

РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента, к.мед.н., Чернявської Юлії Ігорівни на дисертацію для здобуття наукового ступеня доктора філософії аспіранта очної (денної) форми навчання кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією Полтавського державного медичного університету Ваценко Анастасії Ігорівни, на тему: «Прогнозування тяжкого перебігу корона вірусної хвороби COVID-19 у пацієнтів середнього та похилого віку».

Спеціальність 222 – медицина (галузь знань 22 – охорона здоров'я).

Актуальність теми.

У грудні 2019 року надійшли повідомлення з Китаю про новий вірус, який викликає різні симптоми від легкої респіраторної інфекції до пневмонії та важкого гострого респіраторного дистресу, що викликало глобальне занепокоєння. З того часу COVID-19 поширився світом. Вірус, пандемію якого було оголошено у березні 2020 року, спричинив не лише серйозні виклики здоров'ю та життю населення країн світу, а й економічну руйнацію. Існують чіткі докази того, що тяжкість коронавірусної хвороби залежить від віку, статі та стану здоров'я, тому люди похилого віку, особливо з кількома супутніми захворюваннями, мають вищий ризик серйозних ускладнень і довгострокових наслідків для здоров'я, включаючи смерть. Тяжкість захворювання є більш вираженою у літніх людей, оскільки у них з віком послаблюються функції імунного захисту. Хоча ризик смерті в загальній популяції, інфікованої коронавірусом, є низьким, він експоненціально зростає з віком, і становить лише 0,1% у дітей і 14,8% у літніх людей, що означає збільшення більш ніж на у 100 разів протягом усього життя. Інфекція, що супроводжується гострим респіраторним синдромом, викликаним коронавірусом-2 (SARS-CoV-2), залишається безсимптомною у 33–90% людей похилого віку, і її прояви залежать від імунного статусу пацієнта, наслідків попередньої інфекції,

вакцинації та циркулюючого штаму. Симптоми SARS-CoV-2 у людей похилого віку часто мають атипові характеристики, наприклад, не виражену лихоманку, але при цьому більш важкий перебіг захворювання. Літні дорослі з COVID-19 мають вищий рівень смертності та більшу потребу в інтенсивній терапії, порівняно з молодшими дорослими. Реакція антитіл, викликана інфекцією та вакцинацією, а також віддалені наслідки COVID-19 мають певні особливості у літніх людей. Суперечливі літературні дані щодо груп ризику тяжкого перебігу коронавірусної хвороби часто є суперечливими і спонукають до пошуку нових специфічних факторів, які зумовлюють тяжкість стану пацієнта, серед яких не останнє місце, ймовірно, займає генетичний поліморфізм.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота Ваценко А.І. є частиною науково-дослідної роботи, що фінансувалась МОЗ України з державного бюджету "Генетичні варіанти та їх потенційний зв'язок з COVID-19 серед населення України" (номер державної реєстрації 0121U107440) та ініціативної науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією Полтавського державного медичного університету: "Оптимізація лікувально-діагностичної тактики при інфекційних захворюваннях вірусної, бактеріальної, паразитарної етіології та їх мікст-форм на основі вивчення їх клініко-патогенетичних особливостей" (номер державної реєстрації 0119U102923).

Мета дослідження: удосконалити діагностику та прогнозування перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 на підставі вивчення вікових, клініко-лабораторних, генетичних факторів та виявлення предикторів тяжкого перебігу захворювання.

Завдання дослідження:

1. Оцінити клініко-лабораторні характеристики перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 залежно від віку пацієнтів.

2. З'ясувати поширеність поліморфізму A1166C (rs5186) гена *AT1R* у пацієнтів із коронавірусною хворобою COVID-19 та порівняти із групою популяційного контролю.
3. Дослідити особливості клінічного перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 у пацієнтів з урахуванням генотипу поліморфного варіанту гена *AT1R* (rs5186).
4. Визначити тяжкість перебігу, потребу в кисневій підтримці та частоту ускладнень коронавірусної хвороби COVID-19 у пацієнтів залежно від віку та генотипу поліморфного варіанту гена *AT1R* (rs5186).
5. Ідентифікувати клініко-генетичні предиктори та створити прогностичну модель тяжкого перебігу коронавірусної хвороби COVID-19.

