

**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Директор ДУ «Національний інститут  
фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г.  
Яновського НАМН України»

Національної академії НАМН України, професор



Ю. І. Фещенко

2024 р.

**ВИТЯГ**

**із протоколу № 75**

**засідання апробаційної ради**

**ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології**

**ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»**

**від 21.03.2024 року.**

**Слухали:** доповідь Яковенка Олега Костянтиновича на тему: «Ураження легень на різних етапах перебігу COVID-19: діагностика та стратегії лікування», що представлена на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.27 – пульмонологія.

**Затвердження теми дисертації:** Тема дисертації «Ураження легень на різних етапах перебігу COVID-19: діагностика та стратегії лікування» була затверджена вченою радою Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» 21.06.2022 року, протокол засідання № 5.

На засіданні проблемної комісії «Пульмонологія та фтизіатрія» МОЗ і НАМН України 03 лютого 2022 року, протокол засідання № 1 була ухвалена

тема докторської дисертації «Ураження легень на різних етапах перебігу COVID-19: діагностика та стратегії лікування».

**Висновок комітету з медичної етики:** результати досліджень завершеної дисертаційної роботи «Ураження легень на різних етапах перебігу COVID-19: діагностика та стратегії лікування» затверджені комітетом з медичної етики Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», протокол засідання № 2/2024 від 15.03.2024 р.

**Були присутні члени апробаційної ради:**

**доктори медичних наук, професори:**

В. К. Гаврисюк, Г.Л. Гуменюк, О.Я. Дзюблик, С.В. Зайков, М.М. Кужко, Н.А. Литвиненко, О.М. Рекалова

**доктори медичних наук:**

М.І. Линник, Я.О. Дзюблик, Л.М. Курик, І.В. Ліскіна, Є.О. Меренкова, О.О. Речкіна

**Наукові співробітники і лікарі: кандидати медичних наук:**

Г.Б. Капітан, О.Р. Панасюкова, М.О. Полянська, Р.Є. Сухін, О.В. Денісова

**Голова засідання апробаційної ради:** д.мед.н. М.І. Линник

**Секретар засідання апробаційної ради:** к.мед.н. О.Р. Панасюкова

## **ПОРЯДОК ДЕННИЙ**

Попередня експертиза дисертації Яковенка Олега Костянтиновича на тему: «Ураження легень на різних етапах перебігу COVID-19: діагностики та стратегії лікування», що представлена до апробаційної ради при ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського

НАМН України» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.27 – пульмонологія.

Секретар апробаційної ради О.Р. Панасюкова доповіла матеріали особистої справи О.К. Яковенка та результати перевірки стану первинної документації, що була покладена в основу дисертаційної роботи.

**Неофіційні опоненти:**

Професор кафедри фтизіатрії і пульмонології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Зайков С.В.

Провідний науковий співробітник відділення інтерстиційних захворювань легень ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», доктор медичних наук Є.О. Меренкова.

Провідний науковий співробітник відділення пульмонології ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», доктор медичних наук Л.М. Курик.

**СЛУХАЛИ:**

Доповідь О.К. Яковенка за матеріалами дисертації.

Дисертант виклав основні положення дисертації, їх наукову і практичну новизну, висновки роботи.

**ЗДОБУВАЧЕВІ БУЛИ ПОСТАВЛЕНІ ЗАПИТАННЯ:**

**1. Рекалова О.М., д.мед.н., професор:**

Вельмишановний Олеже Костянтинівичу.

1. В чому полягає новизна Вашого дослідження і чим вона відрізняється в порівнянні із світовим досвідом?

2. У яких випадках і коли слід застосовувати тоцилізумаб? Яка ефективність використання цього препарату?

**Відповідь:**

Вельмишановна Олена Михайлівна.

1. Новизна нашого дослідження полягає, в першу чергу, в тому, що вперше був проведений скринінг активності амінокапронової кислоти (АКК) та шести сполук по відношенню до коронавірусів. Встановлено, що всі тест-зразки проявляли цитотоксичну дію вже через 24 години після внесення на клітинні моношари, причому найменш токсичними були 4-аміномасляна та 6-амінокапронова кислоти.

Також доведено, що в лікувальному режимі повну інгібуючу активність по відношенню до прототипного штаму коронавірусу інфекційного бронхіту курей проявили тест-зразки 4-аміномасляної, 5-аміновалеріанової та 6-амінокапронової кислот. Таким чином відзначено, що за визначеними показниками хіміотерапевтичного індексу перспективними для подальших досліджень у лікувальному режимі були тест-зразки 4-аміномасляної та 6-амінокапронової кислот, яким відповідають найвищі значення показника через 24 та 48 годин застосування. Проте наявність лікарського засобу для інгаляційного шляху введення, найбільш ефективного і безпечного у хворих з ураженнями легень, викликаних SARS-CoV-2, надають переваги для клінічного використання 6-амінокапронової кислоти.

Висока ефективність амінокапронової кислоти, яка не поступалася використанню нірматрелвіру/ритонавіру, була доведена в клінічному дослідженні при застосуванні у пацієнтів з легким перебігом COVID-19 та наявністю факторів ризику прогресування захворювання.

2. Згідно рекомендацій Національного протоколу, затвердженого наказом МОЗ України № 762 від 02.04.2020 р., тоцилізумаб доцільно використовувати

при наявності інтерстиційної пневмонії з гострою прогресуючою дихальною недостатністю, потребі підключення до неінвазивної або інвазивної вентиляції та позалегенових ураженнях органів. При прогресуванні захворювання тоцилізумаб призначають не раніше 7-го дня від початку клінічних симптомів або з урахуванням рентгенологічних змін.

Ефективність та безпека тоцилізумабу визначалась в ході проведення ретроспективного когортного порівняльного дослідження. Встановлено, що одужання від тяжкого COVID-19 не залежить від застосування цього препарату. Проте, тоцилізумаб зменшував час перебування у стаціонарі та ризик потрапляння в реанімацію, при цьому небажані явища, асоційовані з ним, були відмічені у 3,7 % пацієнтів, що дає змогу зробити висновок про високий профіль безпеки тоцилізумабу.

## **2. Я.О. Дзюблик, д. мед. н.:**

Вельмишановний Олеже Костянтиновичу.

1. В які терміни та за якими критеріями встановлювали наявність пост-COVID-19 інтерстиційних захворювань легень?

### **Відповідь:**

Вельмишановний Ярослав Олександровичу.

1. Діагноз пост-COVID-19 інтерстиційних захворювань легень встановлювали після 12 тижнів від початку коронавірусної хвороби при наявності, в першу чергу, радіологічного патерну звичайної інтерстиційної пневмонії – стільниковість, тракційні бронхоектази, які були причиною формування ділянок «матового скла» і м'якої ретикуляції. Найчастіше виявляли інтерстиційні захворювання легень з радіологічним патерном фіброзоподібних змін у 6,0 % та легеневого фіброзу у 3,4 % випадків.

**3. М.М. Кужко, д.мед.н., професор:**

Вельмишановний Олеже Костянтиновичу.

1. Яку роль відігравала гормональна терапія в лікуванні Ваших пацієнтів? Які препарати, в яких дозах і як довго застосовували?
2. Чи враховували Ви ураження інших органів, крім легень, при веденні пацієнтів з COVID-19?

**Відповідь:**

Вельмишановний Михайле Михайловичу.

