

ВІДГУК

офіційного опонента, завідувача кафедри інфекційних хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, доктора медичних наук, професора Рябоконт Олени Вячеславівни на дисертаційну роботу Ваценко Анастасії Ігорівни «Прогнозування тяжкого перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 у пацієнтів середнього та похилого віку», подану до спеціалізованої вченої ради Полтавського державного медичного університету МОЗ України, яка створена відповідно до наказу ректора від 18.04.2024 р. № 166 на підставі рішення Вченої ради Полтавського державного медичного університету від 17 квітня 2024 року, протокол №7, на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

Актуальність теми дисертаційної роботи

Дисертаційна робота Ваценко А.І. присвячена найактуальнішій проблемі сучасної медицини, а саме коронавірусній хворобі (COVID-19), яка має пандемічне розповсюдження. Вже з перших тижнів пандемії було звернута увага на певні фактори ризику несприятливого перебігу COVID-19. Незважаючи на значну кількість робіт, присвячених з'ясуванню цього питання, на сьогодні залишається певні суперечливі дані стосовно факторів ризику тяжкого перебігу нової коронавірусної хвороби. За різними джерелами виділяють похилий вік, чоловічу стать, наявність хронічних захворювань серцево-судинної та бронхолегеневої систем, ожиріння, імунодефіцитні стани тощо (*Brown P.A. et al., 2023; Nesteruk I., 2023*). Високий рівень захворюваності на коронавірусну хворобу COVID-19 в Україні та світі, схильність вірусу SARS-CoV-2 до швидких мутацій, що підтримує циркуляцію збудника, суперечливі дані літератури щодо деяких факторів ризику коронавірусної інфекції потребують подальшого з'ясування факторів ризику у різних вікових категоріях хворих.

Розвиток тяжкого та критичного перебігу COVID-19 у осіб різного віку, які не входять до загальноприйнятих груп ризику сприяє пошуку нових чинників, що здатні вплинути на тяжкість хвороби, або навіть призвести до смерті. До таких чинників відносять специфічні генетичні маркери (*Stróż, S. et al., 2024; Smail, S.W. et al., 2023*). На сьогодні генетичні предиктори тяжкого перебігу COVID-19 поки ще вивчаються, що потребує проведення подальших наукових досліджень у цьому напрямку.

Отже, тема дисертаційної роботи Ваценко А.І. є актуальною та своєчасною.

Зв'язок теми дисертації з державними і галузевими науковими програмами

Дисертаційне дослідження виконувалось у межах 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). Дисертантка є співвиконавцем цих НДР.

Наукова новизна результатів проведених досліджень та їх наукова обґрунтованість

Дисертанткою вперше з'ясована поширеність поліморфізму A1166C (rs5186) гена *AT1R* у пацієнтів із коронавірусною хворобою COVID-19 на рівні популяційного контролю Полтавської області. Вперше встановлено обтяжуючий вплив поліморфізму A1166C гена *AT1R* (rs5186) на перебіг COVID-19, а саме підвищення у 1,5 рази частоти розвитку дихальної недостатності та відповідно потреби в кисневій підтримці; довшу тривалість задишки, кашлю та виділення мокротиння з домішками крові порівняно із пацієнтами з генотипом AA.

Вперше обґрунтовані предиктори тяжкого перебігу COVID-19: поліморфізм A1166C гена *AT1R* (rs5186) (носійство 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 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 результат (у 6,4 рази), порівняно із пацієнтами середнього віку.

Уточнено дані щодо вікових особливостей перебігу 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.

Теоретичне значення отриманих результатів

Результати дисертаційної роботи дають наукове обґрунтування для сучасних підходів прогнозування ризику розвитку тяжкого перебігу коронавірусної хвороби (COVID-19) у пацієнтів середнього та похилого віку. В ході дослідження було визначено найбільш впливові на перебіг COVID-19 інформативні клініко-лабораторні та молекулярно-генетичні ознаки, на підставі яких було створено прогностичну модель для визначення ризику тяжкого перебігу COVID-19 у хворих середнього та похилого віку. Нові наукові дані, які отримані при виконанні дисертаційної роботи, надали обґрунтування предикторів тяжкого перебігу COVID-19: поліморфізм A1166C гена *AT1R* (rs5186) (носійство алелі 1166C), похилий вік, лейкоцитоз, лімфоцитопенія на

момент госпіталізації та коморбідні захворювання (цукровий діабет II типу та хронічна серцева недостатність).