Об'єкт дослідження: коронавірусна хвороба COVID-19.

Предмет дослідження: середній та похилий вік, поліморфізм A1166C гена *AT1R* (rs5186), предиктори тяжкого перебігу коронавірусної хвороби COVID-19, особливості перебігу COVID-19 у пацієнтів різних вікових груп.

Наукова новизна дослідження.

1. Авторкою доповнено наукові дані щодо особливостей клінічного перебігу COVID-19 у пацієнтів різних вікових груп.
2. Вперше з'ясована поширеність поліморфізму A1166C (rs5186) гена *AT1R* у пацієнтів із коронавірусною хворобою COVID-19
3. Вперше було визначено особливості клінічного перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 у пацієнтів з поліморфізмом A1166C гена *AT1R* (rs5186).
4. Встановлено нові предиктори тяжкого перебігу коронавірусної хвороби COVID-19, зокрема: поліморфізм A1166C гена *AT1R* (rs5186), похилий вік, лейкоцитоз та лімфоцитопенія на момент госпіталізації, цукровий діабет II типу в анамнезі захворювання та хронічна серцева недостатність.

5. Розроблено прогностичну модель тяжкого перебігу COVID-19, на підставі отриманих факторів ризику.

Практичне значення одержаних результатів.

У результаті проведеного дослідження проаналізовано особливості клінічного перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 у осіб середнього та похилого віку та виявлено предиктори тяжкого перебігу захворювання. Встановлено роль поліморфізму A1166C гена *AT1R* (rs5186) на тяжкість перебігу COVID-19.

Було визначено нові фактори, що сприяють прогресуванню COVID-19 до тяжкого та/або критичного стану. Наголошується на особливостях менеджменту пацієнтів похилого віку таких, як раннє призначення противірусних препаратів. Отримані дані дозволяють віднести носіїв алелі 1166C гена *AT1R* (rs5186) до групи ризику тяжкого перебігу COVID-19 та рекомендувати лікарям проводити визначення цього генетичного маркера у клінічній практиці.

Враховуючи, що прогностична модель розвитку тяжкого перебігу COVID-19 включала похилий вік, наявність 1166C алелю гена *AT1R*, цукровий діабет II типу та хронічну серцеву недостатність в анамнезі, а також лейкоцитоз та лімфоцитопенію на момент обстеження, цій групі хворих слід рекомендувати якнайшвидшу госпіталізацію до інфекційного стаціонару та раннє призначення противірусних препаратів.

Особистий внесок здобувача.

Наведені в роботі дані свідчать про самостійне виконання автором всіх розділів представленої наукової роботи за консультування наукового керівника з окремих питань.

Автором самостійно проведено літературний пошук та опрацьовано дані іноземної та вітчизняної літератури з цієї тематики, обґрунтовано актуальність

обраної теми, визначено мету та задачі дослідження, розроблено його програму, обрано адекватні методи дослідження, визначено предмет дослідження, розроблено спеціальні анкети для збору інформації, здійснено вкопіювання первинної документації, сформовано групи пацієнтів, забезпечено організацію та проведення клінічного, лабораторного та генетичного обстеження хворих, проведено статистичну обробку одержаних даних, проведено їх систематизацію та аналіз, написано усі розділи дисертації, сформульовано висновки та практичні рекомендації. У дисертації використано власні наукові публікації, у т.ч. написані у співавторстві, в яких дисертантці належить ідея публікації, отримання та обробка результатів, підготовка публікації до друку.

Загальна характеристика роботи.