1. Глюкокортикостероїдна терапія займала провідне місце в лікуванні пацієнтів із тяжким та критичним перебігом COVID-19. У всіх випадках призначали дексаметазон або метилпреднізолон. Доза препаратів та тривалість їх застосування залежали від особливостей перебігу захворювання. При цьому в більшості наших хворих починали лікування з парентерального введення дексаметазону в дозі 16 мг на добу. Тривалість лікування становила 7 - 10 днів (або до виписки із закладу охорони здоров'я, якщо це відбувалося раніше). Проте, у разі прогресування дихальної недостатності та лабораторних ознак запалення застосовували системні кортикостероїди у вищих дозах і більш тривало, відповідно до інструкції для медичного використання.
2. У всіх наших пацієнтів обов'язково враховувалися ураження всіх органів, які були обумовлені як ускладненнями COVID-19, так і коморбідними станами. Тому лікування цього контингенту було комплексним та включало в себе відповідні лікарські засоби.

**4. Г.Л. Гуменюк, д.мед.н., професор:**

Вельмишановний Олеже Костянтиновичу.

1. Яка фармакоекономічна складова лікування пацієнтів з легким перебігом COVID-19 та наявністю факторів ризику прогресування захворювання?

**Відповідь:**

Вельмишановна Галина Львівна.

1. Фармакоекономічні аспекти завжди дуже важливі при виборі різних варіантів лікування. Оскільки в нашому дослідженні у пацієнтів з легким перебігом COVID-19 та наявністю факторів ризику прогресування захворювання були застосовані три схеми лікування (амінокапронова кислота, нірматрелвір/ритонавір та симптоматична терапія) і всі вони виявилися приблизно однаково ефективними ( $p > 0,05$ ), нами для фармакоекономічного аналізу був використаний метод «мінімізації вартості». Він наглядно продемонстрував достовірно менші витрати на лікування при використанні амінокапронової кислоти. Крім того, цей засіб виявився найбільш безпечним в порівнянні з іншими.

**5. Н.А. Литвиненко, д.мед.н., професор:**

Вельмишановний Олеже Костянтиновичу.

1. Яку саме програму Ви рекомендуєте для застосування в цифровій обробці зображень компютерної томографії високої роздільної здатності?

2. У чому полягає новизна запропонованого Вами алгоритму діагностики ураження легень, асоційованого з COVID-19?

**Відповідь:**

Вельмишановна Наталія Анатоліївна.

1. Ми рекомендуємо використовувати для цифрової обробки зображень компютерної томографії високої роздільної здатності безкоштовну програму Dragonfly, фірми Object Research Systems (м. Монреаль, Канада), яка здійснює мікрорентгеноструктурний аналіз досліджуваних тканин. Такий підхід дає можливість підвищити ефективність КТ дослідження – встановити морфологічну структуру паренхіми легень, провести диференційну діагностику з іншою легеневою патологією, визначити динаміку та стадію розвитку інфекційного процесу, оцінити ефективність і необхідність лікувальних заходів, а також виявити трансформацію структури паренхіми легень, яка дає змогу провести сегментацію, математичну та статистичну обробку зображень, збудувати звичайні та сегментовані гістограми. Для її застосування слід використовувати DICOM-файли КТ, з переформатуванням їх на растрові файли (TIFF, JPEG).

2. Новизна алгоритму діагностики ураження легень, асоційованого з COVID-19 полягає, головним чином, у новому підході оцінки зображень компютерної томографії високої роздільної здатності, а також встановленні етіології вірусно-бактеріальної негоспітальної пневмонії з використанням сучасних молекулярно-біологічних технологій, швидких імунохроматографічних тестів та класичних бактеріологічних методів дослідження, які включали в себе бактеріоскопію пофарбованих за Грамом мазків мокроти та посів цього матеріалу, за умови його інформативності, на відповідні поживні середовища (за вкрай тяжкого перебігу захворювання також проводити посів крові) з послідуочим визначенням чутливості збудника(ів) до антибіотиків.

**6. О.Я. Дзюблик, д.мед.н., професор:**

Вельмишановний Олеже Костянтинівчу.

1. Де були впроваджені результати Вашого дослідження?



2. Які фрагменти дисертаційної роботи були використані при створенні Національного протоколу з діагностики та лікуванню COVID-19?

**Відповідь:**

Вельмишановний Олександр Ярославовичу.

1. Результати проведеного нами дослідження були впроваджені в таких лікувально-профілактичних, наукових та учбових закладах України: відділеннях ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України; відділеннях КП «Волинська обласна клінічна лікарня»; Івано-Франківській обласній лікарні; Львівському міжобласному фтизіо-пульмонологічному центрі; відділеннях Харківської міської лікарні № 1; кафедрі внутрішньої медицини № 1 Дніпровського державного університету та кафедрі мікробіології, вірусології і імунології Національного університету охорони здоров'я імені П.Л. Шупика.

2. До Національного протоколу увійшли результати дослідження, які стосувалися можливості використання у пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 ремдесивіру, тоцилізумабу та біовену.

**Голова апробаційної ради Линник М.І., д-р мед. наук:**

Ще запитання? Немає? Добре, тоді дозвольте надати слово неофіційним опонентам.

**ВИСТУПИЛИ**

**1. Неофіційний опонент** – професор кафедри фтизіатрії і пульмонології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, д. мед. наук, професор Зайков С.В.

Неофіційний опонент відмітив високий рівень наукових досліджень, проведених дисертантом, для вирішення конкретної наукової проблеми

пульмонології – удосконалення стратегії діагностики коронавірусної хвороби і асоційованих з нею уражень легень з використанням цифрової програмної обробки даних комп'ютерної томографії високої роздільної здатності та сучасних молекулярно-біологічних технологій ідентифікації SARS-CoV-2 за допомогою ЗТ-ПЛР в реальному часі і експрес-діагностики швидкими ІХ-тестами, а також розробка схем лікування хворих шляхом диференційованого застосування препаратів з етіотропною та патогенетичною дією на різних етапах перебігу COVID-19.

Результати проведених здобувачем досліджень і зміст дисертації відповідають спеціальності 14.01.27 – пульмонологія.

Отримані автором результати дослідження мають суттєве науково-практичне значення, впроваджені в практику, широко опубліковані в науковій літературі і апробовані.

Задачі, що поставлені у роботі, виконані повністю з використанням сучасних інформативних методів дослідження. У дисертації чітко визначені об'єкт, предмет і методи дослідження.

Висновки достовірні і відповідають задачам дослідження. Робота являє собою закінчене самостійне наукове дослідження, результати якого мають теоретичний і практичний інтерес для пульмонології.

Дисертація в цілому заслуговує позитивної оцінки, принципових зауважень щодо змісту дисертації немає, проте виявлені окремі її недоліки:

1. Не вказаний особистий внесок дисертанта у роботах, опублікованих ним у співавторстві.
2. Не слід у назвах розділів використовувати скорочення.
3. Слід розшифровувати скорочення при першому їх використанні.
4. В тексті не завжди застосовуються раніше занотовані скорочення.
5. У вступі не перераховані всі методи дослідження, які використані автором (наприклад, УЗД, ФБС).

6. В практичних рекомендаціях слід вказати про те, де в Україні можна проводити трансплантацію легень.

7. Частина матеріалів розділів 2.1 (клінічні, лабораторні, інструментальні) та 2.2 (клінічні), що присвячені характеристиці хворих, більше відносяться до матеріалів власних досліджень і можна було б перенести їх в розділ 3.

8. Навпаки у розділі 3.1, що відноситься до власних досліджень, аналізуються літературні дані (таблиці 3.1, 3.2).

9. Матеріали підрозділів 4.1 та 5.1, 6.2.1 7.1 логічніше віднести до розділу 2.2.

10. Не слід вказувати в дисертації (розділ 6) комерційні назви препаратів та їх виробників.

11. Висновок щодо ефективності ремдесивіру у розділі 6.3 не підкріплений фактичними даними.

12. Розділ «Аналіз та обговорення результатів дослідження» багато в чому повторює матеріали власних досліджень та йому не вистачає порівнянь результатів автора з даними інших дослідників.

