

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор закладу вищої освіти
з наукової роботи



Полтавського державного
медичного університету

професор

I. P. Kaydash

І.П.Кайдашев

2024 р.

**ВИСНОВОК ПРО НАУКОВУ НОВИЗНУ, ТЕОРЕТИЧНЕ ТА
ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ**
за результатами фахового семінару
при Полтавському державному медичному університеті
щодо попередньої експертизи дисертаційної
роботи аспірантки кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією
ВАЦЕНКО АНАСТАСІЇ ІГОРІВНИ
на тему «Прогнозування тяжкого перебігу коронавірусної хвороби
COVID-19 у пацієнтів середнього та похилого віку»,
поданої на здобуття наукового ступеня доктора філософії
за спеціальністю 222 – Медицина (галузь знань 22-Охорона здоров'я)
(протокол № 3 від 03 квітня 2024 року)

Голова засідання - д.мед.н., професор Чекаліна Н.І.

Секретар засідання - к.б.н., доцент Соколенко В.М.

На засіданні були присутні: співробітники кафедри внутрішньої медицини №1: д.мед.н., доцент, завідувачка кафедри Маслова Г.С.; д.мед.н., професор, проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної роботи та післядипломної освіти Скрипник І.М.; співробітники кафедри педіатрії №1 з неонатологією: к.мед.н., доцент, завідувачка кафедри Цвіренко С.М.; д.мед.н., професор, проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної та виховної роботи Похилько В.І.; к.мед.н., доцент, доцент закладу вищої освіти Чернявська Ю.І.; співробітники кафедри педіатрії № 2: д.мед.н., професор, завідувачка кафедри Крючко Т.О.; к.мед.н., доцент, доцент закладу вищої освіти Таняньська С.М.; співробітники кафедри пропедевтики внутрішньої медицини: д.мед.н., професор, завідувач кафедри Казаков Ю.М., д.мед.н., професор, професор закладу вищої освіти Чекаліна Н.І., к.мед.н., доцент, доцент закладу вищої освіти Трибрат Т.А., співробітники кафедри психіатрії, наркології та медичної психології: д.мед.н., професор, професор закладу вищої освіти Животовська Л.В.; співробітники кафедри хірургічної стоматології: д.мед.н., професор, проректор закладу вищої освіти з навчальної роботи Аветіков Д.С.; співробітники кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією: д.мед.н., професор, завідувачка кафедри Коваль Т.І., к.мед.н., доцент, доцент закладу вищої освіти Боднар В.А., к.мед.н., доцент, доцент закладу вищої освіти Ізюмська О.М., к.мед.н., доцент, доцент закладу вищої освіти Прийменко Н.О, к.мед.н., доцент закладу вищої освіти Марченко О.Г., к.мед.н., доцент, доцент закладу вищої освіти Полторапавлов В.А., к.мед.н., асистент закладу вищої освіти Лимаренко Н.П., асистент закладу вищої освіти Здор О.І, співробітник кафедри фізіології к.б.н, доцент, доцент закладу вищої освіти Соколенко В.М.

Всього присутніх: 21 особа.

Порядок денний:

Попередня експертиза дисертаційної роботи аспірантки кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією Ваценко Анастасії Ігорівни на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина (галузь знань 22 - Охорона здоров'я).

Тема дисертації затверджена на засіданні проблемної комісії Полтавського державного медичного університету (протокол № 6 від 28 вересня 2020 року).

Дисертація виконана на базі Полтавського державного медичного університету.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією Коваль Тетяна Ігорівна.

Рецензенти:

Цвіренко Світлана Миколаївна - к.мед.н., доцент, завідувачка кафедри педіатрії №1 з неонатологією Полтавського державного медичного університету, має 3 наукові публікації, опублікованих за останні п'ять років, за науковим напрямом, за яким підготовлено дисертацію здобувача, з яких 2 публікації у виданнях, проіндексованих у базах даних Scopus; не входила до складу разових спеціалізованих рад більше восьми разів протягом останнього року та не входить до числа близьких осіб здобувача; здобула науковий ступінь кандидата наук більш ніж за три роки до моменту створення спеціалізованої вченої ради.