Дисертація представлена у вигляді рукопису, викладеного на 175 сторінках комп'ютерного тексту, містить всі необхідні елементи, такі як анотація українською і англійською мовами, перелік наукових праць здобувача, опублікованих за темою дисертації, вступ, 5 розділів (огляд літератури, матеріали і методи дослідження, 3 розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів), висновки, практичні рекомендації, перелік літератури. Кожний розділ дисертації завершується висновками і посиланням на перелік робіт автора, в яких оприлюднені його матеріали. Обсяг і структура дисертації відповідає вимогам Наказу Міністерства освіти і науки України «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» від 12.01.2017 року № 40 із змінами, внесеними Наказом Міністерства освіти і науки № 759 від 31.05.2019 р.

Список використаних літературних джерел налічує 197 наукових праць, серед яких 181- англійською мовою, 16 - державною мовою. Робота проілюстрована 23 таблицями та 15 рисунками. Додатки займають 13 сторінок.

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 2 квартилю), 7 тез, що включені до збірників науково-практичних конференцій.

Обсяг і характер публікацій відповідає вимогам Наказу Міністерства освіти і науки України «Про опублікування результатів дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук від 23.09.2019 № 1220 та Постанови Кабінету Міністрів України «Про проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії» від 6 березня 2019 року №167.

Розділ 1. Сучасний погляд на етіологію, епідеміологію, імунопатогенез, клініко-лабораторні особливості перебігу та відомі фактори ризику гострої респіраторної хвороби COVID-19 (аналітичний огляд літератури).

В огляді літератури відображено основні напрямки досліджень з даної теми, докладно розкриваються сучасні уявлення про особливості перебігу COVID-19 у пацієнтів різного віку. Детально описані можливі ускладнення та ризик їх виникнення серед пацієнтів похилого віку – тромбоз, аритмія, гострий коронарний синдром, серцева недостатність, гостре пошкодження нирок, гостра дихальна недостатність та гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), неврологічні ускладнення. Після огляду великої кількості досліджень, наголошено, що на сьогодні продовжується пошук нових предикторів, які б допомогли спрогнозувати ризик тяжкого перебігу та смертність максимально точно та у найкоротший термін від моменту госпіталізації пацієнта. Важливим також є пошук індикаторів, які могли б передбачити вірогідність тяжкого перебігу коронавірусної хвороби ще до контакту з вірусом, для того, щоб визначити групи ризику і провести в них профілактичні заходи. Саме тому все

більше дослідників приділяють увагу пошуку генетичних предикторів тяжкого перебігу COVID-19.

Авторка звертає увагу на те, що вплив поліморфізму A1166C гена *AT1R* на тяжкість перебігу захворювань, що ускладнюють перебіг COVID-19, таких як гіпертонічна хвороба та цукровий діабет давно описаний у наукових працях, водночас його значення для сприйнятливості та тяжкості захворювання у пацієнтів з COVID-19 все ще залишається невизначеним. Огляд літератури є змістовним, всебічно висвітлені дискусійні питання досліджуваної проблеми. Розділ закінчується 3 висновками.

Розділ 2. Програма, матеріали, методи й обсяги дослідження

Розділ складається з 3 підрозділів і присвячений методам клінічних, медико-соціальних, лабораторних, інструментальних, статистичних досліджень.

У другому розділі дисертації «Матеріали та методи дослідження» описано дослідження, під час якого було проаналізовано дані 151-го учасника, які були госпіталізовані для стаціонарного лікування з COVID-19. Середній вік у когорті обстежених хворих становив 61 (52 – 69) рік. Група популяційного контролю складалась із 82 практично здорових осіб Полтавської області. Дані обстеження осіб контрольної групи використовувались із бази даних науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики (НДІ ГІОРПФ).

Критеріями відбору пацієнтів до групи дослідження стали: вік від 45 до 75 років, наявність письмової інформованої згоди, позитивний результат ПЛР - тесту на виявлення РНК вірусу SARS-CoV-2, перебіг середньої тяжкості, тяжкий, або критичний перебіг коронавірусної хвороби COVID-19, госпіталізація в стаціонарне відділення.