13. Висновки 1-й, 2-й, 8-й, 12-й, 15-й не є особистим надбанням автора, вони базуються на відомих даних; 3-й, 4-й, 11-й — не підкріплені конкретними цифровими даними; взагалі кількість висновків можна скоротити.

Під час рецензування дисертації також виникли певні запитання, на які хотілося б отримати відповіді під час апробації:

1. На базі якого закладу проводилися дослідження противірусної активності амінокапронової кислоти?

2. Чи планується внесення препарату амінокапронової кислоти в протоколи та стандарти лікування пацієнтів з COVID-19?

3. Чому в якості альтернативного препарату для оцінки ефективності амінокапронової кислоти був обраний саме нірматрелвір/ритонавір?

4. Які антибіотики частіше використовували для лікування пацієнтів з тяжким/критичним перебігом COVID-19?

5. Як саме та з якими результатами лікувалися пацієнти з постковідним синдромом та інфекційними ускладненнями в легенях?

Дисертаційна робота Яковенко О.К. за актуальністю, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням отриманих результатів, ступенем обґрунтованості та достовірності наукових положень, сформульованих у висновках та практичних рекомендаціях, повністю відповідає вимогам п. 7-9 «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 17 листопада 2021 р. № 1197, а її автор заслуговує на присвоєння наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.27 – пульмонологія, галузь знань 22 «Охорона здоров'я».

Після виправлення наявних недоліків дисертація може бути представлена до офіційного захисту (рецензія додається).

#### **Відповідь:**

Вельмишановний Сергію Вікторовичу. Я дуже вдячний за Ваш труд по рецензуванню моєї роботи. Всі зроблені Вами зауваження обов'язково будуть враховані при кінцевому оформленні дисертації.

Дозвольте дати відповідь на Ваші запитання.

1. Експериментальне дослідження по вивченню противірусної активності амінокапронової кислоти проводили на кафедрі вірусології Національного університету охорони здоров'я України, а клінічну ефективність цього препарату визначали на базі КП «Волинська обласна клінічна лікарня» з вересня 2022 р. по травень 2023 р.

2. На нашу думку, амінокапронова кислота заслуговує на включення до Національного протоколу з діагностики та лікування COVID-19 і ми будемо активно вирішувати це питання.

3. На сьогоднішній день нірматрелвір/ритонавір є найбільш ефективним засобом у лікуванні пацієнтів з легким перебігом COVID-19 та наявністю факторів ризику прогресування захворювання. Крім того, він отримав дозвіл FDA на клінічне застосування.

4. Пацієнти з пост-COVID-19 з інфекційними ускладненнями легень отримували терапію в залежності від збудника, що викликав захворювання, та його чутливості до антимікробного препарату. У всіх випадках були досягнуті позитивні результати лікування.

**2. Неофіційний опонент** – провідний науковий співробітник відділення інтерстиційних захворювань легень ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України» Меренкова Є.О.

Дисертаційна робота Яковенко О.К. є завершеним, самостійним, виконаним на сучасному науковому рівні дослідженням із актуальної проблеми пульмонології щодо удосконалення діагностики ураження легень при COVID-19 та стратегії лікування на різних етапах перебігу захворювання.

Основні положення, висновки та практичні рекомендації логічно випливають з отриманих результатів, науково обґрунтовані і чітко сформульовані. Достовірність отриманих даних підтверджена достатньою кількістю спостережень та адекватною статистичною обробкою.

Дисертація має достатнє теоретичне та практичне значення. В ній, на основі проведених досліджень, сформульовані такі висновки та положення, що розцінюються як вирішення актуальної медичної проблеми. За значимістю отриманих результатів та їх актуальністю дисертація відповідає вимогам, що

пред'являються до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.27 – пульмонологія. Робота може бути представлена до офіційного захисту після внесення зазначених правок (рецензія додається). В ході виконання дисертаційної роботи автором отримані нові експериментальні дані стосовно активності амінокапронової кислоти проти прототипного штаму коронавірусу інфекційного бронхіту курей, що дало можливість застосувати цей препарат в клінічних умовах і довести його ефективність, яка не поступається нірматрелвіру/ритонавіру у пацієнтів з легким перебігом COVID-19 та наявністю факторів ризику прогресування захворювання. Також встановлено, що використання цифрової обробки результатів комп'ютерно-томографічного дослідження покращує ефективність діагностики коронавірусної хвороби.

Одержані результати повністю відповідають меті та завданням дослідження.

Неофіційний опонент в наданому відгуку висловив наступні зауваження та рекомендації:

- 1) зустрічаються окремі орфографічні та стилістичні помилки;
- 2) не всі скорочення є у переліку умовних скорочень (наприклад, HFNS);
- 3) порушена нумерація таблиць у розділі 5;
- 4) дублювання абзаців (сторінка 224, 261).

В той же час, зазначені помилки не впливають на зміст роботи і не є суттєвими щодо наукової і практичної значимості проведеного дослідження.

В порядку дискусії хотілося б почути відповідь на такі запитання:

1. Які терміни для встановлення діагнозу постковідний синдром, та коли правильно вживати термін Long Covid?

2. Відомо, що для лікування коронавірусної інфекції застосовують такі противірусні препарати як молнупіравір та комбінований препарат нірматрелвір/ритонавір (паксловід). Чи проводились дослідження з

порівняння їх ефективності у світі, можливо, Ви можете поділитися власним досвідом?

3. За результатами Вашого дослідження як часто спостерігалися побічні ефекти від застосування тоцилізумабу? Чи можна вважати цей препарат безпечним?

4. За результатами Вашого дослідження як часто спостерігали побічні ефекти від застосування нінтеданібу, який з них зустрічався частіше?

За актуальністю, науковою новизною та практичним значенням робота Яковенко О.К. повністю відповідає вимогам до оформлення дисертацій, затверджених наказом Міністерства освіти і науки України № 40 від 12.01.2017 року та «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 03.04.2019 № 283, щодо докторських дисертацій. Після виправлення наявних недоліків дисертація може бути представлена до офіційного захисту (рецензія додається).

#### **Відповідь:**

Вельмишановна Євгенія Олександрівна. Дякую за позитивну оцінку роботи та відгук. Усі зауваження та побажання будуть враховані до офіційного захисту.

Також дозвольте надати відповіді на Ваші запитання.

1. Діагноз постковідний синдром встановлюється через 12 тижнів від початку захворювання при збереженні або появі нових симптомів захворювання. Термін long-COVID-19 використовується для опису ознак та симптомів, які тривають або розвиваються після гострого COVID-19 (з 5 тижня від початку захворювання) та включає затяжний та постковідний періоди.

2. В доступній нам літературі ми не зустрічали досліджень, в яких би проводили порівняння ефективності молнупіравіру та нірматрелвіру/ритонавіру. Ми також таких досліджень не проводили.

3. За результатами нашого дослідження небажані явища при прийомі тоцилізумабу виникли у 3,7 % пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19. Найчастіше це були зміни з боку шлунково-кишкового тракту (запор, діарея, нудота) Проте, вони були не тяжкими та не потребували відміни препарату. Це дає підстави вважати даний препарат безпечним.

4. Серед пацієнтів, які приймали в нашому дослідженні нінтеданіб, побічні ефекти відмічені в 66,7 % випадків. Найчастіше спостерігали виникнення діареї.

**3. Неофіційний опонент** – провідний науковий співробітник відділення пульмонології Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», доктор медичних наук Курик Л.М.