Практичне значення отриманих результатів

Практичні рекомендації теоретично обґрунтовані і чітко викладені. Отримана сукупність даних має практичне значення для сучасної інфектології. На підставі результатів дисертаційного дослідження встановлено особливості клінічного перебігу COVID-19 у осіб середнього та похилого віку та виявлено предиктори тяжкого перебігу захворювання. Встановлено роль поліморфізму A1166C гена *AT1R* (rs5186) як фактора ризику тяжкого перебігу COVID-19.

Створена прогностична модель, згідно якої пацієнти з COVID-19 похилого віку, що мають поліморфізм A1166C гена *AT1R* (носійство алелі 1166C), цукровий діабет II типу та хронічну серцеву недостатність в анамнезі, а також лейкоцитоз та лімфоцитопенію на момент обстеження, схильні до швидкого прогресування хвороби. Використовуючи цю модель практичні лікарі можуть індивідуалізувати тактику ведення пацієнтів із зазначеними факторами ризику та прийняти рішення щодо якнайшвидшої госпіталізації до інфекційного стаціонару та раннього призначення противірусних препаратів.

Результати дисертаційного дослідження впроваджені у практичну діяльність ряду лікувально-профілактичних закладів: КНП «Обласна інфекційна клінічна лікарня» Запорізької обласної Ради, КП «Полтавська обласна клінічна інфекційна лікарня ПОР», КНП ХОР «Обласна клінічна інфекційна лікарня», КПП «Міська клінічна інфекційна лікарня ОМР» та у навчальний процес Полтавського державного медичного університету, Харківського національного медичного університету, Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, Одеського національного медичного університету, що підтверджено актами впровадження, які представлені в додатках.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Сформульовані в дисертації положення, висновки і практичні рекомендації базуються на достатній кількості клінічного матеріалу (151 пацієнт з COVID-19) із застосуванням сучасних високоінформативних методів дослідження (клінічного, біохімічного, інструментального, бактеріологічного, молекулярно-генетичного, статистичного). Дослідження проводилося відповідно до принципів, викладених у «Гельсінській декларації Всесвітньої медичної асоціації: етичні принципи медичних досліджень із залученням людей». Протокол проведення дослідження узгоджено з комісією з питань біомедичної етики Полтавського державного медичного університету.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях

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. Дисертантка не використовувала у своїй роботі ідеї та розробки співавторів публікацій.

Зміст викладення матеріалів дисертації, її завершеність в цілому

Дисертаційна робота представлена у вигляді рукопису державною мовою та викладена на 175 сторінках, 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 Ваценко А.І. є завершеним науковим дослідженням, в якому чітко сформульовані тема роботи, її мета і завдання. Дисертаційна робота побудована та оформлена відповідно до вимог Постанови Кабінету Міністрів України №44 від 12 січня 2022 р. «Порядок присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» та Наказу № 40 МОН України від 12 січня 2017 р.

Анотація написана українською та англійською мовами, стисло відображає основні наукові положення та результати дисертаційної роботи, демонструє наукову цінність дослідження.

У **вступі** наведено обґрунтування вибору теми дослідження сформульована мета дослідження виражена чітко та конкретно, завдання відображають послідовність вивчення питань.

Розділ 1 «Сучасний погляд на етіологію, епідеміологію, імунопатогенез, клініко-лабораторні особливості перебігу та відомі фактори ризику коронавірусної хвороби COVID-19 (аналітичний огляд літератури)» являє собою огляд літератури, містить чотири підрозділи, в яких ретельно проаналізовані дані щодо сучасних уявлень про етіологію, епідеміологію та патогенез коронавірусної хвороби COVID-19, особливості клінічного перебігу та можливі ускладнення, проаналізовані визначені на сьогодні предиктори тяжкого перебігу COVID-19, наведено аналіз літератури щодо визначеного впливу поліморфізму гена рецептора ангіотензину II типу 1 (*AT1R*) на перебіг COVID-19. Розділ завершується обґрунтуванням обраного дисертанткою напрямку дослідження.