Чернявська Юлія Ігорівна - к.мед.н., доцент, доцент закладу вищої освіти кафедри педіатрії №1 з неонатологією Полтавського державного медичного університету, має 3 наукові публікації, опублікованих за останні п'ять років, за науковим напрямом, за яким підготовлено дисертацію здобувача, з яких 3 публікації у виданнях, проіндексованих у

базах даних Scopus; не входила до складу разових спеціалізованих рад більше восьми разів протягом останнього року та не входить до числа близьких осіб здобувача; здобула науковий ступінь кандидата наук більш ніж за три роки до моменту створення спеціалізованої вченої ради.

Слухали: доповідь аспірантки Ваценко Анастасії Ігорівни.

Текст доповіді:

**Вельмишановна Голово, вельмишановні члени фахового семінару,
присутні!**

Коронавірусна хвороба COVID-19 виникла наприкінці 2019 р в Китаї і стрімко поширившись по всьому світу, стала причиною глобальної пандемії.

Масивні хвилі COVID-19, викликані різними мутованими варіантами SARS-CoV-2, такими як Alpha, Beta, Gamma, Delta та Omicron призвели не лише до масової загибелі людей, а й до жахливої медичної та економічної катастрофи для України та світу.

Найскладніша ситуація по COVID-19 в Україні спостерігалась протягом 2020-2021 років, коли епідемічний процес набув хвилеподібного характеру.

Спалахи нових мутованих варіацій вірусу SARS-CoV-2 протягом 2022-2023 років набули сезонного характеру, проте хвороба й надалі несе небезпеку для життя і здоров'я населення.

Основним органом-мішенню при тяжкому перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 є легені, а їх ураження — головна причина смерті переважної більшості пацієнтів.

Числені дослідження виявили імовірні фактори ризику тяжкого перебігу коронавірусної хвороби, зокрема вікові, наявність коморбідних станів, генетичних особливостей тощо.

Рецептор АПФ2 в легеневій тканині грає важливу роль у патогенезі COVID-19 за рахунок взаємодії з вірусом SARS-CoV-2. Вивчення генетичних особливостей рецепторів ангіотензину II може дати нові уявлення щодо факторів, які обтяжують перебіг COVID-19.

Саме тому, визначення предикторів тяжкого перебігу COVID-19 та формування нових груп ризику є надзвичайно актуальною проблемою.

Усе вище назване обумовило **мету дослідження** - удосконалити діагностику та прогнозування перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 на підставі вивчення вікових, клініко-лабораторних, генетичних факторів та виявлення предикторів тяжкого перебігу захворювання.

У відповідності до мети поставлено наступні **завдання**:

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.

Дисертація виконувалась 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" та ініціативної науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією Полтавського державного медичного університету.

Нами було проведено проспективне когортне дослідження, а також дослідження з використанням методу "випадок-контроль".

Проаналізовані дані карт стаціонарних хворих та проведено поглиблене комплексне обстеження 151 пацієнта з коронавірусною хворобою COVID-19.

Усі хворі проходили лікування у КП "Полтавська обласна клінічна інфекційна лікарня ПОР" та КП "3-я міська клінічна лікарня ПМР" у період з квітня 2020 року по березень 2021 року.

Групу популяційного контролю для дослідження поліморфізму A1166С гена *AT1R* склали 82 практично здорові особи Полтавської області (у даному випадку використовувались результати обстеження із бази даних Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики).

Критеріями включення у дослідження були:

- вік хворих 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.

При встановленні діагнозу: "Гостра респіраторна хвороба COVID-19" керувались Міжнародною класифікацією хвороб 10 перегляду (МКХ-10), Наказом МОЗ України № 762 від 02 квітня 2020 року та рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ, 2021).

Нами застосовувались загальноклінічні, молекулярно-біологічні, бактеріологічні, серологічні, інструментальні та статистичні методи дослідження.

У ході дисертаційного дослідження усі пацієнти (n=151) декілька разів були розподілені на групи за віком, генотипом поліморфізму гена рецептора ангіотензину II першого типу (*AT1R*) та тяжкістю перебігу коронавірусної хвороби COVID-19.

Розподіл хворих за віком виглядав наступним чином:

- Група 1 - пацієнти середнього віку (від 45 до 59 років) (n=68),
- Група 2 - пацієнти похилого віку (від 60 до 75 років) (n=83).

