

ВІДГУК
офіційного опонента,
доктора медичних наук, професора, завідувачки кафедри інфекційних
хвороб Дніпровського державного медичного університету
ЛИТВИН Катерини Юріївни
на дисертацію Ваценко Анастасії Ігорівни
на тему: «Прогнозування тяжкого перебігу коронавірусної хвороби
COVID-19 у пацієнтів середнього та похилого віку», подану в
одноразову спеціалізовану вчену раду, створену наказом ректора
№166 від 18.04.2024 р. у Полтавському державному медичному
університеті для розгляду та проведення разового захисту на здобуття
наукового ступеня доктора філософії
в галузі знань 22 Охорона здоров'я
за спеціальністю 222 – Медицина

Ступінь актуальності обраної теми

Стрімке поширення коронавірусної хвороби COVID-19 у світі протягом 2020-2024 років вимагає пошуку нових шляхів для прогнозування та попередження її тяжкого перебігу. Попри значну кількість наукових досліджень, COVID-19 й досі становить наукову, медичну та соціальну проблему.

Складність коронавірусної хвороби, спричиненої вірусом SARS-CoV-2, полягає в непередбачуваності клінічного перебігу хвороби, яка може швидко прогресувати, викликаючи тяжкі та смертельні ускладнення. Знання предикторів тяжкого перебігу COVID-19 дозволило б виявляти пацієнтів із наявним ризиком розвитку серйозних ускладнень та смерті.

На сьогодні відомо, що на тяжкість перебігу COVID-19 впливають безліч чинників –демографічних, клінічних, імунологічних, біохімічних тощо. Вік є головним предиктором смертності і вважається ключовим фактором. Коморбідні стани також відіграють важливу роль у перебігу COVID-19: пацієнти із хронічними хворобами легень, нирок, серця,

імуносупресією та ожирінням схильні до несприятливого перебігу і ризику інтубації та смерті.

Проте, вірогідно, існують й інші фактори, зокрема генетичні, здатні впливати на тяжкість перебігу коронавірусної хвороби, але їх роль ще недостатньо висвітлена в літературі.

Дисертаційна робота Ваценко А.І. присвячена удосконаленню діагностики та прогнозування перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 на підставі вивчення вікових, клініко-лабораторних, генетичних факторів та виявлення предикторів тяжкого перебігу захворювання, тому її значення не викликає сумніву.

Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Основною метою дисертаційної роботи Ваценко А.І. було удосконалення діагностики та прогнозування перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 на підставі вивчення вікових, клініко-лабораторних, генетичних факторів та виявлення предикторів тяжкого перебігу захворювання. Відповідно до мети сформульовані завдання, які були вирішені в результаті проведеного дослідження.

За матеріалами дисертаційного дослідження у ході його виконання опубліковано 10 наукових праць, серед яких: 1 стаття у фаховому періодичному виданні із переліку, затвердженого МОН України, 2 статті – у журналах, що обліковуються наукометричною базою «Scopus» (одна з яких у журналі 2-го квартилю), 7 тез, що включені до збірників науково-практичних конференцій. Основні положення дисертаційної роботи пройшли апробацію на численних фахових науково-практичних конференціях.

Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях

Вперше з'ясована поширеність поліморфізму A1166C (rs5186) гена *AT1R* у пацієнтів із коронавірусною хворобою COVID-19: у 46,4% генотип AC, у 15,2% – CC на рівні популяційного контролю Полтавської області.

Вперше встановлено обтяжуючий вплив поліморфізму A1166C гена *AT1R* (rs5186) на клінічний перебіг коронавірусної хвороби COVID-19, а саме підвищення у 1,5 рази частоти розвитку дихальної недостатності та потреби в кисневій підтримці; довшу тривалість задишки, кашлю та виділення мокроті з домішками крові порівняно із пацієнтами з генотипом AA.

Вперше обґрунтовані предиктори тяжкого перебігу коронавірусної хвороби COVID-19: поліморфізм A1166C гена *AT1R* (rs5186) (носіїство алелі 1166C), похилий вік, лейкоцитоз та лімфоцитопенія на момент госпіталізації та коморбідні захворювання (цукровий діабет II типу та хронічна серцева недостатність).

Доповнені наукові дані щодо впливу похилого віку на тяжкість перебігу коронавірусної хвороби COVID-19. Показано, що у пацієнтів похилого віку частіше розвивались ускладнення (гострий респіраторний дистрес-синдром, гостра серцево-судинна недостатність); реєструвалися тяжкий і критичний перебіг захворювання та летальний наслідок (у 6,4 рази) порівняно із пацієнтами середнього віку.