В розділі 2 «Матеріал та методи дослідження» чітко надана інформація щодо дизайну дослідження, критеріїв включення та виключення, розподілу пацієнтів по групах, зазначено Протоколи МОЗ України, згідно яких здійснювали обстеження та лікування хворих на COVID-19, а також наведені дані щодо молекулярно-генетичного методу, застосованого в роботі та статистичної обробки отриманих даних.

Розділ 3 «Клініко-лабораторні особливості перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 у пацієнтів різних вікових груп». В цьому розділі дисертанткою встановлені певні клінічні та лабораторні характеристики хворих на COVID-19 середнього та похилого віку. На основі отриманих результатів встановлені відмінності спектру коморбідних станів у хворих різних вікових груп. Продемонстровано, що пацієнти похилого віку у 1,7 разів частіше хворіли на серцево-судинні захворювання ($p=0,000$), зокрема ішемічну хворобу серця ($p=0,000$), гіпертонічну хворобу та хронічну серцеву хворих недостатність ($p=0,000$), порівняно із групою середнього віку. В цьому розділі чітко доведено, що пацієнти похилого віку в 2 рази частіше потребували кисневої підтримки, проведення інвазивної ШВЛ (9,6 % проти 1,5 %, $p = 0,042$). Доведено, що похилий вік є суттєвим фактором ризику летального результату хвороби. Серед померлих переважали люди похилого віку (9,6% проти 1,5% у групі середнього віку, $p=0,042$).

Розділ 4 «Вплив поліморфізму A1166C (RS5186) гена рецептора ангіотензину II першого типу (*AT1R*) на тяжкість перебігу коронавірусної хвороби COVID-19». В цьому розділі дисертанткою доведено, що розподілення пацієнтів із COVID-19 генотипи гена *AT1R* (rs5186) не мало відмінностей від групи популяційного контролю Полтавської області ($p=0,803$). Продемонстровано певна відмінність у клінічній симптоматиці COVID-19 пацієнтів із різним поліморфізмом відповідного гену. Доведено суттєвий вплив поліморфізму гена *AT1R* (rs5186) на появу кисневої залежності у хворих середнього та похилого віку. А саме, хворі з комбінованим генотипом AC+CC у 1,5 рази частіше потребували оксигенотерапії по відношенню до пацієнтів з генотипом AA (67,7 % проти 44,8 %, $p=0,005$).

Розділ 5 «Прогнозування тяжкого перебігу коронавірусної хвороби COVID-19». В цьому розділі за результатами бінарного логістичного регресійного аналізу 51 змінної дисертанткою було встановлено ряд незалежних предикторів прогресування COVID-19, а саме: 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 ($p=0,012$), підвищення рівня фібриногену вище 4 г/л ($p=0,046$), лейкоцитоз на момент госпіталізації ($p=0,000$), лімфоцитопенія на момент госпіталізації ($p=0,008$), підвищення рівня креатиніну на момент госпіталізації вище норми ($p=0,019$), ІМТ вище 30 кг/м² ($p=0,046$) та підвищення рівня сечовини на момент госпіталізації ($p=0,013$).

Надалі вищезазначені фактори були включені у покроковий множинний регресійний аналіз, за результатами якого була отримана модель прогнозування тяжкого перебігу COVID-19. У остаточну прогностичну модель розвитку тяжкого перебігу COVID-19 увійшли 6 предикторів: носійство алелі 1166С (rs5186) гена *AT1R*, похилий вік, лейкоцитоз $> 9,0 \times 10^9/\text{л}$ на момент госпіталізації, лімфоцитопенія ($< 17\%$) на момент госпіталізації, хронічна серцева недостатність та цукровий діабет II типу. Дана модель продемонструвала статистичну значимість ($\chi^2 = 51,85$, $p = 0,000$) із операційними характеристиками, де чутливість – 75,0%, а специфічність – 80,2 % та мала високий показник прогностичної ефективності (AUC ROC (площа під ROC-кривою - 0,8298)), що доводить доцільність її використання у клінічній практиці.

