

Додаток 5
до Порядку проведення
попередньої експертизи
дисертації, присудження ступеня
доктора філософії та скасування
рішення разової спеціалізованої
вченої ради Національного
університету охорони здоров'я
України імені П. Л. Шупика про
присудження ступеня доктора
філософії

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи
Національного університету
охорони здоров'я України
імені П. Л. Шупика, професор



Наталія САВИЧУК

24 грудня 2024 року

ВИСНОВОК

**про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів
дисертації Борорової Олени Леонідівни
«Оптимізація лікування та вторинної профілактики вірусно-бактеріальної
негоспітальної пневмонії»**
(назва дисертації)

**що подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі
знань 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 «Медицина»**
(шифр та назва галузі знань) (шифр та назва спеціальності)

Призначені наказом Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика від «16» грудня 2024 № 6547 голова та рецензенти, а саме:

Голова – д. мед. н., професор ДУДА Олександр Костянтинівич, завідувач кафедри інфекційних хвороб НУОЗ України імені П. Л. Шупика,

Рецензент: к. мед. н., доцент КОЦЮБАЙЛО Любов Петрівна, доцент кафедри інфекційних хвороб НУОЗ України імені П. Л. Шупика, розглянувши докторську дисертацію БОРОРОВОЇ Олени Леонідівни на тему: «Оптимізація лікування та вторинної профілактики вірусно-бактеріальної негоспітальної пневмонії» (тему дисертації затверджено рішенням Вченої ради Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика «13» березня 2024 (протокол № 3), наукові публікації, в яких висвітлено основні наукові результати, а також за результатами фахового семінару профільних кафедр (фтизіатрії і пульмонології) Національного університету охорони

здоров'я України імені П. Л. Шупика від «23» грудня 2024 (протокол № 1), ухвалили:

1. Актуальність теми дисертації

Гострі негоспітальні інфекції нижніх дихальних шляхів, в структурі яких найвагоміша роль належить негоспітальній пневмонії (НП), відносяться до числа найбільш розповсюджених захворювань в Україні і світі [Фещенко та ін., 2019]. НП залишається лідером за рівнем смертності серед інфекційних захворювань [Dandachi D. et al., 2020]. За рахунок госпіталізації та втрачених робочих днів НП призводить до значних економічних збитків. З числа хворих на НП госпіталізують у стаціонар або відділення інтенсивної терапії (ВІТ) 22,0–42,0 % і 1,2 %–10,0 % відповідно, смертність серед яких оцінюється у 5,0–14,0 % та 30,0–50,0 % відповідно [NICE, 2019, Ferreira-Coimbra J. et al., 2020].

Етіологія НП вивчена досить добре, проте епідеміологічні дослідження і далі тривають, постійно додаючи нову інформацію. НП може бути викликана бактеріями, вірусами, грибами та паразитами [Filippo Lagi et al., 2020]. Нерідко виявляється декілька різних видів мікроорганізмів одночасно у одного пацієнта. З усіх випадків НП, в яких вдається ідентифікувати етіологічний чинник, у 30 % випадків знаходять полімікробні асоціації. Зустрічаються бактеріальні, вірусні та вірусно-бактеріальні асоціації. Респіраторні віруси посідають одне із провідних місць в структурі збудників НП. З появою вакцин від пневмококу та гемофільної палички, а також – активними розробками нових антибактеріальних препаратів частка пневмоній, викликаних бактеріальним агентом поступово знижується [J. P. Metlay et al., 2019]. Вірусною етіологією зумовлено 10–50 % випадків НП у дорослих осіб [WHO, 2020]. Причиною цього захворювання можуть бути: віруси грипу А та В, риновіруси, віруси парагрипу, аденовіруси, респіраторно-синцитіальний вірус, метапневмовірус людини, коронавіруси (SARS-CoV, MERS-CoV і SARS-CoV-2), а також бокавірус людини [Фещенко та ін., 2020].

Ідентифікація збудника НП дає змогу своєчасно застосовувати цілеспрямовану етіотропну терапію, яка мінімізує побічні ефекти, скорочує тривалість лікування, зменшує ризики розвитку ускладнень та зменшує вартість лікування. На практиці у 50,0–70,0 % хворих виявити збудник інфекції не вдається через відсутність можливості отримати матеріал з нижніх дихальних шляхів (у 20,0–30,0 % пацієнтів непродуктивний кашель), нечутливі діагностичні тести на відомі збудники, відсутність тестів на інші визнані збудники, забір матеріалу на тлі прийому антимікробних препаратів [P. Tatarelli et al., 2019].