Надалі, так як у якості можливого предиктора тяжкого перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 вивчався поліморфізм A1166C (rs5186) гена рецептора ангіотензину II першого типу (*AT1R*), усі відібрані для участі пацієнти були розподілені на групи в залежності від генотипів:

- пацієнти з генотипом AA (n=58),
- пацієнти з комбінованим генотипом AC+CC (n= 93).

Для визначення прогностичних маркерів прогресування COVID-19 до тяжкого перебігу, усі хворі були розподілені на дві групи:

- пацієнти із перебігом захворювання середньої тяжкості (n=91);
- пацієнти із тяжким та критичним перебігом COVID-19 (n=60).

Проведений аналіз клініко-лабораторних даних у пацієнтів середнього та похилого віку показав, що:

1. У пацієнтів похилого віку достовірно частіше мали місце такі симптоми, як задишка і нудота. Водночас пацієнти середнього віку значно частіше скаржились на головний біль. Значимої різниці при порівнянні інших симптомів між двома групами виявлено не було.

2. У пацієнтів похилого віку достовірно довше спостерігались загальна слабкість та аносмія, тоді як пацієнти середнього віку достовірно довше мали скарги на діарею та агевзію.
3. У пацієнтів середнього віку переважно спостерігався перебіг середньої тяжкості COVID-19, у той час як пацієнти похилого віку достовірно частіше мали тяжкий та критичний перебіг захворювання.
4. Пацієнти похилого віку у 1,7 разів частіше хворіли на серцево-судинні захворювання. Зокрема у них у 2,8 разів частіше діагностувалась ішемічна хвороба серця ($p=0,000$), у 1,8 разів - гіпертонічна хвороба загалом ($p=0,000$) та у 3,5 рази – хронічна серцева недостатність ($p=0,000$), порівняно із групою середнього віку.
5. У пацієнтів похилого віку у 4,1 рази достовірно частіше спостерігався лейкоцитоз на момент госпіталізації.
6. У біохімічному аналізі крові у хворих похилого віку у 2,7 разів частіше спостерігалось підвищення рівня сечовини, та у 1,4 рази - підвищення рівня АСТ (60,2% проти 42,6%, $p = 0,031$). Відмінностей між показниками згортання крові та маркерами запалення не було.

Найчастішою причиною госпіталізації до інфекційного відділення були пневмонія та киснева недостатність на тлі COVID-19. Загалом пацієнти похилого віку у 2 рази частіше потребували кисневої підтримки

Пацієнти похилого віку достовірно частіше потребували кисневої підтримки з використанням лицевої маски з потоком кисню та частіше перебували на інвазивній ШВЛ.

У пацієнтів похилого віку у 3,7 разів достовірно частіше спостерігався розвиток ГРДС), у 6,4 рази – ГССН) та у 2,0 рази – дихальна недостатність.

Серед померлих також переважали люди віком від 60 до 75 років.

Надалі нами було проаналізовано розподіл частот генотипів та алелей гена рецептора ангіотензину II першого типу (*AT1R*) серед населення Полтавської області. Результати представлені на слайді. Даний розподіл у групі хворих на COVID-19 та групі осіб популяційного контролю відповідав очікуваному при рівновазі Гарді – Вайнберга.

З метою визначення впливу поліморфізму A1166C гена *AT1R* на тяжкість перебігу COVID-19 було проаналізовано дані у групах в залежності від носійства алелю 1166C.

Встановлено, що на момент госпіталізації пацієнти із обох груп переважно скаржились на загальну слабкість, лихоманку, кашель, швидку втомлюваність, зниження апетиту та задишку.

У пацієнтів з комбінованим генотипом AC+CC достовірно довше спостерігались окремі симптоми: задишка, кашель та виділення мокроту з домішками крові, порівняно з хворими з генотипом AA.

У пацієнтів обох груп на момент госпіталізації відмічались відхилення показників гемограми відносно референтних значень, такі як лейкоцитоз, лейкопенія, лімфоцитоз, лімфоцитопенія, анемія, тромбоцитоз, тромбоцитопенія, підвищення ШОЕ, однак достовірної різниці між ними не спостерігалось.

Пацієнти з генотипом AA достовірно частіше були госпіталізовані до стаціонару з перебігом середньої тяжкості, тоді як у хворих з генотипами AC+CC достовірно частіше мали місце тяжкий + критичний перебіг.

