

ВИСНОВОК

про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів дисертації Світайла Владислава Сергійовича на тему «Діагностичне значення змін параметрів гемокоагуляції та ендотеліальної дисфункції в прогнозуванні розвитку функціональних змін серцево-судинної системи у хворих із Long-COVID», поданої на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

Характеристика особистості здобувача

Світайло Владислав Сергійович у 2000 році закінчив медичний інститут Сумського державного університету за спеціальністю «Лікувальна справа»; з 2000 по 2001 р. навчався в інтернатурі за спеціальністю "Терапія" на базі Харківської медичної академії післядипломного навчання та Сумської міської клінічної лікарні №4. З 2001 по 2003 рік працював лікарем - терапевтом у лікувальних закладах м. Харкова та Київської області, з 2003 р. по 2011р. - лікарем - терапевтом лінійної поліклініки станції Суми Південної Залізниці. З 2011 по 2014 роки - головним лікарем цієї поліклініки. З 2014 по 2018р. працював у Сумському обласному центрі служби крові, де очолював відділ заготівлі крові та її компонентів. З 2018 року працює у Сумському державному університеті, до 2022 року - на кафедрі морфології, а з 2022 - на кафедрі інфекційних хвороб з епідеміологією. Навчання в аспірантурі починав у 2018 році на кафедрі морфології, викладаючи дисципліну «Гістологія та ембріологія», у 2022 році змінив наукового керівника та тему дисертації і почав вивчати проблему Long-COVID, водночас викладав предмети «Інфекційні хвороби» та «Епідеміологія» на кафедрі інфекційних хвороб з епідеміологією.

Тему дисертаційної роботи затверджено на засіданні Вченої ради Сумського державного університету Міністерства освіти і науки України (протокол №4 від 20.10.2022) та уточнено на засіданні Вченої ради Сумського державного університету Міністерства освіти і науки України (протокол №4 від 14.11.2024).

За час навчання в аспірантурі Світайло В.С. опанував та володіє сучасними методами наукових досліджень. Дисертант проявив глибокий інтерес до проблем обраної теми та продемонстрував високий методологічно обґрунтований рівень наукових досліджень, а також зарекомендував себе як сумлінний дослідник, який відзначається високою працездатністю, цілеспрямованістю, активністю, відповідальністю, наполегливістю, здатністю планувати та проводити дослідження, вирішувати наукові

завдання, опрацьовувати літературу та публікувати отримані результати. Рівень володіння англійською мовою – високий (B2). Індекс Гірша Світайла В.С. – 2, а кількість цитувань – 14. За темою дисертації опубліковано 6 наукових праць, з яких 4 статті – у наукових фахових виданнях, внесених до переліку рекомендованих наукових видань (1 стаття – у журналі, що індексується БД Scopus, 3 статті – у фахових наукових виданнях України), 2 тез доповідей. Здобувач приймав участь у роботі вітчизняних та міжнародних наукових конференцій, де і апробував основні результати дисертації. Результати, які висвітлені в публікаціях, можуть бути використаними для діагностики Long-COVID. Дисертант провів всі заплановані дослідження, завершив написання дисертаційної роботи, виконав усі вимоги, необхідні для захисту результатів з наступним присудженням ступеня доктора філософії.

Актуальність теми

Актуальність Long-COVID обумовлена значною частотою його розвитку після епізоду гострого COVID-19 та досить тривалим збереженням клінічної симптоматики. Цей патологічний стан негативно впливає не тільки на економіку багатьох країн, знижуючи рівень працездатності серед населення, але й на загальну якість життя, та спричиняє значне навантаження на систему охорони здоров'я. Клінічні ознаки Long-COVID досить поліморфні, вивчення їх продовжується, а існуючі у літературі дані щодо їх узагальнення та прогностичної значущості мають значні розбіжності. Одним із значущих патогенетичних механізмів розвитку цього стану на теперішній час розглядається хронічний запальний процес, у який залучаються майже всі органи і системи.