При невдачі виявити збудник НП, як правило, призначається емпірична антибіотикотерапія, неефективна при вірусній етіології НП (тобто у 10–50 % випадків НП у дорослих осіб) [WHO, 2020].

Специфічна етіотропна терапія негоспітальної пневмонії, спричиненої багатьма респіраторними вірусами, поки що відсутня. Проте при деяких вірусних інфекціях вона існує і досить непогано зарекомендувала себе в клінічній практиці. При тяжкому перебігу інфекції, спричиненої респіраторно-синцитіальним вірусом, можна призначати рибавірин. У лікуванні хворих з

ураженням легень, спричиненим вірусом вітряної віспи, використовується ацикловір, а при ураженні легень, викликаному цитомегаловірусом, – ганцикловір, летерновір, валганцикловір. Перспективним лікуванням для пацієнтів з аденовірусною пневмонією в майбутньому може стати цидофовір [Dandachi D. et al., 2020]. Для лікування хворих з грипозною інфекцією широко використовуються пероральний озельтамівір та інгаляційний занамівір. Крім того, в Японії, Китаї, Південній Кореї, Канаді та США призначається внутрішньовенний перамівір. Четвертий препарат цього класу, інгаляційний ланінамівір тривалої дії, ліцензований у Японії. Крім того, 24 жовтня 2018 р. FDA було схвалено новий препарат для лікування грипу, єдиний в своєму класі – балоксавіру марбоксил [Shuvam Chaudhuri et al., 2018].

Враховуючи труднощі виявлення етіологічного чинника НП, яким можуть виступати віруси або полімікробні асоціації, відсутності ефективних противірусних препаратів прямої дії, вкрай актуальною проблемою в усьому світі є пошук нових та вже відомих засобів з противірусною активністю з метою профілактики та лікування НП.

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

Дисертація є фрагментом двох планових науково-дослідних робіт відділення технологій лікування неспецифічних захворювань легень ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»:

- “Визначити розповсюдженість антибіотикорезистентних штамів основних бактеріальних збудників негоспітальних інфекцій нижніх дихальних шляхів та розробити оптимальні схеми диференційованої антимікробної хіміотерапії з урахуванням фармакоекономічних аспектів”, № держреєстрації 0120U000008, шифр А.20.01 (2020–2020).
- «Оптимізувати діагностику та розробити методи неспецифічної профілактики негоспітальної пневмонії, що викликана коронавірусами або поєднанням їх з бактеріальними збудниками», № держреєстрації 0120U102510, шифр А.20.04 (2020–2022)

3. Особистий внесок здобувача в отриманні наукових результатів

Здобувачем особисто виконано патентний пошук джерел літератури та аналіз літературних даних

Автором розроблено дизайн дослідження, запропоновано етапи наукового дослідження, сформовано мету та завдання дисертаційної роботи

Здобувачем особисто проводився відбір та обстеження тематичних хворих, призначення та контроль лікування, реєстрація даних обстеження, проведено аналіз та узагальнення результатів дослідження.

Автор сама виконала статистичну обробку, описання та наочне представлення результатів дослідження.

Особисто здобувачем написані та оформлені кожен з розділів дисертаційної роботи, сформульовані всі основні положення, Висновки та

практичні рекомендації сформульовані разом з науковим керівником.

Здобувач підготувала наукові публікації, доповідала результати досліджень на наукових фахових конференціях.

4. Ступінь достовірності результатів проведених досліджень, висновків та рекомендацій, що викладені у дисертації. Дослідження проводилось з дотриманням основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участі людини, Настанови з клінічних досліджень та наказів МОЗ України. Наукові положення, висновки та рекомендації, які викладені в роботі, отримані на достатньому фактичному матеріалі. Достовірність даних підтверджена, окрім достатнього обсягу спостережень, використанням надійних статистичних методів обробки та аналізу даних.

5. Наукова новизна одержаних результатів дослідження.

За результатами досліджень поглиблено уявлення про антимікробний спектр дії антисептичного препарату з групи четвертинних амонієвих сполук – декаметоксину. Вперше досліджено цитотоксичні та противірусні властивості декаметоксину *in vitro* та *in silico* по відношенню до коронавірусів. Доведено активність декаметоксину щодо коронавірусів та вперше продемонстровано взаємодію декаметоксину з активними центрами IBV Mpro та SARS-CoV-2 Mpro. Встановлено високий ступінь подібності ферментів основних протеаз IBV та SARS-CoV-2, а також структурну подібність їх активних центрів. Проведене дослідження дозволило запропоновано метод вторинної профілактики вірусно-бактеріальної НП у дорослих осіб шляхом застосування декаметоксину.