Хворі з комбінованим генотипом AC+CC у 1,5 рази достовірно частіше потребували оксигенотерапії по відношенню до пацієнтів з генотипом AA. Також вони у 1,7 разів частіше знаходились на кисневій підтримці з використанням лицевої маски загалом.

Серед ускладнень, що виникали у пацієнтів з COVID-19 достовірна різниця у групах за генотипом спостерігалась лише за наявністю дихальної недостатності.

Для визначення прогностичних маркерів прогресування COVID-19, пацієнти були розподілені на групи відповідно до тяжкості перебігу. Надалі було проведено бінарний логістичний регресійний аналіз 51 змінної, які включали в себе медико-біологічні показники клініко-лабораторні дані, наявність підтвердженої супутньої патології) та генетичні маркери (поліморфізм A1166C гена *AT1R* (rs5186)), за результатами якого було визначено 12 потенційних предикторів тяжкого перебігу COVID-19.

Ними виявились: носійство алелі 1166C (rs5186) гена *AT1R*, похилий вік, ішемічна хвороба серця, хронічна серцева недостатність, цукровий діабет II типу, підвищення рівня фібриногену вище 4 г/л, лейкоцитоз на момент госпіталізації, лімфоцитопенія на момент госпіталізації, підвищення рівня креатиніну на момент госпіталізації вище норми, ІМТ вище 30 кг/м², підвищення рівня сечовини на момент госпіталізації. Серед симптомів на момент госпіталізації достовірно значимою стала задишка.

У подальшому, достовірно значимі фактори були включені у покроковий множинний регресійний аналіз, за результатами якого отримана модель прогнозування тяжкого перебігу COVID-19.

У фінальну прогностичну модель увійшли 6 предикторів: похилий вік, носійство алелі 1166C (rs5186) гена *AT1R*, лейкоцитоз та лімфоцитопенія на момент госпіталізації, цукровий діабет II типу в анамнезі захворювання та хронічна серцева недостатність. Модель продемонструвала статистичну значимість із такими операційними характеристиками: чутливість - 75,0 %, специфічність - 80,2%, AUC ROC - кривої - 0,8298, що відповідає критеріям "дуже гарної" якості моделі.

Враховуючи вище отримані дані можна сказати, що вірогідність розвитку тяжкого перебігу COVID-19 у пацієнта з цими предикторами, складає 94,5%.

Результати дисертаційної роботи були активно впроваджені у роботу лікувально-профілактичних закладів Полтави та інших міст на території України, що підтверджено відповідною документацією.

Вельмишановна Голово, члени фахового семінару, колеги та присутні, на висновках дозвольте не зупинятись, адже ви попередньо були ознайомлені з ними до проведення фахового семінару.

Дякую за увагу!

Було поставлено 22 питання, на які дисертантка надала вичерпну відповідь.

У дискусії взяли участь: : д.мед.н., доцент, завідувачка кафедри Маслово Г.С., д.мед.н., професор, проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної роботи та післядипломної освіти Скрипник І.М., к.мед.н., доцент, завідувачка кафедри Цвіренко С.М., д.мед.н., професор, проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної та виховної роботи Похилько В.І., к.мед.н., доцент, доцент закладу вищої освіти Чернявська Ю.І., д.мед.н., професор, завідувачка кафедри Крючко Т.О., д.мед.н., професор, професор закладу вищої освіти Чекаліна Н.І., професор, професор закладу вищої освіти Животовська Л.В., д.мед.н., професор, проректор закладу вищої освіти з навчальної роботи Аветіков Д.С., к.мед.н., доцент, доцент закладу вищої освіти Ізюмська О.М., к.мед.н.

1. Актуальність теми.

Спалах нової коронавірусної інфекції, який виник наприкінці 2019 року у Китаї мав фатальні наслідки для суспільства. Пандемія COVID-19 досить швидко охопила весь світ та призвела не лише до масової гибелі

людей, а й завдала суттєвих економічних та соціальних збитків для кожної країни.

Попри те, що вчені в найкоротші терміни розшифрували геном коронавірусу та визначили основні клінічні симптоми захворювання, пошук предикторів тяжкого перебігу COVID-19 не втратив своєї актуальності і у 2023 році, а поширення антивакцинаторських настроїв серед населення лише сприяє виникненню нових спалахів.