Дисертація присвячена актуальній проблемі пульмонології. В роботі запропонований алгоритм діагностики уражень легень, асоційованих із COVID-19, який дозволяє встановити етіологію захворювання, наявність ускладнень і супутньої патології, а також більш чітко оцінити виникаючі зміни в легенях за допомогою цифрової обробки результатів комп'ютерно-томографічного дослідження. Доведено на культурі клітин, що амінокапронова кислота має активність по відношенню до коронавірусів і може застосовуватися в клінічній практиці. Вперше проведено багатовимірне моделювання результатів застосування амінокапронової кислоти, нірматрелвіру/ритонавіру та симптоматичної терапії, яке за медіанними значеннями продемонструвало, що амінокапронова кислота сприяє зникненню основних респіраторних



симптомів більш швидше, є самим безпечним та економічно вигіднішим за інші порівнювальні препарати.

Наукові положення та висновки дисертації базуються на достатній кількості матеріалу, що дало можливість провести коректну статистичну обробку й зробити обґрунтовані висновки.

Лабораторні та інструментальні методи дослідження, які застосовані у роботі, виконані за сучасними технологіями, були адекватними щодо поставлених задач і відображали сучасний методичний рівень досліджень.

Спостереження за хворими проведено методично правильно. Аналіз кількості і якості використаної літератури свідчить про те, що здобувач у достатній мірі вивчив проблему діагностики та лікування хворих із ураженнями легень, асоційованих з COVID-19.

Статистична обробка отриманих результатів виконана за допомогою адекватних ліцензованих статистичних методів. Основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації логічно витікають з результатів дослідження та їх узагальнення і обговорення.

Позитивно оцінюючи дисертаційну роботу Яковенко О.К. в цілому, слід відмітити, що:

1. В роботі наявні окремі орфографічні та стилістичні помилки, на які авторові слід звернути увагу.

2. Необхідно виправити неточності в нумерації сторінок, таблиць, стилістичні та друкарські помилки дисертаційної роботи.

3. Розділи 3-6 бажано закінчити коротким резюме та невеличкими висновками. Також необхідно дописати про те, в яких опублікованих роботах представлені результати розділу.

Зроблені зауваження, які виникли в процесі рецензування дисертаційної роботи, не носять принципового характеру і не знижують загального значення

одержаних дисертантом результатів.

Основні положення, висновки та практичні рекомендації логічно випливають з отриманих результатів, науково-обґрунтовані і чітко сформульовані.

Зміст дисертації відповідає спеціальності 14.01.27 – пульмонологія. Основні результати дисертаційної роботи добре апробовані, опубліковані в науковій літературі.

За актуальністю, науковою новизною та практичним значенням робота Яковенка Олега Костянтиновича повністю відповідає вимогам щодо докторських дисертацій. Після виправлення наявних недоліків вона може бути представлена до офіційного захисту (рецензія додається).

**Відповідь:**

Вельмишановна Леся Михайлівна. Всі Ваші зауваження та побажання будуть враховані при кінцевому оформленні дисертації.

**У ОБГОВОРЕННІ БРАЛИ УЧАСТЬ**

**1. Н.А. Литвиненко, д. мед. н., професор.**

Дисертаційна робота дуже цікава та корисна, і, що важливо, вона зрозуміла та доступна до сприйняття. Робота виконана на високому методичному рівні, мету, яку визначив дисертант, він виконав в повному обсязі. Дисертація має наукову та практичну новизну. В мене є деякі зауваження – слід більш конкретніше відобразити ефективність цифрової обробки результатів компютерно-томографічного дослідження. Доцільно також виправити висновок 2. Робота відповідає всім вимогам, що пред'являються до докторських дисертацій, і після виправлення недоліків вона може бути представлена до офіційного захисту.

## **2. О.О. Речкіна, д. мед. н.**

Дисертація виконана на високому методичному рівні із застосуванням сучасних інформативних методів обстеження, що дозволило зробити обґрунтовані висновки та запропонувати практичні рекомендації, які досить повно відображені в опублікованих наукових працях. Із недоліків слід відмітити різні показники фіброзоподібних та фіброзних змін в легенях, які наведені в анотації та висновках. Треба їх уніфікувати. В цілому дисертаційна робота заслуговує позитивної оцінки і вона може бути рекомендована до офіційного захисту.

## **3. Я.О. Дзюблик, д. мед. н.**

Дисертаційна робота Яковенко О.К. є дуже актуальною і має суттєве наукове і практичне значення. Найбільш вагомими результатами роботи полягають в удосконаленні діагностики коронавірусної хвороби та доведень в експерименті активності амінокапронової кислоти (АКК) проти прототипного штаму коронавірусу інфекційного бронхіту курей. На підставі цього висновку автор застосував цей препарат у клінічній практиці і довів його ефективність та безпеку у пацієнтів із легким перебігом COVID-19 та наявністю факторів ризику прогресування захворювання. В цілому дисертація заслуговує позитивної оцінки та після внесення незначних правок вона може бути винесена на офіційний захист.

## **4. О.Я. Дзюблик, д. мед. н., професор.**

На мою думку, робота виконана на належному рівні, доступно та просто викладена. Мета та задачі повністю вирішені. Дисертація має суттєве наукове та практичне значення, що полягає в першу чергу в доведеній можливості використовувати в лікуванні хворих на COVID-19 амінокапронової кислоти, яка по ефективності не поступається, затвердженому FDA

нірматрелвіру/ритонавіру. В цілому робота заслуговує позитивної оцінки і після внесення деяких правок може бути представлена до офіційного захисту.

**Голова апробаційної ради М.І. Линник, д. мед. н.**

Робота має велику наукову і практичну значимість. Основні результати досліджень добре апробовані, відображені в друкованих працях. До недоліків слід віднести відсутність в огляді літератури посилань на власні публікації та розділу присвяченому радіоміці. Проте це не знижує позитивної оцінки дисертації, яка після доопрацювання може бути представлена до офіційного захисту. Слід також відмітити, що дисертант – відмінний спеціаліст, грамотний лікар. Слід також відмітити, що матеріали кандидатської дисертації не були використані в роботі, яка сьогодні нами розглядається.

## **ВИСНОВОК**

### **Характеристика особистості здобувача**

Яковенко О.К. в 2003 році закінчив педіатричний факультет Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. Після проходження інтернатури працював у відділеннях ревматології, алергології та пульмонології Волинської обласної клінічної лікарні (ВОКЛ). З 2010 року очолив пульмонологічну службу Волині, якою опікується по теперішній час. В 2020 році в зв'язку з пандемією COVID-19 був тимчасово призначений завідувачем інфекційного відділення ВОКЛ.

На сьогоднішній день Яковенко О.К. є керівником групи експертів у напрямку терапії та сімейної медицини Волинського управління охорони здоров'я і обіймає посаду завідувача кафедри внутрішньої та сімейної медицини Волинського національного університету ім. Л. Українки.

В 2013 році захистив кандидатську дисертацію на тему «Ефективність пероральної алерген-специфічної імунотерапії у дітей хворих на бронхіальну астму».

Яковенко О.К. має спеціалізацію з організації охорони здоров'я, пульмонології, алергології та імунології. Приймав участь, як головний дослідник, у багатьох клінічних випробуваннях.

Автор 54 друкованих наукових робіт, неодноразово виступав на Європейських респіраторних конгресах.

Яковенко О.К. відповідає вимогам, які ставляться до здобувача наукового ступеню доктора медичних наук.

#### **Актуальність теми дисертації**

COVID-19 стала серйозним викликом для охорони здоров'я, проте вона також створила можливість для появи нових та інноваційних технологій, які будуть мати далекосяжні наслідки для боротьби людства зі спалахами наступних невідомих ще інфекційних захворювань.

З моменту появи перших повідомлень про випадки COVID-19 уявлення щодо даного захворювання значно розширились. У максимально стислі терміни були вивчені причина даного захворювання, основи патогенезу, морфологічні прояви, а також розроблені високоспецифічні та інформативні методи діагностики COVID-19. Так, для виявлення збудника в біологічному матеріалі від пацієнта з коронавірусною хворобою були створені високоінформативні діагностикуми для проведення ЗТ-ПЛР у реальному часі та швидкі тести на основі імунохроматографічного аналізу для експрес-діагностики коронавірусного антигену та специфічних імуноглобулінів класу М та G. Завдяки цим тестам суспільство отримало методи контролю за

розповсюдженням інфекції та ефективністю протиепідемічних засобів, що впроваджувалися.