Вперше показано, що додаткове включення до емпіричної ступеневої антибіотикотерапії інгаляцій з декаметоксином дозволяє достовірно зменшити частоту інфекційних ускладнень, тривалість антибіотикотерапії, термін досягнення позитивних результатів лікування та значно знизити загальну вартість

Вперше на основі проведеного аналізу існуючих сучасних методів виявлення збудників респіраторних інфекцій було запропоновано алгоритм етіологічної лабораторної діагностики збудників у хворих на НП з урахуванням епідемічного сезону.

6. Практичне значення одержаних результатів дослідження.

Дослідження подібності вірусів інфекційного бронхіту та новітнього коронавірусу довело, що під час проведення вірусологічних досліджень у якості безпечної для людини моделі вірусу SARS-CoV-2 можна використовувати IBV.

Розраховані показники взаємодії декаметоксину в активних центрах IBV Mpro та SARS-CoV-2 Mpro можуть значно розширити можливості пошуку та аналізу нових противірусних препаратів різних хімічних класів як інгібіторів Mpro вірусу SARS-CoV-2.

Враховуючи вагому роль вірусів у розвитку негоспітальної вірусно-бактеріальної пневмонії, встановлена необхідність призначення лікарських засобів з противірусною активністю, яким зокрема є інгаляційний антисептик декаметоксин, для профілактики та комплексного лікування негоспітальної пневмонії.

Запропоновано метод неспецифічної профілактики вірусно-бактеріальної негоспітальної пневмонії шляхом обробки шкіри та слизових оболонок розчином декаметоксину.

З метою прискорення одужання, зменшення ускладнень та зниження вартості лікування рекомендовано користуватись способом лікування пацієнтів з вірусно-бактеріальною негоспітальною пневмонією III клінічної групи, який полягає у включенні небулайзерної терапії із використанням інгаляційного антисептика широкого спектру дії декаметоксину у комплексне лікування НП.

Запропонована схема етіологічної лабораторної діагностики збудників у хворих на НП та її модифікація – для пошуку етіопатогену НП під час високої поширеності COVID-19 або грипу, – дозволять підвищити частоту виявлення збудника НП, що в свою чергу дасть змогу вчасно призначити етіотропну терапію хворим на НП.

Проведене вірусологічне дослідження сприяло зміні Інструкції лікарського засобу ДЕКАСАН®, розчин 0,2 мг/мл, виробництва ТОВ "Юрія-Фарм", Україна, а саме – було доповнено розділ «Фармакологічні властивості» («Фармакодинаміка») новими даними стосовно противірусної активності декаметоксину.

7. Обізнаність здобувача з результатами наукових досліджень інших вчених за обраною тематикою. Здобувачем у процесі написання дисертації опрацьовано 272 актуальних літературних праць інших вчених, з яких 86 кирилицею та 186 латиницею, а саме: Dandachi D., Rodriguez-Barradas M. C. Viral pneumonia: etiologies and treatment // Journal of Investigative Medicine. 2020. Volume 66, Issue 6. URL : <https://jim.bmj.com/content/66/6/957>, Ferreira-Coimbra J., Sarda C., Rello J.. Burden of Community-Acquired Pneumonia and Unmet Clinical Needs // Adv Ther. 2020. № 37. P. 1302–1318, SARS-CoV-2 Mpro inhibitors: Identification of anti-SARS-CoV-2 Mpro compounds from FDA approved drugs / Bharadwaj S. et al. // Journal of Biomolecular Structure and Dynamics. 2022. № 40 (6). P. 2769–2784, Halushko O. A clinical view on the possibility and feasibility of using decamethoxin during the COVID-19 pandemic // Perioperaciina Medicina. 2021. № 4 (1). P. 30–38 та ін. За обраною тематикою здобувач має високу обізнаність з результатами наукових досліджень вітчизняних і зарубіжних вчених.

8. Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих наукових працях.

Основні результати дисертаційної роботи викладені у 12 публікаціях, зокрема 8 статей в наукових фахових журналах, відповідно до «Переліку наукових фахових видань України», 1 стаття, що індексується Scopus або Web

of Science; 4 роботи в збірниках та матеріалах з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, з них 1 іноземний.

