дискусійні **запитання** до її автора:

1) Зважаючи на те, що в пацієнтів з НГП можуть довго зберігатись підвищені рівні Д-дімеру, чи вважає він за доцільне після виписки із стаціонару призначати антикоагулянти?

2) зважаючи на те, що підвищений рівень ВЧ Ц-РБ вважають додатковим ризиком кардіоваскулярних ускладнень, як довго і часто його слід моніторувати в пацієнтів після перенесеного COVID?

8. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам. Дисертаційна робота АВГАЙТІСА Сергія Сергійовича «Предиктори тяжкого перебігу негоспітальної пневмонії, асоційованої з коронавірусною інфекцією, в загальноклінічній практиці», яка виконана в Запорізькому державному медико-фармацевтичному університеті під керівництвом кандидата медичних наук, доцента Сідь Євгена Володимировича, яка подана на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», є самостійною завершеною науково-дослідною працею.

АВГАЙТІС Сергій Сергійович у дисертаційній роботі представив вирішення актуального завдання для медицини шляхом визначення клінічних, функціональних, візуалізаційних та лабораторних показників та удосконалення тактики ведення пацієнтів з негоспітальною пневмонії, асоційованою з коронавірусною інфекцією.

Дисертаційна робота АВГАЙТІСА Сергія Сергійовича «Предиктори тяжкого перебігу негоспітальної пневмонії, асоційованої з коронавірусною інфекцією, в загальноклінічній практиці» за структурою і оформленням відповідає сучасним вимогам щодо оформлення дисертацій, затвердженим наказом № 40 Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 р. (редакція від 12.07.2019 р.), а за змістом, обсягом і методологією проведених досліджень відповідає вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти» затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України №44 від 12 січня 2022 р. (зі змінами).

Враховуючи актуальність теми дисертації, високий методичний рівень її виконання, вирішення всіх завдань та досягнення поставленої мети

дослідження, наукову новизну та практичне значення результатів роботи, закінчення дисертантом освітньої програми та набуття необхідного рівня наукової кваліфікації АВГАЙТІС Сергій Сергійович заслуговує на присудження йому ступеня доктора філософії.

Офіційна опонентка:

завідувачка кафедри внутрішньої
медицини №2 з післядипломною освітою
Одеського національного медичного
університету МОЗ України,
докторка медичних наук, професорка О.Б. ВОЛОШИНА

На електронний документ накладено: 1 (Один) підписи чи печатки:
На момент друку копії, підписи чи печатки перевірено:
Програмний комплекс: eSign v. 2.3.0;
Засіб кваліфікованого електронного підпису чи печатки: ІІТ Користувач ЦСК-1
Експертний висновок: №04/05/02-1277 від 09.04.2021;
Цілісність даних: не порушена;

1976639709555197

Підпис № 1 (реквізити підписувача та дані сертифіката)
Підписувач: ВОЛОШИНА ОЛЕНА БОРИСІВНА 1873301882;
Належність до Юридичної особи: ФІЗИЧНА ОСОБА;
Код юридичної особи в ЄДР: 1873301882;
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 5E984D526F82F38F04000000DB01350104835C06;
Видавник кваліфікованого сертифіката: КНЕДП АЦСК АТ КБ "ПРИВАТБАНК";
Тип носія особистого ключа: Незахищений;
Тип підпису: Удосконалений;
Сертифікат: Кваліфікований;
Час та дата підпису (позначка часу для підпису): 15:06 04.06.2025;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для підпису від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)
Час та дата підпису (позначка часу для даних): 15:06 04.06.2025;