Враховуючи, що провідною і швидко досяжною мішенню SARS-CoV-2 являються епітеліальні клітини дихальних шляхів, головним проявом захворювання є ураження різних структур органів дихання, серед яких досить частими являються процеси, що відбуваються в бронхах та респіраторних відділах з розвитком відповідно бронхіту та пневмонії з її ускладненнями.

Найдостовірнішим методом візуалізації морфологічних проявів пневмонії, асоційованої з COVID-19, є комп'ютерна томографія великої роздільної здатності (КТВРЗ). Проте однакова інтерпретація цих змін потребує високої професійної підготовки та кваліфікації лікарів-рентгенологів, що досі є проблемою для різних медичних закладів та регіонів в цілому. Саме тому однією із сучасних й актуальних тенденцій розвитку технологій у медицині є цифрова обробка зображень, яка залишається неповністю розробленою та широко не використовується.

Незважаючи на те, що пандемія COVID-19 триває вже більше ніж 3 роки, лікування уражень легень у пацієнтів з коронавірусною інфекцією продовжує залишатись складною і поки що не вирішеною проблемою. Це пов'язано з багатьма чинниками, серед яких важливе місце займає різноманітність варіантів перебігу коронавірусної інфекції, її ускладнень та супутніх захворювань, а також відсутність уніфікованих високоефективних схем лікування, заснованих на доказах. Тому зусилля всього світового наукового товариства направлене на пошук та клінічне випробування нових і вже відомих противірусних препаратів, серед яких важливе місце займають органічні аліфатичні сполуки, зокрема амінокапронова кислота.

Таким чином актуальність пошуку нових або удосконалення вже існуючих методів діагностики уражень легень, асоційованих з COVID-19, та

диференційованого лікування пацієнтів на різних етапах розвитку даної патології, обумовили мету та завдання даної роботи.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Дисертація є фрагментом планових науково-дослідних робіт відділення технологій лікування неспецифічних захворювань легень ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» (2020–2022 та 2023-2025 рр.) «Оптимізувати діагностику та розробити методи неспецифічної профілактики негоспітальної пневмонії, що викликана коронавірусами або поєднаннями їх з бактеріальними збудниками», № держреєстрації 0120U102510, шифр А.20.04 та «Розробити диференційовані заходи лікування хворих з ураженням легень коронавірусної етіології на різних етапах перебігу захворювання», № держреєстрації 0123U100390, шифр А 23.01.

### **Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків та рекомендацій**

Дисертаційна робота виконана на сучасному науково-методичному рівні і базується на достатній кількості клінічних спостережень та даних медичних карт амбулаторних і стаціонарних хворих. Методи дослідження сучасні, специфічні, інформативні та адекватні поставленій меті і завданням. Ретельно проведена статистична обробка отриманих результатів підтверджує їх достовірність. Дані обстеження та лікування пацієнтів на COVID-19 зберігались, оброблювалися та обчислювалися за допомогою ліцензійних програмних продуктів, що входять у пакет Microsoft Office Professional 2007 (Excel). Назва дисертації відповідає її змісту. Основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації науково обґрунтовані, пов'язані з

фактичними даними, є логічним підсумком отриманих результатів, чітко сформульовані.

### **Наукова новизна отриманих результатів**

Вперше проведений скринінг активності 7 молекул органічних аліфатичних сполук на моделі коронавірусу інфекційного бронхіту курей у чутливій культурі клітин в умовах *in vitro* дозволив встановити, що всі тест-зразки проявляють цитотоксичну дію вже через 24 години після внесення на клітинні моношари, причому найменш токсичними і найбільш активними проти досліджуваного коронавірусу є 4-аміномасляна та 6-амінокапронова кислоти. Проте наявність лікарського засобу для інгаляційного шляху введення, найбільш ефективного і безпечного у хворих з ураженнями легень, викликаних SARS-CoV-2, надають переваги для клінічного використання 6-амінокапронової кислоти.

Розроблені та науково обґрунтовані нові підходи і стратегії етіологічної діагностики негоспітальної пневмонії, асоційованої з COVID-19, на основі використання сучасних технологій ідентифікації вірусних і бактеріальних збудників, що дозволило створити та апробувати схему визначення патогенів цього захворювання із використанням полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскрипцією та експрес-тестування швидкими ІХ-тестами.

Показано, що найбільшу інформацію про характер ураження легень надає комп'ютерна томографія високої роздільної здатності з використанням цифрової програмної обробки отриманих даних, яка дозволяє підвищити ефективність КТ дослідження, встановити морфологічну структуру паренхіми легень, провести диференційну діагностику з іншою легеневою патологією, визначити динаміку та стадію розвитку інфекційного процесу, оцінити ефективність і необхідність лікувальних заходів, а також визначити трансформацію структури паренхіми легень.



Встановлено, що патоморфологічна картина ураження легень при COVID-19 переважно відповідає вірусній інтерстиційній пневмонії в вигляді дифузного альвеолярного пошкодження. При цьому виникають різноманітні морфологічні прояви, які головним чином залежать від етапу розвитку захворювання.

Визначено, що об'єм та характер терапевтичних втручань у хворих з COVID-19 повинен залежати від тяжкості перебігу, наявності ускладнень і супутніх захворювань та базуватися на наступних принципах: ізоляція у відповідному місці; заходи інфекційного контролю; лікування симптомів; профілактика прогресування захворювання; оптимальна етіотропна терапія при необхідності та підтримка функціонування органів у разі важкого чи критичного перебігу захворювання.

Вперше доведено доцільність застосування у пацієнтів з легким перебігом COVID-19 та наявністю факторів ризику прогресування захворювання інгаляційної форми амінокапронової кислоти в поєднанні з симптоматичними засобами, які дозволяють в усіх випадках досягти позитивних результатів лікування, є безпечними та мають економічні переваги.

З урахуванням етіології НП, асоційованої з важкою/критичною формами COVID-19, та особливостями перебігу цієї патології запропоновано шляхи оптимізації існуючих схем антимікробної та патогенетичної терапії, які вже включені або їх слід включити в національні настанови з лікування цього контингенту пацієнтів.

Встановлено, що антифібротична терапія при пост-COVID-19 ІЗЛ повинна носити персоніфікований підхід з використанням нінтеданібу більше 3 місяців при наявності клінічно значущого радіологічного патерну легеневого фіброзу.

**Найбільш суттєві результати, отримані особисто здобувачем**

Серед уражень легень у пацієнтів з гострим COVID-19 переважають негоспітальна пневмонія ( $82,7 \pm 1,5$ ) % та її ускладнення (ГРДС – 16,1 %, плевральний випіт – 0,8 %, сепсис – 3,7 %), а також гострий та затяжний бронхіт ( $17,3 \pm 1,5$ ) %. У ( $86,1 \pm 1,7$ ) % випадків негоспітальна пневмонія є первинно вірусною, а в ( $13,9 \pm 1,7$ ) % – вторинною вірусно-бактеріальною,  $p < 0,001$ . В постковідному періоді найчастіше зустрічаються інтерстиційні захворювання легень, які в 6,0 % випадків мають радіологічний патерн фіброзоподібних, а в 3,4 % – фіброзних змін в легенях.