Відомо, що найскладніша ситуація по COVID-19 в Україні спостерігалась протягом 2020-2021 років, коли епідемічний процес набув хвилеподібного характеру. На той час було зафіксовано 3 хвилі зростання захворюваності на COVID-19: з жовтня по грудень 2020 року, з березня до травня 2021 року та з вересня по грудень 2021 року. При цьому остання хвиля була найпотужнішою – її амплітуда у 2 рази перевищила попередні хвилі. Значне підвищення рівня захворюваності на COVID-19 в Україні та світі було пов'язане із великою кількістю мутацій вірусу SARS-CoV-2, відсутністю вакцин, або страхом вакцинації навіть за її доступності, низькій ефективності більшості нових ліків.

Спалахи нових мутованих варіацій вірусу SARS-CoV-2 протягом 2022-2023 років набули сезонного характеру, проте хвороба й надалі несе небезпеку для життя і здоров'я населення. Саме тому, визначення предикторів тяжкого перебігу COVID-19 та формування нових груп ризику є надзвичайно актуальною проблемою.

На сьогодні у літературі зустрічаються суперечливі дані, стосовно факторів ризику тяжкого перебігу коронавірусної хвороби. Так, за різними джерелами виділяють старший вік, наявність хронічних захворювань серцево-судинної та бронхо-легеневої систем, ожиріння, імунодефіцитні стани. Значно різняться результати досліджень стосовно впливу статі на перебіг COVID-19.

Розвиток тяжкого та критичного перебігу коронавірусної хвороби 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. Цілком ймовірно, що до таких чинників можна віднести специфічні генетичні маркери.

Розуміння варіабельності генів у пацієнтів з COVID-19 може дати розширене уявлення про патогенез захворювання, індивідуальну сприйнятливність населення до вірусу SARS-CoV-2, тяжкість перебігу, ускладнення та прогнозування летальних наслідків від хвороби.

У результаті поглибленого літературного пошуку було встановлено, що багато різних генів пов'язані з підвищеним ризиком розвитку тяжкого перебігу COVID-19. Зокрема мова йде про ті гени, що кодують білки, які беруть участь у проникненні та злитті вірусу SARS-CoV-2 з клітинами: *ACE2* (ангіотензин I перетворюючий фермент 2), *TMPRSS2* (трансмембранна протеаза, серин 2) та *CD26*.

Дослідження впливу поліморфізму A1166C гена *AT1R* (rs5186) проводили лише декілька вчених у світі, і їх публікації вийшли одночасно з нашими, або пізніше. Це означає, що дана проблема потребує більш поглибленого вивчення.

Отже, високий рівень захворюваності на коронавірусну хворобу COVID-19 в Україні та світі, недостатній рівень імунного прошарку серед населення, схильність вірусу SARS-CoV-2 до швидких мутацій, суперечливі дані літератури щодо деяких факторів ризику коронавірусної інфекції, а також недостатньо вивчені генетичні предиктори тяжкого перебігу вказують на необхідність проведення додаткових наукових досліджень у цьому напрямку.

2. Тема дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії затверджена на засіданні Вченої ради медичного факультету №1 Української медичної стоматологічної академії (протокол № 2 від 21

жовтня 2020 року) та засіданні проблемної комісії Української медичної стоматологічної академії (протокол №6 від 28 вересня 2020 року).

3. Зв'язок теми із державними або галузевими науковими програмами та планами робіт установи. 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).

4. Особистий внесок здобувача у дисертації. Дисертаційна робота є самостійним завершеним науковим дослідженням автора, виконаним на кафедрі інфекційних хвороб з епідеміологією Полтавського державного медичного університету під науковим керівництвом завідувачки кафедри, д.мед.н., проф. Коваль Т.І.

Авторкою запропонована тема наукового дослідження, проведений літературний, патентний пошук, обґрунтована актуальність, наукова новизна і практична значимість дослідження.

Разом із науковим керівником розроблений дизайн та структура дослідження, обрані його методи, підготовлені і оприлюднені друковані праці, що відображають результати дослідження.

Авторка власноруч розробила критерії включення і виключення з дослідження, самостійно провела аналіз архівної медичної та наукової документації, скринінг пацієнтів, формування груп дослідження.