Численні дослідження свідчать про те, що залучення серцево-судинної системи супроводжується ураженням тканин як внаслідок прямої цитопатичної дії вірусу, так і опосередковано за рахунок впливу біологічно активних речовин, що утворюються при імунній відповіді. Ураження ендотелію супроводжується порушеннями згортальної функції крові та ускладненнями, які пов'язані з серцево-судинною системою та проявляються як загострення вже існуючих або появою нових кардіоваскулярних захворювань.

Функціональні порушення з боку серцево-судинної системи та маніфестація кардіоваскулярних захворювань після перенесеного COVID-19 потребують уточнення патогенетичних ланок, та, відповідно, пошуку інформативних маркерів формування патології серця.

Перспективними показниками для діагностики хронічних запальних процесів є лейкоцитарні індикатори ендогенної інтоксикації, активності

запалення та неспецифічної реактивності, які обчислюються виходячи з клінічного аналізу крові, а також маркери ендотеліальної дисфункції, такі, як ендотелін-1.

Все вищезгадане підтверджує актуальність дослідження дисертанта Світайло В.С., метою якого є підвищення ефективності ранньої діагностики та прогнозування розвитку функціональних змін серцево-судинної системи у хворих з Long-COVID на підставі вивчення змін параметрів гемокоагуляції та ендотеліальної дисфункції з урахуванням терміну після перенесеної коронавірусної хвороби.

Зв'язок роботи з науковими програмами та темами

Дисертаційна робота виконана згідно з планом наукових досліджень Сумського державного університету і є складовою частиною планових тем науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією Сумського державного університету «Клініко-епідеміологічні особливості перебігу вірусних, бактеріальних та паразитарних інфекцій у залежності від імунологічних, генетичних та метаболічних факторів, оптимізація діагностично-лікувальних заходів» (номер державної реєстрації - 0121U11571) термін виконання - 01.22-01.27. Дисертант є виконавцем вказаних досліджень.

Біоетична експертиза дисертаційних досліджень

Комісія з питань дотримання біоетики при проведенні експериментальних та клінічних досліджень Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету в результаті перевірки наданих матеріалів дисертаційного дослідження, яке виконувалось аспірантом кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, погодила експериментальний дизайн (протокол № 2/12 від 17.12.2024 р.) та ухвалила, що дане наукове дослідження відповідає вимогам Закону України «Про лікарські засоби, 1996, ст.7, 8, 12, керівництву ICH GCP (2008р.), GLP (2002р.), вимогам та типовим положенням наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009р. «Про затвердження порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і типового положення комісії з питань етики».

Особистий внесок здобувача у виконання дисертаційної роботи

Дисертант самостійно сформулював мету та завдання дослідження, визначив об'єкт та предмет дослідження, продумав дизайн та провів аналіз літературних джерел. Здобувач самостійно сформував групи зразків для лабораторного дослідження. Дисертант самостійно проаналізував отримані результати статистичними методами дослідження та зробив на їх основі обґрунтовані висновки, які виносяться на захист дисертаційного

дослідження. Здобувач самостійно оформив матеріали дисертації. Клінічне дослідження крові, коагулограма та визначення рівня ендотеліну-1 методом імуноферментного аналізу було проведено у лабораторії Університетської клініки Сумського державного університету.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків та рекомендацій, що сформульовані в дисертації

Дослідження проводилось серед пацієнтів, які перенесли захворювання на COVID-19 протягом року, та отримували лікування у КНП СМР “Клінічна лікарня святого Пантелеймона” та Університетській клініці Сумського державного університету.

Дизайн дослідження передбачав формування груп дослідження та порівняння з застосуванням критеріїв залучення та вилучення, які виключали ризик похибки відбору. З урахуванням цих критеріїв група дослідження склала 77 пацієнтів з Long-COVID, а група порівняння - 68 практично здорових осіб. Групу дослідження, у свою чергу, було розділено на 4 підгрупи залежно від терміну після перенесеного COVID-19: до 3 місяців, 3-6 місяців, 6-12 місяців та 12-18 місяців. Зразки крові учасників обох груп було досліджено лабораторно - проведено клінічний аналіз, коагулограма, методом імуноферментного аналізу визначено концентрацію ендотеліну-1.

Для перевірки нормальності розподілу груп дослідження використовувався метод Шапіро - Уїлка.