Традиційна денситометрія, яка використовується в дайком–переглядачах даних комп'ютерної томографії, не дозволяє виявляти морфологічну різницю основних рентгенологічних патернів (матове скло, консолідація) COVID-19 пневмонії. Проведення цифрової програмної обробки зображень комп'ютерної томографії органів грудної клітки з побудовою звичайних та сегментованих гістограм дають можливість практично з 100 відсотковою достовірністю визначати динаміку та стадію розвитку пневмонії при коронавірусній хворобі, доводити ефективність та необхідність лікувальних заходів, проводити диференційну діагностику легеневої патології, яка проявляється аналогічними рентгенологічними патернами.

У хворих з тяжким COVID-19, які вмирають в гострому та постгострому періодах захворювання, при гістопатологічному дослідженні в легенях виявляють: дифузні альвеолярні пошкодження – у 90,3 % (з гострою фібриноідною пневмонією, що організується, – у 9,6 %); наявність гіалінових мембран – у 70,9 %, капіляростаз – у 77,4 %, легеневий фіброз – у 32,2 %, геморагії – у 38,7 %, тромбоз дрібних вен – у 25,8 %, гістоспецифічні ознаки бактеріальної та грибкової коінфекції – у 16,1 та 3,2 % відповідно.

Гістопатологічні прояви мають ряд особливостей в залежності від етапу розвитку COVID-19: капілярний застій виникає значно частіше у постгострому періоді, ніж у гострому ( $p < 0,05$ ), а тромбоз дрібних вен – у

гострому періоді ( $p = 0,05$ ); бактеріальна коінфекція значно рідше виявляється в гострому періоді ніж її відсутність ( $p=0,001$ ). Проте частоти виникнення дифузного альвеолярного пошкодження, наявність гіалінових мембран, геморагій і розвиток легеневого фіброзу в обох періодах коронавірусної хвороби суттєво не відрізняються ( $p > 0,05$ ). Також відсутній зв'язок між використанням респіраторної підтримки та розвитком легеневого фіброзу у гострому ( $p = 0,238$ ) та постгострому ( $p = 0,302$ ) періодах.

В лікувальному режимі повну інгібуючу активність по відношенню до коронавірусу інфекційного бронхіту курей здійснювали тест-зразки 4-аміномасляної ( $ID_{50} = 9,1$  мг/мл), 5-аміновалеріанової ( $ID_{50} = 15,4$  мг/мл) та 6-амінокапронової ( $ID_{50} = 15,8$  мг/мл) кислот. У інших тест-зразках виявлена часткова інгібуюча активність або не виявлена зовсім.

За визначеними показниками хіміотерапевтичного індексу перспективними для подальших досліджень у лікувальному режимі є тест-зразки 4-аміномасляної та 6-амінокапронової кислот, яким відповідають найвищі значення показника через 24 та 48 годин застосування. Проте наявність лікарського засобу для інгаляційного шляху введення, найбільш ефективного і безпечного у хворих з ураженнями легень, викликаних SARS-CoV-2, надають переваги для клінічного використання 6-амінокапронової кислоти.

Амбулаторне лікування пацієнтів з легким і середньотяжким перебігом COVID-19 та відсутністю факторів ризику прогресування захворювання з використанням симптоматичних засобів у всіх випадках є ефективним і безпечним. Проте, навіть через місяць від початку захворювання у значній кількості пацієнтів (25,7 % при легкому та 78,1 % при середньотяжкому перебігу,  $p < 0,05$ ) зберігаються окремі клініко-рентгенологічні симптоми, які в подальшому являються підґрунтям для розвитку пост-ковідного синдрому.

Ефективність амінокапронової кислоти, нірматрелвіру/ритонавіру чи тільки симптоматичного лікування у хворих з легким перебігом COVID-19 та наявністю факторів ризику прогресування захворювання на 28 день спостереження є практично однаковою ( $p > 0,05$ ): одужання досягнуто в 86,9 %, 83,3% та 74,0 % випадках, відповідно. Багатовимірне моделювання результатів застосування цих засобів показує, що за медіанними значеннями амінокапронова кислота сприяє зникненню основних респіраторних симптомів більш швидше, є самим безпечним та економічно вигіднішим за інші порівнювальні препарати.

Стаціонарне лікування пацієнтів із середньотяжким перебігом COVID-19 та наявністю факторів ризику прогресування захворювання, яке включає використання противірусного препарату ремдесивіру, низькомолекулярного гепарину для венозної тромбoproфілактики, засобів для зменшення/ліквідації симптомів коронавірусної хвороби і проявів коморбідної патології, дозволяє у 100 % випадках досягти позитивних результатів – покращення стану із збереженням при заключному обстеженні окремих клінічних та рентгенологічних проявів COVID-19.

Терапія пацієнтів з тяжким перебігом коронавірусної хвороби, асоційованої з НП, дозволяє виписати із стаціонару з покращенням ( $92,24 \pm 1,46$ ) % хворих, у яких в більшості випадків залишалися суттєві клініко-рентгенологічні прояви захворювання, що потребували продовження лікування в амбулаторних умовах. Всі ці залишкові зміни в подальшому слугують підґрунтям до виникнення постковідного синдрому з різноманітними ураженнями легень. Показник летальності серед даного контингенту пацієнтів становить ( $7,76 \pm 1,46$ ) %.

Стаціонарне лікування пацієнтів з критичним перебігом COVID-19 дає можливість досягти покращення стану в ( $22,39 \pm 5,09$ ) % випадках. Показник летальності серед цього контингенту пацієнтів становить ( $7,61 \pm 5,09$ ) %.

У пацієнтів в пост-COVID-19 періоді найчастіше виявляють інтерстиційні захворювання легень з радіологічним патерном фіброзоподібних змін у 6,0 % та легеневого фіброзу у 3,4 % випадків. Застосування нінтеданібу протягом 3-х місяців у пацієнтів з постковідним легенеvim фіброзом не впливає на радіологічний патерн та клінічне прогресування захворювання ( $p > 0,05$ ).

### **Теоретичне значення отриманих результатів**

Отримані наукові положення та висновки є новими відомостями щодо: удосконалення стратегії діагностики коронавірусної хвороби і асоційованих із нею ураженнями легень з використанням цифрової програмної обробки даних комп'ютерної томографії високої роздільної здатності та сучасних молекулярно-біологічних технологій ідентифікації SARS-CoV-2 за допомогою ЗТ-ПЛР в реальному часі і експрес-діагностики швидкими тестами (ШТ); застосування схем лікування хворих шляхом диференційованого призначення препаратів з етіотропною та патогенетичною дією на різних етапах перебігу COVID-19. Отримані дані можуть слугувати підґрунтям для подальшого пошуку нових високоефективних противірусних препаратів, ефективність яких буде доведена як в експериментальних, так і клінічних дослідженнях.

### **Практичне значення і впровадження результатів роботи**

Запропонований алгоритм поетапної діагностики НП, асоційованої з COVID-19, який включає в себе: 1) виявлення в біологічному матеріалі за допомогою ЗТ-ПЛР або ШТ SARS-CoV-2; 2) ймовірність виникнення пневмонії у пацієнтів з коронавірусною інфекцією на основі аналізу скарг пацієнта, фізикальних проявів та результатів лабораторних методів дослідження; 3) виявлення інфільтративних змін у легенях за допомогою

методів візуалізації (КТ, рентгенографія, УЗД); 4) встановлення етіології вторинної вірусно-бактеріальної пневмонії.

Створення інтелектуальних програм на основі згорткових нейромереж, для яких використовують методи цифрового опрацювання даних КТ, може значно прискорити та поліпшити результати діагностики захворювань легень.

Лікування пацієнтів з ураженнями легень, асоційованими з COVID-19, повинно бути диференційованим в залежності від тяжкості перебігу та присутності факторів ризику прогресування захворювання, наявності ускладнень і супутньої патології з включенням за показами антимікробної (протівірусна, антибактеріальна, протигрибкова), патогенетичної та симптоматичної терапії.