Авторка брала безпосередню участь в лікувально-діагностичному процесі у пацієнтів, які були включені в дослідження, в проведенні лабораторних та інструментальних досліджень.

Авторкою сумісно з науковим керівником та співавторами підготовлено публікації за темою дисертаційного дослідження .

Авторкою самостійно проведено статистичну обробку всіх отриманих результатів дослідження.

Авторкою самостійно підготовлені всі матеріали розділів наукової роботи, за рецензування наукового керівника написаний її текст.

Основні результати наукової праці аспірантки апробовано у матеріалах конференцій, усних виступах та стендових доповідях. Отримані результати впроваджені у навчальний процес Полтавського державного медичного університету та діяльність лікувально-профілактичних закладів Полтави, Запоріжжя, Харкова та Одеси.

5. Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій. Дисертаційна робота Ваценко А.І. ґрунтується на прогнозуванні тяжкого перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 у 151 пацієнта середнього та похилого віку з використанням сучасних загальноклінічних, біохімічних, серологічних, інструментальних, молекулярно-біологічних досліджень, які відповідають меті і завданням дослідження. Організація дослідження і методи статистичного аналізу є методологічно вірними. Статистична обробка проведена коректно і в повному обсязі, достовірність отриманих результатів не викликає сумнівів. Представлені автором положення і висновки обґрунтовані одержаними даними і є логічним наслідком результатів досліджень.

6. Характеристика первинної документації. Комісія, затверджена наказом №26-н від 07 березня 2024 року у складі: Чекаліної Н.І, д.мед.н., професор закладу вищої освіти кафедри пропедевтики внутрішньої медицини; Боднара В.А., к.мед.н, доцент закладу вищої освіти кафедри

інфекційних хвороб з епідеміологією; Ройко Н.В., к.мед.н., доцент закладу вищої освіти кафедри патологічної анатомії та судової медицини та Скрипник В.П., головного метролога академії, перевірила стан первинної документації та матеріалів дисертації Ваценко Анастасії Ігорівни та встановила, що документи представлені в повному обсязі, оформлені необхідним чином (пронумеровані, прошнуровані, скріплені печаткою). Порушень у веденні та оформленні первинних документів не знайдено.

Цифровий матеріал у перевірених комісією документах повністю базується на фактичному матеріалі проведених Ваценко А.І. досліджень. Достовірність результатів підтверджується цифровим матеріалом статистичної бази даних.

7.Висновок комісії з питань етики. Структура, дизайн, зміст і документальний супровід дослідження були визнані локальною комісією з питань біомедичної етики Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» (протокол №189 від 26.12.2020 р.) як такі, що відповідають вимогам Гельсинської декларації "Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження", прийнятою 18-ою Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації (м. Гельсінкі, Фінляндія, 1964 р.) з подальшими переглядами, Етичному кодексу лікаря України, Етичному кодексу науковця України. Відповідно цим вимогам до включення у дослідження у всіх законних представників новонароджених була отримана інформована згода на участь у дослідженні, яка була оформлена у вигляді письмового акту за їх підписом. Порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено.

8. Наукова новизна роботи. 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 мокроти з домішками крові порівняно із пацієнтами з генотипом AA.

Вперше обґрунтовані предиктори тяжкого перебігу коронавірусної хвороби 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 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 висхід (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 аносмії 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.

9. Теоретичне значення. Дисертаційна робота розв'язує важливу наукову задачу, яка полягає в удосконаленні діагностики та прогнозуванні

перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 на підставі вивчення вікових, клініко-лабораторних, генетичних факторів та виявлення предикторів тяжкого перебігу захворювання.

10. Відповідність вимогам до оформлення дисертації.

Дисертаційна робота 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.

Дисертація повністю відповідає вимогам до оформлення дисертації, затверджених Наказом Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 № 40 із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства освіти і науки № 759 від 31.05.2019.

11. Практичне значення. 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) як фактора ризику тяжкого перебігу коронавірусної хвороби COVID-19.

Отримані результати покращили 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.

У діяльності сімейних лікарів та лікарів-інфекціоністів варто враховувати, що пацієнти похилого віку потребують раннього

призначення протівірусних препаратів у випадку перших клінічних проявів хвороби. Отримані дані стосовно впливу поліморфізму A1166C гена *AT1R* (rs5186) на тяжкість перебігу COVID-19 дозволяють віднести носіїв алелі 1166C до групи ризику та рекомендувати лікарям проводити визначення цього генетичного маркера у клінічній практиці.