Факторами виключення обрано легкий перебіг COVID-19, вік молодше 45 років, або старше 75 років, вагітність, наявність активних хронічних вірусних гепатитів, підтверджений ВІЛ-статус.

Всім хворим було проведено загально-клінічне обстеження, гематологічні дослідження, визначалися показники коагулограми, біохімічні дослідження, бактеріологічне дослідження харкотиння, додатково проводилось визначення специфічних маркерів запалення таких як С-реактивний білок, Д-димер, прокальцитонін. Для підтвердження змін у легеневій паренхімі пацієнтам проводилася рентгенографія органів грудної клітки. Особливістю дисертаційного дослідження є визначення генетичного поліморфізму гену *AT1R* у пацієнтів досліджуваних груп, що деталізовано у данному розділі. Докладно представлений дизайн та етапи дослідження. Наведена розширена характеристика методів дослідження, які використовуються для виконання поставлених завдань. Статистичні методи підтверджують достовірність отриманих результатів. Розділ викладений на 12 сторінках та містить 3 висновки.

Розділ 3. Клініко-лабораторні особливості перебігу гострої респіраторної хвороби COVID-19 у пацієнтів різних вікових груп

У розділі висвітлено клінічний стан та лабораторні показники пацієнтів основної групи дослідження. Виявлено відмінності у частоті госпіталізації, спектрі клінічних симптомів, їх тривалості, наявності супутньої патології – серцево-судинних захворювань (ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба, хронічна серцева недостатність) серед пацієнтів похилого віку. Показано, що тяжкий і критичний перебіг захворювання був у пацієнтів віком від 60 до 75 років. Виявлені певні особливості лабораторних методів дослідження для пацієнтів похилого віку – наявність лейкоцитозу, підвищення рівня сечовини, АсАТ. Встановлено, що найчастішою причиною госпіталізації до інфекційного відділення були пневмонія та киснева недостатність на тлі COVID-19. У пацієнтів похилого віку достовірно частіше спостерігався розвиток ГРДС, вони частіше потребували кисневої підтримки,

інвазивної ШВЛ. Серед померлих переважали пацієнти похилого віку. Розділ викладений на 19 сторінках, містить 12 висновків.

Розділ 4. Вплив поліморфізму A1166C (RS5186) гена рецептора ангіотензину II першого типу (AT1R) на тяжкість перебігу гострої респіраторної хвороби COVID-19

Четвертий розділ дисертаційної роботи присвячений вивченню впливу генетичного поліморфізму A1166C гену AT1R. Дослідження проводилося в декілька етапів. Спочатку було вивчено розподіл генотипів гена AT1R, поширеність поліморфного варіанту A1166C гена AT1R. Надалі, з метою визначення впливу поліморфізму A1166C гена AT1R на тяжкість перебігу гострої респіраторної хвороби COVID-19, усі хворі (n=151) були розподілені на 2 групи в залежності від носійства алелю 1166C: пацієнти з генотипом AA (n=58), пацієнти, що мали один із генотипів - AC, або CC (n= 93). Авторка описує особливості клінічної симптоматики, тяжкості перебігу, наявності супутньої патології, необхідності в респіраторній підтримці та виникнення ускладнень залежно від варіанту генотипу AT1R. Розділ викладений на 17 сторінках, містить 6 висновків.

Розділ 5. Прогнозування тяжкого перебігу гострої респіраторної хвороби COVID-19

Розділ містить 2 підрозділи.

П'ятий розділ дисертаційного дослідження здобувачка присвятила дослідженню комплексу предикторів, які здатні вплинути на прогресування гострої респіраторної хвороби COVID-19 до тяжкого або критичного перебігу. Для визначення прогностичних маркерів прогресування COVID-19, пацієнти були розподілені на групи, залежно від тяжкості перебігу захворювання. Було проведено бінарний логістичний регресійний аналіз 51 змінної, які включали в себе медико-біологічні показники (такі як вік, стать, ІМТ), клініко-лабораторні данні, наявність підтвердженої супутньої патології

(анамнестично, інструментально та на підставі консультацій суміжних спеціалістів) та генетичні маркери (поліморфізм A1166C гена *AT1R* (rs5186)). Шляхом множинного логістичного регресійного аналізу було побудовано предиктивну модель розвитку тяжкого перебігу COVID-19, яка може бути імplementована у практичну діяльність лікарів сімейної медицини, терапевтів, лікарів-інфекціоністів як на амбулаторному, так і на стаціонарному етапі надання медичної допомоги. Розділ викладений на 11 сторінках, містить 2 висновка.