Для кількісних показників, розподіл яких відрізнявся від нормального, зазначалися медіана (Me) та нижній і верхній квартилі (Q1-Q3). За нормального розподілу груп порівняння показників незалежних сукупностей здійснювалось за допомогою методу t - критерію Ст'юдента, у іншому випадку використовувався непараметричний критерій U Манна - Уїтні. Для порівняння зв'язаних вибірок застосовувався одновибірковий критерій Вілкоксона, за необхідності його узагальнення використовувався дисперсійний аналіз Фрідмана.

Кореляційний зв'язок між показниками встановлювався за допомогою коефіцієнту рангової кореляції Спірмена. Оцінка сили кореляційного зв'язку оцінювалась за шкалою Чеддока залежно від показника ρ Спірмена. Для встановлення значущості кореляційного зв'язку у створенні прогностичної моделі змін кількісних показників застосовувався аналіз лінійної регресії.

При порівнянні декількох масивів кількісних показників використовувався метод Крускала-Уолліса.

Асоціативний зв'язок номінальних показників з іншими даними оцінювався за допомогою критерію χ^2 Пірсона із застосуванням коефіцієнту V Крамера. З метою встановлення впливу кількісного показника (рівень

ендотеліну-1) на формування якісного показника (зміни на кардіограмі, які свідчать про відхилення від норм) використовувався метод логістичної регресії. Для оцінки її результатів застосовувався ROC-аналіз з пошуком точки відсічення. Узагальнення та первинна обробка інформації і візуалізація отриманих результатів здійснювалися в електронних таблицях LibreOffice 7. Для статистичних розрахунків використовувався програмний пакет Stata/SE 18 (виробник StataCorp LLC), який ліцензовано для використання у Сумському державному університеті. Результати вважалися статистично значущими з імовірністю понад 95% ($p < 0,05$).

Дисертаційне дослідження Світайла Владислава Сергійовича виконане за допомогою сучасних методів досліджень на високому методичному рівні. Наукові положення та висновки, а також практичні рекомендації, є достатньо обґрунтованими та є логічним продовженням результатів. Висновки відповідають поставленій меті та завданням дисертації.

Наукова новизна результатів

У дисертаційній роботі Світайла В.С. вперше:

- доведено, що у пацієнтів з Long-COVID у термін 3-6 місяців після гострого COVID-19 рівень підвищення ендотеліну-1 у сироватці крові є максимальним (у 1,5 рази, $p < 0,001$), порівняно зі здоровими особами та корелює ($\rho = 0,50$; $p = 0,004$) з функціональними порушеннями з боку серцево-судинної системи, які підтверджені відповідними змінами на ЕКГ. Підвищення концентрації ендотеліну-1 відповідає виникненню змін на ЕКГ (чутливість (Se): 86,7%, специфічність (Sp): 64,7%, $AUC = 0,788$). При збільшенні рівня ендотеліну-1 на 1 pg/ml ймовірність виникнення змін на ЕКГ, які відображають залучення серця у патологічний процес, зростає у 2,2 рази.

- встановлено в пацієнтів з Long-COVID сильний взаємозв'язок концентрації ендотеліну-1 зі значеннями інтегративних показників активності запалення та неспецифічної реактивності (індекс співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів (ІСНЛ), лейкоцитарно - гранулоцитарний індекс (ІЛГ), загальний індекс (ЗІ), коефіцієнт резистентності (КР), лімфоцитарний індекс (ЛІ), індекс алергізації (ІА)) у період 12 місяців та більше після перенесеного COVID-19. Доведено можливість визначення наявності ендотеліальної дисфункції за допомогою вищезазначених інтегративних показників у цей період, з урахуванням результатів лінійного регресивного аналізу, які вказують, що зростання ІСНЛ відповідає зменшенню концентрації ендотеліну-1, а збільшення інших (ІЛГ, ЗІ, КР, Ілімф, ІА) відповідає її підвищенню.