Праці, у яких опубліковані основні результати дисертації:

1. Дзюблик О.Я., Дзюблик І.В., Трохименко О.П., Боророва О.Л. Віруліцидна дія декаметоксину *in vitro* по відношенню до коронавірусу інфекційного бронхіту. Укр. пульмонол. журн. 2020, №2, С. 27-30.
DOI: 10.31215/2306-4927-2020-108-2-27-30
<http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/20/pdf20-2/27.pdf>
2. Боророва О.Л. Коронавірусна інфекція: види, клінічні особливості, шляхи профілактики. Астма та алергія, 2021, №1, С. 49-57.
DOI: 10.31655/2307-3373-2021-1-49-57
<http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/aa/21/pdf21-1/49.pdf>
3. Боророва О.Л. Ефективність і безпека застосування декаметоксину в комплексному лікуванні пацієнтів із вірусно-бактеріальною негоспітальною пневмонією III клінічної групи. Інфузія & Хіміотерапія, 2021, №1, С. 15-21.
DOI: 10.32902/2663-0338-2021-1-15-21
<http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/ic/21/pdf21-1/15.pdf>
4. Дзюблик Я.О., Боророва О.Л., Патюк Ю.О. Доцільність та безпека застосування небулайзерної терапії у пацієнтів з інфекційними захворюваннями дихальних шляхів у період пандемії COVID-19. Укр. пульмонол. журнал. 2021, № 1, С. 31–38.
DOI: 10.31215/2306-4927-2021-29-1-31–38
<http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/21/pdf21-1/31.pdf>
5. Боророва О.Л., Дзюблик Я.О., Ячник В.А., Сучасні методи етіологічної діагностики гострих негоспітальних інфекцій нижніх дихальних шляхів. Укр. пульмонол. журнал. 2021, № 3, С. 58–65.
DOI: 10.31215/2306-4927-2021-29-3-58-65
<http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/21/pdf21-3/58.pdf>
6. Дзюблик І.В., Трохименко О.П., Соловйов С.О., Трохимчук В.В., Боророва О.Л., Яковенко О.К. Ефективність *in vitro* декаметоксину для швидкої інактивації респіраторного коронавірусу. Фармацевтичний журнал, 2022, Т. 77, № 2, С. 87–101.
DOI: <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.22.09>
<https://pharmj.org.ua/index.php/journal/article/view/1286>
7. Дзюблик І.В., Боророва О.Л., Капітан Г.Б., Яковенко О.К. Алгоритми лабораторної діагностики COVID-19. Укр. пульмонол. журнал. 2022, Т. 30, № 2–3, С. 63–71.
DOI: 10.31215/2306-4927-2022-30-2-63-71
<http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/22/pdf22-2-3/63.pdf>
8. **Semenyuta I. V., Trokhimenko O. P., Dziublyk I. V. et al., Decamethoxin virucidal activity: in vitro and in silico studies. Ukr.Biochem.J. 2022, Volume 94, N 3, P. 81-91.**
DOI: <https://doi.org/10.15407/ubj94.03.081>

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Боророва О.Л. Ведення клінічного випадку COVID-19-асоційованої пневмонії в умовах пандемії. Матеріали: XIV Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини» (20 листопада 2020 р., м. Запоріжжя) – Запоріжжя, 2020. С 20-23.
<https://sites.google.com/view/zmapo-tmv/%D0%B0%D1%80%D1%85%D1%96%D0%B2-%D0%BA%D0%BE%D0%BD%D1%84%D0%B5%D1%80%D0%B5%D0%BD%D1%86%D1%96%D0%B9>
2. Боророва О.Л., Капітан Г.Б. Комп'ютерне моделювання як безпечна альтернатива лабораторній практиці при роботі з особливо небезпечними інфекційними агентами. Future Healthcare: Innovations, Advances and Progress: Proceedings of the 3rd International Scientific and Practical Internet Conference, June 6-7, 2024. Dnipro, Ukraine. Pp. 25-27.
3. Боророва О.Л., Капітан Г.Б., Ячник В.А. Алгоритм етіологічної діагностики негоспітальної вірусно-бактеріальної пневмонії залежно від епідемічної ситуації. Abstracts of the XXIII International Scientific and Practical Conference «The current state of the organization of scientific activity in the world», June 10-12, 2024, Madrid, Spain. Pp. 284-288.
<https://eu-conf.com/en/events/the-current-state-of-the-organization-of-scientific-activity-in-the-world/>
4. Боророва О.Л., Ячник В.А. Зменшення вартості лікування негоспітальної пневмонії III клінічної групи за рахунок додаткової небулайзерної терапії. Ways of Science Development in Modern Crisis Conditions: Proceedings of the 5th International Scientific and Practical Internet Conference, June 13-14, 2024. Dnipro, Ukraine. Pp. 45-47.