Аналіз та узагальнення результатів дослідження.

В цьому розділі авторкою проведена систематизація отриманих результатів дослідження, проведено співставлення особистих досліджень з аналогічними дослідженням не тільки вітчизняних, але й закордонних авторів. Дисертантка науково обґрунтовує індивідуальне бачення питань, які стосуються проблеми дослідження.

Висновки відповідають задачам дослідження і відображають основні результати роботи.

Практичні рекомендації ґрунтовні, здатні бути широко впроваджені в лікувально-профілактичних закладах, підвищують ефективність профілактики та раннього виявлення пацієнтів з ризиком тяжкого перебігу COVID-19. Результати дисертаційної роботи підтверджені наявними впровадженнями в лікувально-профілактичних закладах на території України.

Дотримання принципів академічної доброчесності

Полтавський державний медичний університет має внутрішню систему перевірки академічних текстів на наявність запозичень. За результатами перевірки, дисертаційна робота Ваценко А.І. «Прогнозування тяжкого перебігу корона вірусної хвороби COVID-19 у пацієнтів середнього та похилого віку» не містить виявлених текстових та інших запозичень.

Зауваження і рекомендації.

Критичних зауважень чи заперечень принципового характеру до представленої дисертаційної роботи, які б ставили під сумнів наукову новизну, практичну значимість роботи та обґрунтованість її основних положень немає.

Проте, слід зауважити таке:

1. В дисертації наявні технічні, орфографічні помилки, довгі і складні для сприйняття вирази;
2. Зустрічається надмірна насиченість тексту основних розділів дисертації цифровими даними та значеннями достовірності;
3. Для кращого розуміння суті інтегрованої моделі предикції розвитку тяжкого перебігу COVID-19 доцільно було б наглядно продемонструвати достовірні прогностичні показники на конкретному клінічному прикладі.

Вказані зауваження носять характер технічних зауважень і рекомендацій і не зменшують позитивну оцінку наукової новизни і практичної значимості роботи.

Запитання.

Потребують обговорення і деталізації думки автора такі положення:

1. Чим можна пояснити достовірно більші показники рівня сечовини та АсАТ у пацієнтів 60 років і старше?
2. Чому серед багатьох генів-кандидатів щодо впливу поліморфізму на перебіг COVID-19 Ви обрали саме *AT1R*?
3. Яким чином, на Вашу думку, наявність у пацієнтів цукрового діабету II типу погіршує перебіг COVID-19? Чи відрізняються результати Вашого дослідження щодо впливу преморбідного фону на ризик тяжкого перебігу коронавірусної хвороби від даних інших науковців?

Висновок.

Робота Ваценко Анастасії Ігорівни «Прогнозування тяжкого перебігу корона вірусної хвороби COVID-19 у пацієнтів середнього та похилого віку» є закінченим науковим дослідженням. За актуальністю, метою та завданнями дослідження, достовірністю та обґрунтованістю отриманих результатів, їх практичним значенням, робота відповідає вимогам до оформлення дисертації, затверджених Наказом Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 №40 із змінами, внесеними Наказом Міністерства освіти і науки № 759 від 31.05.2019 р. та «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 року № 44. Дисертантка Ваценко А.І. заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 - Охорона здоров'я за спеціальністю 222-Медицина.

К.мед.н., доцент закладу вищої
освіти кафедри педіатрії №1
із неонатологією



ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮ
Начальник відділу кадрів
З. Г. Бойко

Юлія ЧЕРНЯВСЬКА