Уточнено дані щодо вікових особливостей перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 та доведено, що за збереження типовості перебігу хвороби, у пацієнтів похилого віку частіше реєструвалися окремі симптоми (задишка, нудота), зміни лабораторних показників (лейкоцитоз, підвищення рівня сечовини та АСТ), потреба у кисневій підтримці, довша тривалість загальної слабкості та аносії порівняно із пацієнтами середнього віку. Показано, що у пацієнтів середнього віку спостерігались довша тривалість діареї та агевзії, а перебіг захворювання середньої

тяжкості реєструвався у 1,8 разів частіше порівняно із особами похилого віку.

Результати дисертаційної роботи повністю знайшли відображення в опублікованих наукових працях дисертантки.

Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Основні положення, сформульовані дисертанткою, науково обґрунтовані і викладені на підставі поглибленого аналізу джерел літератури, результатів власних досліджень та їх обговорення. Застосовані дисертанткою методи новітні, високоінформативні, адекватні поставленій меті та завданням дослідження. Отримані результати наукових досліджень підтверджені сучасними статистичними методами, достовірність результатів не викликає сумнівів.

Висновки роботи аргументовані, викладені на основі матеріалу дисертації, відповідають поставленим завданням.

Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності.

Дисертантка продемонструвала глибокий аналітичний підхід до виконання наукового завдання, повністю виконала поставлену мету. Авторка опанувала методологію наукового дослідження на високому рівні, що дозволило отримати плідні результати дослідження і впровадити їх у практичну діяльність.

Теоретичне і практичне значення отриманих результатів дослідження.

Результати проведеного дослідження є перспективними для подальших наукових досліджень. Дисертаційна робота розв'язує важливу наукову задачу, яка полягає в удосконаленні діагностики та прогнозування перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 на підставі вивчення вікових,

клініко-лабораторних, генетичних факторів та виявлення предикторів тяжкого перебігу захворювання.

Отримані результати поглибили розуміння особливостей клінічного перебігу коронавірусної хвороби у пацієнтів різних вікових груп, допомогли визначити нові фактори, що сприяють прогресуванню COVID-19 до тяжкого та/або критичного стану.

Оцінка змісту дисертації, її завершеність в цілому.

Дисертаційна робота Ваценко А.І. написана за загальноприйнятою схемою, відповідно до наказу Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 № 40, із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства освіти і науки від 31.05.2019 №759. Кваліфікаційна праця представлена у вигляді рукопису державною мовою та викладена на 175 сторінках машинописного тексту, що включає вступ, аналітичний огляд літератури, загальну характеристику осіб основної та контрольної групи, а також використаних методів дослідження, 3 розділи власних досліджень, обговорення та узагальнення отриманих результатів, висновки та практичні рекомендації для лікарів. Список використаних літературних джерел налічує 197 наукових праць, серед яких 181 - державною мовою, 16 - англійською мовою. Робота проілюстрована 24 таблицями та 17 рисунками. Додатки займають 13 сторінок.

Дисертаційна робота починається з анотації українською і англійською мовами, в якій стисло висвітлені основні наукові досягнення роботи, ключові слова. Список наукових праць дисертанта оформлено згідно вимог, містить DOI основних наукових праць.

У вступі авторка обґрунтовує актуальність теми та ті «прогалини», які існують в сучасній літературі щодо дослідницького питання. Чітко сформульовані мета та завдання, об'єкт і предмет дослідження. Відображені наукова новизна і практичне значення отриманих результатів, особистий внесок дисертанта.

У Розділі 1 наведений структурований аналіз вітчизняних і зарубіжних джерел інформації щодо сучасних поглядів на етіологію, епідеміологію, імунопатогенез, клініко-лабораторні особливості перебігу та відомі фактори ризику коронавірусної хвороби COVID-19. Розділ складається з 5 підрозділів та висновків.

У підрозділі 1.1 представлено дані щодо сучасних уявлень про етіологію, епідеміологію та патогенез коронавірусної хвороби COVID-19.

У підрозділі 1.2 висвітлено особливості клінічного перебігу та можливі ускладнення COVID-19 у дорослих пацієнтів залежно від віку та статі, що спостерігались у хворих протягом 2020-2023 років у різних куточках світу.

У підрозділі 1.3 детально описано відомі на сьогодні предиктори тяжкого перебігу коронавірусної хвороби COVID-19.

У підрозділі 1.4 представлено світові дослідження щодо впливу поліморфізму гена рецептора ангіотензину II типу 1 (*AT1R*) на тяжкість перебігу COVID-19.

У підрозділі 1.5 дисертанткою обґрунтовано обраний напрямок дослідження.