9. Впровадження наукових досліджень у практику.

Наукові положення дисертації впроваджені та використовуються в науково-педагогічному процесі кафедри фтизіатрії і пульмонології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

Практичні положення дисертації впроваджені та використовуються у лікувально-діагностичному процесі КНП «Міської клінічної лікарні № 13» Харківської міської ради; ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», КП «Волинська обласна клінічна лікарня» Волинської обласної ради.

За результатами дисертаційної роботи розроблені та опубліковані 2 інформаційні листи: «Методи профілактики коронавірусної інфекції декаметоксином у дорослих осіб» (Київ, 2020 р.), «Алгоритм лабораторної етіологічної діагностики збудників негоспітальної пневмонії під час епідемії COVID-19 або грипу» (Київ, 2022) та методичні рекомендації «Швидкі

імунохроматографічні тести (CITO TEST) в етіологічній та диференційній діагностиці COVID-19» (Київ, 2022. 46 с.).

10. Апробація результатів дослідження.

Основні положення дисертації доповідались та обговорені на:

Закордонних науково-практичних конгресах, симпозиумах і конференціях:

1. XXIII Міжнародна науково-практична конференція «The current state of the organization of scientific activity in the world» (м. Мадрид, Іспанія, 10-12 червня 2024 р.),

Науково-практичних конгресах, симпозиумах і конференціях з міжнародною участю:

1. III Міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Future healthcare: innovations, advances and progress» (м. Дніпро, 6-7 червня 2024 р.),
2. V Міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Ways of science development in modern crisis conditions» (м. Дніпро, 13-14 червня 2024 р.).

Науково-практичних конференціях державного рівня:

1. Науково-практична конференція «Загальноукраїнський симпозиум з лікування пацієнтів працездатного віку: Дніпровські студії зі збереження професійного довголіття» (м. Дніпро, 16-17 вересня 2020 р.),
2. XIV Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини» (м. Запоріжжя, 20 листопада 2020 р.),
3. XI науково-практичній конференції «Актуальні проблеми лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень» (м. Київ, 18 квітня 2024 р.),

11. Характеристика здобувача, його шлях у науці, ступінь наукової зрілості. Проведені дослідження й опубліковані наукові праці характеризують Боророву Олену Леонідівну як кваліфікованого фахівця і дослідника. Здобувач має глибокі фахові знання, педагогічний хист, здібна до наукових досліджень, вміє глибинно аналізувати, аналітично мислити та формувати висновки. Методично проводила наукові дослідження за темою дисертації, приймала активну участь у проведенні науково - практичних конференцій в Україні та за кордоном. За період навчання у закладах вищої освіти та роботи у лікувальних установах зарекомендувала себе як сумлінного здобувач та науковця, висококваліфікованого та відповідального лікаря-пульмонолога. За період роботи в практичній медицині проявила себе як висококваліфікований лікар-пульмонолог, який володіє класичними і новітніми методиками надання медичної допомоги в галузі пульмонології.

Боророва Олена Леонідівна є сформованим, кваліфікованим науковцем з глибоким теоретичним та практичним рівнем підготовки, високою ерудицією та досвідом, що дозволяє вважати його фахівцем із спеціальності 222«Медицина».

Висновок

Враховуючи актуальність теми дослідження, наукову новизну і практичне значення одержаних результатів, впровадження їх у практику, достатню повноту викладення матеріалів дисертації в опублікованих наукових працях, відповідність роботи вимогам пп. 6, 7, 8 Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановами Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 р. № 44 та Наказу МОН України від 19.08.2017 р. № 40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», рекомендувати дисертацію БОРОРОВОЇ Олени Леонідівни на тему: «Оптимізація лікування та вторинної профілактики вірусно-бактеріальної негоспітальної пневмонії» до розгляду у разовій спеціалізованій вченій раді на здобуття наукового ступеня доктора філософії із спеціальності 222«Медицина».

Головуючий на засіданні

фахового семінару,

д. мед. н., професор, завідувач кафедри
інфекційних хвороб НУОЗ України імені
П. Л. Шупика



Олександр ДУДА

Рецензент,

к. мед. н., доцент, доцент кафедри
інфекційних хвороб НУОЗ України імені
П. Л. Шупика



Любов КОЦЮБАЙЛО

Секретар фахового семінару,

к. мед. н., доцент, доцент кафедри
інфекційних хвороб НУОЗ України імені
П. Л. Шупика



Любов КОЦЮБАЙЛО