У пацієнтів з легким перебігом COVID-19 та наявністю факторів ризику прогресування захворювання лікування слід проводити в амбулаторних умовах із додаванням до симптоматичних засобів протівірусного препарату прямої дії – АКК, яка призначається у вигляді небул на протязі 7 днів, що дає можливість досягти одужання або покращення в усіх випадках.

Пацієнтам з середньотяжким перебігом та наявністю факторів ризику прогресування захворювання, а також з тяжкою/критичною формою COVID-19, асоційованих з НП, в якості протівірусного препарату необхідно застосовувати ремдесивір, який найбільш ефективний в перші 5 днів від появи симптомів захворювання.

Визначено, що у пацієнтів з пост-COVID-19 ЛФ слід застосовувати нінтеданіб на протязі більше 3 місяців, а в разі його неефективності вирішувати питання про трансплантацію легень.

При виникненні вторинною інфекції в пост-COVID-19 періоді доцільно застосовувати цілеспрямовану етіотропну терапію в залежності від результатів мікробіологічного дослідження.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджені в Івано-Франківському обласному пульмонологічному центрі, відділеннях ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України», відділеннях КП «Волинська обласна клінічна лікарня», кафедрі внутрішньої медицини № 1 Дніпровського державного університету та кафедрі вірусології, мікробіології та імунології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика.

За результатами дисертаційної роботи підготовані та видані методичні рекомендації: «Швидкі імунохроматографічні тести (CITO TEST) в етіологічній та диференційній діагностиці COVID-19», 2022. Київ, 42 с., а також інформаційний лист «Метод етіотропної терапії пацієнтів з легким ступенем тяжкості COVID-19 та наявністю факторів ризику прогресування захворювання». Крім того, отримано Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 115239, 12.10.2022 р. Комп'ютерна програма «Фармакоеконімічний аналіз технологій діагностики та лікування гострих респіраторних захворювань».

Результати дисертаційного дослідження увійшли до Протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», затвердженого Наказом МОЗ України № 762 від 02 квітня 2020 року (у редакції наказу МОЗ України № 913 від 17 травня 2023 року).

#### **Особистий внесок дисертанта в одержаних наукових результатах, що виносяться на захист**

Планування дослідження та обговорення отриманих результатів проводилося виключно здобувачем.

Дисертація є самостійною роботою автора. На основі аналізу світової медичної літератури автор вивчив актуальний стан проблеми уражень легень у пацієнтів на COVID-19, визначив напрямки наукових розробок, розробив

схеми етапів дослідження та визначив методи обробки даних. Здобувачем у співпраці із провідними пульмонологами країни були розроблені алгоритми діагностики НП, асоційованої з COVID-19, а також доцільність використання цифрової програмної оцінки зображень КТ-дослідження при цій патології. Автором особисто проводився аналіз архівних матеріалів, відбір та обстеження тематичних хворих, призначення та контроль лікування, реєстрація даних обстеження та їх подальша обробка. Самостійно створені бази наукових даних для проведення статистичного аналізу. Здобувач підготував наукові публікації, доповідав результати досліджень на наукових фахових конференціях, приймав безпосередню участь у підготовці методичних рекомендацій, інформаційного листа та Свідоцтва про реєстрацію авторського права на твір.

#### **Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях**

За матеріалами дисертації опубліковано 26 наукових праць, з них 5 статей, індексованих у наукометричній базі Scopus, 17 статей у наукових фахових журналах, рекомендованих МОН України, а також 4 тез доповідей на міжнародних конгресах. В опублікованих працях автором достатньо докладно висвітлено питання, поставлені в дисертаційній роботі.

Ці праці повністю відображають основні положення і матеріали дисертації. Нижче наводиться їх перелік:

1. Линник МІ, Ігнат'єва ВІ, Гуменюк ГЛ, Яковенко ОК, Святненко ВА. Шляхи трансформації типових рентгенологічних ознак негоспітальної пневмонії вірусної етіології (COVID-19) за даними радіоміки. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2023; 53(2): 28-35. DOI: <http://doi.org/10.30978/TB2023-2-28>.

2. Яковенко ОК, Гріфф СЛ, Гоффманн С, та співавт. Патоморфологічні



зміни в легенях при тяжкому COVID-19. Медицина невідкладних станів. 2023; 19(4): 261-268. DOI: 10.22141/2224-0586.19.4.2023.1594.

3. Dziublyk IV, Soloviov SO, Trokhimenko OP, Dziublyk OYa, Smetiukh MP, Yakovenko OK, Vasylenko V, Sidorenko M, Mickevicius S, Gumeniuk MI. In vitro Study of the Spectrum Antiviral Activity of Aliphatic Acid toward the Prototype Coronavirus Strain. BBRJ. 2023; 7 (2): 218-224. DOI: 10.4103/bbrj.bbrj\_36\_23. (Q3).

4. Яковенко ОК, Соловійов СО, Сметюх МП, та співавт. Розробка та апробація багатовимірної моделі клінічної ефективності технологій лікування пацієнтів із легким перебігом COVID-19, асоційованим з супутніми захворюваннями. Innov Biosyst Bioeng. 2024; 8(1): 19-36. DOI: 10.20535/ibb.2024.8.1.299055. (Q3).

5. Линник МІ, Ліскіна ІВ, Ігнат'єва ВІ, Гуменюк ГЛ, Святненко ВА, Чоботар ОП, Яковенко ОК. Диференційна діагностика синдрому легень, що зникають, при лімфангіолейоміоматозі та COVID-19 пневмонії за допомогою цифрової програмної обробки даних комп'ютерної томографії (клінічні випадки). Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ інфекція. 2024; 56(1): 86-94. DOI: <http://doi.org/10.30978/TB2024-1-86>.

6. Яковенко ОК. Ретроспективне когортне дослідження по оцінці клінічної ефективності ремдесивіру в лікуванні пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19. Укр пульмон журнал. 2024; 32(1):34-38. DOI: 10.31215/2306-4927-2024-32-1-34-38.

7. Яковенко ОК, Дзюблик ОЯ, Капітан ГБ, та співавт. Клінічна ефективність та безпека амінокапронової кислоти в лікуванні пацієнтів з легким ступенем тяжкості COVID-19 та наявністю факторів ризику прогресування захворювання. Укр пульмон журнал. 2023; 31(3): 27-32. DOI: 10.31215/2306-4927-2023-31-3-27-32.

8. Рибаків АР, Жебеленко ЯГ, Дубров СО, Яковенко ОК, та співавт.

Результати клінічного дослідження «Відкрите багатоцентрове рандомізоване дослідження з оцінки ефективності препарату Біовен, виробництва ТОВ «Біофарма Плазма», в комплексній терапії пацієнтів з пневмонією, що викликана коронавірусною інфекцією COVID-19. *Pain Anesthesia & Intensive Care*. 2020; 93(4): 9-21. DOI: [https://doi.org/10.25284/2519-2078.4\(93\).2020.220624](https://doi.org/10.25284/2519-2078.4(93).2020.220624).

9. Яковенко ОК, Ханін ОГ, Яковенко ТЛ. Клінічна ефективність Тоцилізумабу в лікуванні важкого COVID-19 у мешканців Волинського регіону України. *Pain Anesthesia & Intensive Care*. 2021; 95 (2), 70–75. DOI: [https://doi.org/10.25284/2519-2078.2\(95\).2021.2383224](https://doi.org/10.25284/2519-2078.2(95).2021.2383224).

10. Яковенко ОК, Ханін ОГ, Лотиш ВВ, Гриф СЛ. Особливості перебігу важкого COVID-19 з летальним наслідком у мешканців Волинського регіону. *Укр пульмон журнал*. 2021; 29(2): 16-24. DOI:10.31215/2306-4927-2021-29-2-16-24.