У розділі 6 «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» дисертанткою проведено обговорення результатів, отриманих в попередніх розділах, та порівняно їх з результатами світової літератури.

Список використаних літературних джерел містить сучасні джерела, переважна більшість з яких закордонні, список оформлений відповідно до існуючих вимог.

Висновки дисертаційної роботи відображають основні результати дослідження, є змістовними та обґрунтованими, повністю відповідають меті та завданням дисертаційної роботи.

Практичні рекомендації містять рекомендації, які цілком реальні для використання в клінічній практиці.

Результати досліджень і основні наукові положення, викладені в опублікованих працях, є ідентичні тим, що наведені у дисертаційній роботі. За результатами кожного з розділів власних досліджень є опубліковані роботи.

Дисертація достатньо ілюстрована інформативними таблицями та рисунками, що сприяє легкому та логічному сприйняттю матеріалу.

Представлена дисертаційна робота подана до офіційного захисту вперше.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності

Під час рецензування дисертаційної роботи порушення академічної доброчесності не виявлені.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях. Основні результати і нові наукові положення дисертації повністю висвітлені в наукових журналах та в матеріалах науково-практичних конференцій. 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.

Оцінка рівня поставленого наукового завдання та рівня оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

Ступінь обґрунтованості і достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій підтверджуються комплексним підходом до вирішення поставлених задач, достатньою кількістю обстежених пацієнтів, включених в дослідження, сучасною статистичною обробкою отриманих результатів, що переконливо доводить достовірність отриманих даних та дозволило повністю виконати поставлені завдання, які сформульовано відповідно до мети досліджень.

Завдяки комплексному підходу до вирішення поставленої у роботі мети, автором повністю розкрито сутність проблеми, що вивчалась, а також обґрунтовано практичні рекомендації.

Дизайн дослідження відповідає принципам доказової медицини.

Представлені в роботі результати та сформульовані на їх підставі наукові положення і висновки є обґрунтованими та достовірними.

Таким чином, дисертаційна робота Ваценко А.І. відповідає вимогам до дисертаційних робіт на здобуття ступеня доктора філософії.

Недоліки дисертації щодо її змісту і оформлення

Принципових зауважень до виконаної дисертаційної роботи немає. В дисертаційній роботі зустрічаються поодинокі стилістичні та технічні помилки. Зауваження не є принциповими та не знижують науково-практичної цінності дисертаційної роботи і не впливають на загальну позитивну оцінку роботи.

В якості наукової дискусії хотілось би почути відповіді на три запитання:

1. Чи проводили ви аналіз можливого впливу поліморфізму A1166C (rs5186) гена *AT1R* на розвиток тромботичних ускладнень у пацієнтів середнього та похилого віку?
2. Скільки хворих, включених в дослідження, отримували протівірусну терапію? Чи могло це вплинути на різницю показника летального результату в досліджуваних групах хворих?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Ваценко Анастасії Ігорівни «Прогнозування тяжкого перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 у пацієнтів середнього та похилого віку» є завершеним самостійно виконаним науковим дослідженням, яке за актуальністю теми, обсягом, методичним рівнем досліджень, теоретичною і практичною цінністю, науковою новизною результатів, об'єктивністю і обґрунтованістю висновків і практичних рекомендацій, повнотою викладення отриманих даних в опублікованих роботах відповідає вимогам «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 (зі змінами) та вимогам оформлення дисертацій, затвердженим Наказом № 40 Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 р., а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

**Завідувач кафедри інфекційних хвороб
Запорізького державного
медико-фармацевтичного університету,
доктор медичних наук, професор**



Власноручний підпис
ПІДТВЕРДЖУЮ
Нач. відділу кадрів Запорізького державного
медико-фармацевтичного університету

02 » 05 2024 р. Підпис: *О. Ставчук*

Олена РЯБОКОНЬ