У Розділі 2 представлено дизайн дослідження, використані матеріали і методи дослідження. Ретельно описані загальноклінічні, молекулярно-біологічні, бактеріологічні, серологічні, інструментальні та статистичні методи дослідження. Розділ складається з 3 підрозділів та висновків.

У підрозділі 2.1 надано загальноклінічну характеристику обстежених хворих, принципи постановки діагнозу та розподіл пацієнтів за групами спостереження.

У підрозділі 2.2 детально описані загальні та спеціальні методи дослідження, які було використано в ході дисертаційної роботи.

У підрозділі 2.3 визначені методи статистичної обробки даних та використані для обчислення програми.

У Розділі 3 дисертанткою проаналізовано клініко-лабораторні особливості перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 у пацієнтів різних вікових груп. Розділ складається з 2 підрозділів та висновків.

У підрозділі 3.1 надано порівняльну характеристику клініко-лабораторних особливостей перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 у пацієнтів середнього та похилого віку. Дисертанткою визначено, що у пацієнтів похилого віку достовірно частіше мали місце такі симптоми, як задишка - у 67,5% осіб проти 36,8%, ($p=0,000$) і нудота у 10,8% проти 1,5%, ($p=0,023$). Водночас пацієнти середнього віку значно частіше скаржились на головний біль (17,6% проти 7,2%, $p=0,049$).

У підрозділі 3.2 наведені результати дослідження з визначення потреби у кисневій підтримці у пацієнтів різного віку та частоти розвитку і характеру ускладнень на тлі COVID-19. Встановлено, що пацієнти похилого віку достовірно частіше потребували кисневої підтримки з використанням лицевої маски з потоком кисню <5 л/хв – 31,3% проти 16,2%, $p = 0,031$ та частіше потребували інвазивної ШВЛ – 9,6% проти 1,5%, $p = 0,042$. У пацієнтів похилого віку у 3,7 разів достовірно частіше спостерігався розвиток ГРДС ($p=0,010$), у 6,4 рази – ГССН ($p=0,042$) та у 2,0 рази – дихальна недостатність ($p=0,000$).

У Розділі 4 представлено результати дослідження впливу поліморфізму A1166C (rs5186) гена рецептора ангіотензину II першого типу (*AT1R*) на тяжкість перебігу коронавірусної хвороби COVID-19. Розділ складається з 3 підрозділів та висновків.

У підрозділі 4.1 встановлено поширеність та проаналізовано розподіл алелей гена рецептора ангіотензину II типу 1 (*AT1R*) у пацієнтів з COVID-19.

У підрозділі 4.2 визначено особливості клінічного перебігу COVID-19 у осіб з поліморфізмом гена *AT1R*. Встановлено відмінності у групах за тривалістю задишки, кашлю та наявності мокротиння з домішками крові.

У підрозділі 4.3 підтверджено вплив поліморфізму гена *AT1R* на тяжкість перебігу коронавірусної хвороби COVID-19. Встановлено, що пацієнти з генотипом AA достовірно частіше були госпіталізовані до стаціонару з перебігом середньої тяжкості (72,4% проти 52,7%, $p=0,016$), тоді як у хворих з генотипами AC+CC достовірно частіше мали місце тяжкий + критичний перебіг.

Розділ 5 дисертаційної роботи присвячений прогнозуванню тяжкого перебігу коронавірусної хвороби COVID-19. Розділ складається з 2 підрозділів та висновків.

У підрозділі 5.1 встановлено 12 потенційних предикторів тяжкого перебігу коронавірусної хвороби COVID-19: носійство алелі 1166C (rs5186) гена *AT1R* ($p=0,016$), похилий вік ($p=0,000$), ішемічна хвороба серця ($p=0,005$), хронічна серцева недостатність ($p=0,001$), цукровий діабет II типу ($p=0,012$), ІМТ вище 30 кг/м² ($p=0,046$), задишка ($p=0,000$) і такі лабораторні зміни на момент госпіталізації як лейкоцитоз ($p=0,000$), лімфоцитопенія ($p=0,008$), підвищення рівнів фібриногену вище 4 г/л ($p=0,046$), креатиніну ($p=0,019$) та сечовини ($p=0,013$) вище норми.

У підрозділі 5.2 створено остаточну прогностичну модель розвитку тяжкого перебігу COVID-19, куди увійшло 6 клініко-генетичних предикторів: похилий вік, поліморфізм A1166C гена *AT1R*, лейкоцитоз та лімфоцитопенія на момент госпіталізації, цукровий діабет II типу в анамнезі захворювання та хронічна серцева недостатність. Модель продемонструвала статистичну значимість ($\chi^2 = 51,85$, $p < 0,000$) із такими операційними характеристиками: чутливість - 75,0 %, специфічність - 80,2%, AUC ROC - кривої - 0,8298, що відповідає критеріям "дуже гарної" якості моделі.