Доповнено наукові дані щодо:

- змін параметрів гемокоагуляції у пацієнтів з Long-COVID: збільшення протромбінового часу загалом ($p < 0,001$) та у період 3-6 місяців ($p < 0,001$), зменшення протромбінового індексу загалом ($p = 0,006$) та у період 3-6 місяців ($p = 0,007$), ріст міжнародного нормалізованого відношення загалом ($p = 0,012$) та у період 3-6 місяців ($p = 0,009$), зниження активованого тромбoplastинового часу загалом ($p = 0,005$), але збільшення у період 3-6 місяців ($p = 0,004$).

- динаміки інтегративних показників у пацієнтів із Long-COVID: посилення індикаторів ендогенної інтоксикації, зменшення індикаторів активності запалення та неспецифічної реактивності загалом, у період 3-6 місяців після гострого COVID-19; ріст індикаторів ендогенної інтоксикації, зниження активності запалення та неспецифічної реактивності, у період 12 місяців і більше; зменшення показників ендогенної інтоксикації, але збільшення активності запалення та неспецифічної реактивності, що свідчить про запальний процес з активацією процесів цитолізу, стимуляцією лейкопоезу унаслідок збільшення рівня ендотоксинів та переважання мікробного компонента інтоксикаційного синдрому у період 3-6 місяців, а у 12 та більше місяців - зміна типу імунної відповіді та переважання автоімунного компонента.

Уточнено наукові дані щодо клінічної симптоматики Long-COVID. Встановлено основні симптоми, які свідчать про розвиток Long-COVID: слабкість (46,8 %), відчуття тривоги (44,2 %), погіршення настрою (41,6 %), головний біль (28,6 %), безсоння (27,3 %), відчуття серцебиття у спокої (23,4 %), задишку (23,4 %).

Практичне значення отриманих результатів

Задля ранньої діагностики у пацієнтів патологічного стану Long-COVID слід звернути увагу на наявність таких симптомів, як відчуття серцебиття у спокої, задишки, слабкості, відчуття тривоги, погіршення настрою, головного болю, безсоння, оскільки вони зустрічаються найчастіше.

З метою своєчасної діагностики ендотеліальної дисфункції, за наявності основних симптомів, що є ознакою Long-COVID, пацієнту, який перехворів на COVID-19 12 місяців тому, слід визначити показники активності запалення та неспецифічної резистентності, а саме КР, ЗІ, ІЛГ, ІА, ІСНЛ та Ілімф, що підтверджується визначенням кореляційного зв'язку цих індикаторів з рівнем ендотеліну-1 із застосуванням лінійного регресивного аналізу.

З метою прогнозування та ранньої діагностики функціональних змін серцево-судинної системи та патології серця при підвищенні концентрації ендотеліну-1 у сироватці крові у пацієнта з симптомами Long-COVID у будь-якому періоді після COVID-19 необхідно провести електрокардіографічне дослідження, що підтверджується результатами ROC аналізу та логістичної регресії.

Основні результати даного дисертаційного дослідження можуть бути корисними в практичній діяльності сімейних лікарів, терапевтів, кардіологів.

Одержані результати дослідження впроваджено у навчальний та науковий процес клінічних кафедр: кафедри інфекційних хвороб, дитячих інфекційних хвороб та фтизіатрії Харківського національного медичного університету, кафедри інфекційних хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами Тернопільського національного медичного університету ім І.Я. Горбачевського, кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією Сумського державного університету.

Отримані результати наукової роботи впроваджено в практичну медичну діяльність лікувально-профілактичних закладів: Комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради “Обласна дитяча інфекційна клінічна лікарня”, Комунальне некомерційне підприємство Запорізької обласної ради “Обласна інфекційна клінічна лікарня”, Університетська клініка Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, Комунальне некомерційне підприємство Сумської обласної ради “Медичний клінічний центр інфекційних хвороб та дерматології ім. З. Й. Красовицького”, Університетська клініка Сумського державного університету.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях, персональний внесок здобувача

Опубліковані матеріали дисертаційної роботи українською та англійською мовами було отримано та опрацьовано за безпосередньої участі здобувача під керівництвом наукового керівника. Сукупність усіх публікацій відображає викладені в дисертації результати дослідження, що відповідає вимогам п. 8, 9 вимог до присудження ступеня доктора філософії «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44.