11. Яковенко ОК, Дзюблик ЯО, Линник МІ. Визначення динаміки та стадії розвитку COVID-19 пневмонії за допомогою цифрової програмної обробки зображень комп'ютерної томографії органів грудної клітки. *Інфузія & Хіміотер*. 2022; 1: 16-22. DOI: 10.32902/2663-0338-2022-1-16-22.

12. Яковенко ОК, Линник МІ, Ігнат'єва ВІ, та співавт. Інфекційні ускладнення дихальних шляхів і легень у пацієнтів із постковідним синдромом. *Інфузія & Хіміотер*. 2022; 20(4): 20-29. DOI: 10.32902/2663-0338-2022-4-20-29.

13. Дзюблик ІВ, Трохименко ОП, Соловйов СО, Гуменюк ГЛ, Дзюблик ОЯ, Гуменюк НІ, Яковенко ОК. Протівірусна активність амінокапронової кислоти по відношенню до коронавірусу інфекційного бронхіту в умовах *in vitro*. *Укр пульмон журнал*. 2021; 29(4): 35–39. DOI: 10.31215/2306-4927-2021-29-4-35-39.

14. Дзюблик ІВ, Боророва ОЛ, Капітан ГБ, Яковенко ОК. Алгоритми

лабораторної діагностики COVID-19. Укр пульмон журнал. 2022; 30(2–3): 63-71. DOI: 10.31215/2306-4927-2022-30-2-63-71.

15. Яковенко ОК, Линник МІ, Ліскіна ІВ, та співавт. Диференційна діагностика ускладненого перебігу пневмоній COVID-19 та інфекційних деструкцій легень. Інфузія & Хіміотер. 2022; (3): 26-34. DOI: 10.32902/2663-0338-2022-3-26-34.

16. Яковенко ОК, Линник МІ, Ігнатська ВІ, та співавт. Особливості тривалого перебігу негоспітальної вірусної пневмонії COVID-19 за даними комп'ютерної томографії (клінічні випадки). Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2022; 50(3): 52-59. DOI: <https://doi.org/10.30978/TB2022-3-52>.

17. Яковенко ОК, Линник МІ, Ігнатська ВІ, та співавт. Віддалені результати перебігу негоспітальної вірусної пневмонії COVID-19 за даними комп'ютерної томографії. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2022; 49 (2): 18-23. DOI: <https://doi.org/10.30978/TB-2022-2-18>.

18. Яковенко ОК, Джуманюк ЛМ, Ханін ОГ. Тяжкий COVID-19 в розрізі перших двох років пандемії. Укр пульмон журнал. 2022; 31(1): 57–65. DOI: 10.31215/2306-4927-2023-31-1-57-65.

19. Яковенко ОК, Дзюблик ЯО, Ханін ОГ, та співавт. Пост-COVID-19 інтерстиційні захворювання легень як прояв постковідного синдрому. Укр пульмон журнал. 2023; 31(2): 39-43. DOI: 10.31215/2306-4927-2023-31-2-39-43.

20. Линник МІ, Гуменюк МІ, Яковенко ОК, та співавт. Віддалені варіанти перебігу синдрому зникаючих легень як ускладнення COVID-пневмонії. Інфузія & Хіміотер. 2023; 25(4): 17-26. DOI: 10.32902/2663-0338-2023-4-17-26.

21. Яковенко ОК, Линник МІ, Ліскіна ІВ, та співавт. Рентгенологічні та морфологічні особливості розвитку синдрому легень, що зникають, у хворих на негоспітальну вірусну пневмонію (COVID-19). Інфузія & Хіміотер. 2024; 1: 24-30. DOI: 10.32902/2663-0338-2024-1-24-30.

22. Яковенко ОК, Сухін РЄ, Капітан ГБ, та співавт. Клініко-

фармакоекономічні аспекти лікування хворих на COVID-19 нетяжкого перебігу та наявністю факторів ризику прогресування захворювання. Астма та алергія. 2024; 1: 46-51. DOI: 10.31655/2307-3373-2024-1-46-51.

23. Yakovenko O, Yakovenko T, Liuta O. Seasonal epidemiology and clinical manifestations of interstitial lung diseases (ILD) as an important criterion for differential diagnosis viral pneumonia with pulmonary arterial hypertension (PAH) associated with severe COVID-19. Eur Resp J. 2021; 58 (suppl 65): PA2536. DOI: 10.1183/13993003.congress-2021.PA2536

24. Yakovenko O, Khanin A, Griff S, Yakovenko T, Khodosh E, Dziublyk Y. Epidemiology and antifibrotic therapy of post-COVID-19 interstitial lung disease. Eur Resp J. 2023; 62 (suppl 67): PA3931. DOI: 10.1183/13993003.congress-2023.PA3931.

25. Yakovenko O, Griff S, Hoffmann S, Khanin A, Yakovenko T, Khodosh E, Dziublyk Y. Histopathology of the lungs in the acute and post-acute period of severe COVID-19. Eur Resp J. 2023; 2 (suppl 67): PA5252; DOI: 10.1183/13993003.congress-2023.PA5252.

26. Feshchenko Y, Gumeniuk G, Gumeniuk M, Ignatieva V, Polianska M, Lynnyk M, Opimakh S, Zvol I, Yakovenko O. Development of vanishing lung syndrome in patients with COVID-19 pneumonia. Eur Resp J. 2023; 62 (suppl 67) PA295; DOI: 10.1183/13993003.congress-2023.PA295.

### **Недоліки дисертації щодо її змісту та оформлення**

Принципових зауважень негативного характеру до тексту та результатів дисертаційної роботи немає. В роботі зустрічаються окремі друкарські помилки. Рекомендовано доповнити огляд літератури власними посиланнями та інформацією про радіоміку, скоротити висновки, зробити акценти, виходячи із завдань дослідження та доопрацювати практичні

рекомендації. Частково виявлені недоліки були виправлені автором на етапі рецензування роботи.

## УХВАЛИЛИ

Дисертаційна робота Яковенка Олега Костянтиновича «Ураження легень на різних етапах перебігу COVID-19: діагностика та стратегії лікування» є завершеною самостійною науково-дослідною роботою, в якій на основі експериментальних, клініко-лабораторних, радіологічних, вірусологічних та статистичних методів досліджень отримані нові науково-обґрунтовані результати, що розв'язують актуальну науково-прикладну проблему сучасної пульмонології – удосконалення стратегії діагностики коронавірусної хвороби і асоційованих з нею уражень легень з використанням цифрової програмної обробки даних комп'ютерної томографії високої роздільної здатності та сучасних молекулярно-біологічних технологій ідентифікації SARS-CoV-2 за допомогою ПЛР із зворотною транскрипцією в реальному часі і експрес-діагностики швидкими імунохроматографічними тестами, а також розробка схем лікування хворих шляхом диференційованого застосування препаратів з етіотропною та патогенетичною дією на різних етапах перебігу COVID-19.

Основні результати досліджень належно апробовані, відображені в друкованих працях, кількість яких відповідає вимогам МОН України.

Дисертація Яковенка О.К. «Ураження легень на різних етапах перебігу COVID-19: діагностика та стратегії лікування» відповідає спеціальності 14.01.27 – пульмонологія та профілю спеціалізованої вченої ради Д. 26.552.01.

За актуальністю, об'ємом і методичним рівнем досліджень, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням одержаних результатів, ступенем обґрунтованості та достовірності наукових положень, сформульованих у висновках та практичних рекомендаціях, дисертаційна

робота Яковенко О.К. повністю відповідає вимогам п. 7-9 «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 17 листопада 2021 р. № 1197, які пред'являються до докторських дисертацій, і після доопрацювання може бути подана до спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01 для офіційного захисту.

Рішення прийняте одногосно.

Голова апробаційної ради

д-р мед. наук



М.І. Линник

Секретар апробаційної ради

к. мед. н.



О.Р. Панасюкова