У розділі «Аналіз і обговорення отриманих результатів» авторкою проведено детальне обговорення результатів дослідження. Розділ написаний за традиційним принципом, містить узагальнення власних

досліджень дисертанта, що співставленні з сучасними даними інших науковців.

Висновки дисертації повністю відповідають поставленим автором меті та завданням дослідження, зроблені на основі фактичного матеріалу і відображають результати виконаної роботи.

Практичні рекомендації обґрунтовані, сформульовані чітко та можуть бути використані лікарями у клінічній практиці з метою прогнозування тяжкого перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 у дорослих пацієнтів залежно від віку.

Список використаних джерел оформлений відповідно до сучасних вимог та стандартів і за кількістю наведених наукових праць, є достатнім та відповідає темі дисертації. Містить 197 наукових праць, серед яких 181 – англійською мовою, 16 - державною мовою.

Впровадження результатів дослідження в практику.

Результати дисертаційного дослідження впроваджені у практичну діяльність лікувально-профілактичних закладів: КНП «Обласна інфекційна клінічна лікарня» Запорізької обласної Ради (Запорізька область, м. Запоріжжя, Гвардійський бульвар, 142), КП «Полтавська обласна клінічна інфекційна лікарня ПОР» (Полтавська область, м. Полтава, пр-т Першотравневий, 22), КНП ХОР «Обласна клінічна інфекційна лікарня», Харківська область, м. Харків, Слобідський район, пр-т Героїв Сталінграда, 160), КПІ «Міська клінічна інфекційна лікарня ОМР» (Одеська область, м. Одеса, вул. Пастера, 5/7), а також у навчальний процес Полтавського державного медичного університету (Полтавська область, м. Полтава, вул. Шевченка 23), Харківського національного медичного університету (Харківська область, м. Харків, пр-т Науки, 4), Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (Запорізька область, м. Запоріжжя, проспект Маяковського, 26), Одеського національного медичного

університету (Одеська область, м. Одеса, Валіховський провулок, 2), що підтверджено відповідними документами.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Зважаючи на отримані результати наукового дослідження, висновки та практичні рекомендації, зроблені авторкою, матеріали дисертаційної роботи можуть бути використані в практичній діяльності лікарів-інфекціоністів, терапевтів, сімейних лікарів.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.

У дисертаційній роботі є окремі орфографічні та стилістичні помилки, які мають суто технічний характер і не впливають на значущість проведених досліджень, науково-практичну цінність роботи й загальну позитивну оцінку дисертації.

У ході дискусії хотілося б отримати відповіді на запитання:

1. Як Ваші дані щодо впливу поліморфізму гена рецептора ангіотензину II першого типу співвідносяться з існуючими результатами досліджень інших авторів?
2. Як Ви можете пояснити більшу частоту лейкопенії у пацієнтів середнього віку, ніж у пацієнтів старшої вікової групи?
3. Чому, на Вашу думку, в остаточну прогностичну модель увійшли саме цукровий діабет II типу та хронічна серцева недостатність?

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

Рукопис дисертаційної роботи Ваценко А.І успішно пройшов перевірку на плагіат у Полтавському державному медичному університеті, що підтверджено звітом. Порушень академічної доброчесності з боку дисертантки виявлено не було.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Зважаючи на вищенаведене вважаю, що дисертація Ваценко Анастасії Ігорівни «Прогнозування тяжкого перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 у пацієнтів середнього та похилого віку», яка представлена на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», є завершеною, самостійно виконаною науковою працею, в якій завдяки отриманим новітнім науковим результатам, сформульованим положенням та висновкам вирішено актуальну для медицини наукову та практичну задачу щодо удосконалення діагностики та прогнозування розвитку тяжкого перебігу коронавірусної хвороби COVID-19.

За актуальністю теми роботи, науковим і методологічним рівнем та обсягом виконаних досліджень, науковою новизною, теоретичним і практичним значенням отриманих результатів для медицини та повнотою висвітлення результатів дослідження в опублікованих працях, дисертація у повній мірі відповідає існуючим вимогам згідно Наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» та «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, а її авторка Ваценко Анастасія Ігорівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

завідувачка кафедри інфекційних хвороб

Дніпровського державного медичного університету

доктор медичних наук, професор

Катерина ЛИТВИН



С. ЕГОРОВА
в.п.н. доцент
заступник секретаря