За матеріалами дисертації здобувачем опубліковано 6 наукових праць, з яких 4 статті – у наукових фахових виданнях, внесених до переліку

рекомендованих наукових видань (1 стаття – у журналі, що індексується БД Scopus, 3 статті – у фахових наукових виданнях України), 2 тез доповідей у матеріалах всеукраїнських та міжнародних науково-практичних конференцій.

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1.Світайло В.С., Чемич М.Д., Саєнко О.С. Long-COVID та асоційовані ураження серцево-судинної та нервової систем. Інфекційні хвороби. 2022. 4(110). С.49-54. DOI: 10.11603/1681-2727.2022.4.13701.

2.Svitailo V. S., Chemych M. D. Indicators of blood coagulation function, concentration of endothelin-1 and Long-COVID. Вісник проблем біології і медицини. 2024. 3. С.180-186. DOI: 10.29254/2077-4214-2024-3-174-180-186.

3.V. S. Svitalo, M. D. Chemych Integrative indicators of endogenous intoxication, inflammatory activity, and specific reactivity in patients with COVID-19. Інфекційні хвороби. 2024. 3(117). С.21-26. DOI: 10.11603/1681-2727.2024.3.14873.

4.Svitailo V., Chemych M. Clinical and epidemiological characteristics of long-covid development patterns in patients of different age groups. Eastern Ukrainian Medical Journal. 2024. 12 (2). P. 431-440. DOI: 10.21272/eumj.2024;12(2):431-440.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1.Світайло В.С., Чемич М.Д. Основні симптоми пацієнтів з Long-COVID - закономірності розвитку залежно від віку. Всеукраїнська науково - практична конференція "Глобальні інфекційні виклики сьогодення": тези доповідей. : 2024. С.47-48.

2.Svitailo V. S., Chemych M. D. Long-COVID and integrative indicators of endogenous intoxication, inflammatory activity and nonspecific reactivity. XXXI International scientific and practical conference «Scientific Research in the Conditions of Rapid Development of Information Technologies»: тези доповідей. : International Scientific Unity, 2024. P.109-111

Оцінка мови та стилю дисертації

Матеріали дисертаційної роботи викладено академічною державною мовою чітко і зрозуміло, послідовно за формально-логічною структурою з дотриманням наукового стилю написання, змісту, структури, обсягу та оформлення. Матеріали ілюстровані численними рисунками і таблицями.

Відповідність фаху

Дисертаційна робота повністю відповідає спеціальності 222 «Медицина» з галузі знань 22 «Охорона здоров'я».

Відсутність (наявність) порушення академічної доброчесності.

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертаційної роботи Світайла Владислава Сергійовича на тему «Діагностичне значення змін параметрів гемокоагуляції та ендотеліальної дисфункції в прогнозуванні розвитку функціональних змін серцево-судинної системи у хворих із Long-COVID», поданої на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» не було виявлено ознак академічного плагіату, автоплагіату, фальсифікації (протокол перевірки роботи на плагіат системою Strike Plagiarism Sumy State University від 20.01.2025). Запозичення, виявлені у роботі, оформлені коректно з посиланнями на першоджерела, і не мають ознак плагіату чи навмисних спотворень. Подані до захисту наукові досягнення є власними напрацюваннями аспіранта Світайла Владислава Сергійовича та не мають ознак порушення академічної доброчесності.

Загальний висновок

Дисертаційна робота Світайла Владислава Сергійовича на тему «Діагностичне значення змін параметрів гемокоагуляції та ендотеліальної дисфункції в прогнозуванні розвитку функціональних змін серцево-судинної системи у хворих із Long-COVID» за актуальністю завдань, методичними підходами, обсягом, ґрунтовністю аналізу та інтерпретацією отриманих даних, повнотою викладу принципів наукових положень, науково-теоретичним та практичним значенням повністю відповідає вимогам п. 6, 7, 8, 9 «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 44 від 12.01.2022 року, а дисертант, з урахуванням виконання у повному обсязі освітньої складової освітньо-наукової програми та індивідуального плану наукової роботи, заслуговує присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Голова засідання,
доктор медичних наук, професор



Юрій АТАМАН