Враховуючи отриману прогностичну модель, згідно якої пацієнти з COVID-19 похилого віку, що мають поліморфізм A1166C гена *AT1R*, цукровий діабет II типу та хронічну серцеву недостатність в анамнезі, а також лейкоцитоз та лімфоцитопенію на момент обстеження схильні до швидкого прогресування хвороби, можна зробити висновок, що ці хворі потребують якнайшвидшої госпіталізації до інфекційного стаціонару та раннього призначення протівірусних препаратів.

12. Повнота опублікування результатів дисертації. 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.

Публікації результатів дисертаційної роботи відповідають вимогам Постанови Кабінету Міністрів України № 44 «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» від 12 січня 2022 р.

13. Апробація результатів дисертації. Ключові результати дисертаційного дослідження було викладено на Міжнародній науково-практичній конференції ГО "Львівська медична спільнота": «Актуальні питання розвитку медичних наук у XXI столітті» (м. Львів, 21-22 травня 2021 року), на X-му з'їзді інфекціоністів України: «Інфекційні хвороби:

здобутки і проблеми у діагностиці, терапії та профілактиці» (м. Суми, 6-7 жовтня, 2021 року), на Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених, присвяченій 100-річчю Полтавського державного медичного університету "Медична наука-2021" (м. Полтава, 3 грудня 2021 року), на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека», що приуроченій до 135-річчя з дня народження академіка Л.В. Громашевського (м. Київ, 12 жовтня 2022 року), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «Медична наука – 2022» (м. Полтава, 2 грудня 2022 року), науково-практичній конференції «Сучасний світ та інфекційні хвороби. Медицина подорожей» (в онлайн режимі), від ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» (м. Київ, 22-23 червня 2022 року), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Алгоритми діагностики та лікування внутрішніх хвороб в практиці лікаря-інтерніста» (м.Полтава, 22-23 грудня 2022 року), на Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Досягнення експериментальної та клінічної медицини» пам'яті Олександра Васильовича Катрушова (м. Полтава, 19 травня 2023 року), Всеукраїнській науково-практичній конференції і пленумі ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» (м. Ужгород, 4-5 травня 2023 року) та Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «Медична наука – 2023» (м. Полтава, 1 грудня 2023 року).

14. Особистий внесок здобувача до наукових праць.

1. Izmailova, O., Shlykova, O., Vatsenko, A., Ivashchenko, D., Dudchenko, M., Koval, T., Kaidashev, I. (2022). Allele C (rs5186) of at1r is associated with the severity of COVID-19 in the Ukrainian population. *Infection, Genetics and Evolution*, 98, 105227. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2022.105227> (Scopus, Q2)

(Дисертанткою особисто проведено огляд та ведення пацієнтів, набрано матеріал для досліджень, проведено роботу з медичною документацією та формування висновків).

2. Ваценко, А. І., Марченко, О. Г. (2022). Вікові особливості перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 у госпіталізованих пацієнтів у Полтавській області. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії*, 22(1 (77)), 13-17.
<https://doi.org/10.31718/2077-1096.22.1.13> *(фахове видання України)*
(Дисертанткою особисто проведено огляд та ведення пацієнтів, набрано матеріал для досліджень, проведено роботу з медичною документацією, статистичну обробку даних та роботу з літературними джерелами).
3. Vatsenko A.I, Koval T.I. (2023). Angiotensin II type I receptor polymorphism (A1166C AT1R) as a factor complicating the course COVID-19. *Clinical and Preventive Medicine*, (3), 6-11.
[https://doi.org/10.31612/2616-4868.3\(25\).2023.01](https://doi.org/10.31612/2616-4868.3(25).2023.01) *(Scopus, Q4)*
(Дисертанткою особисто проведено огляд та ведення пацієнтів, набрано матеріал для досліджень, проведено роботу з медичною документацією, статистичну обробку даних, роботу з літературою та формування висновків).
4. Коваль Т.І, Ваценко А.І. Характеристика клінічного перебігу гострої респіраторної хвороби COVID-19 у госпіталізованих пацієнтів Полтавської області. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції "Актуальні питання розвитку медичних наук у ХХІ ст.", 21–22 травня 2021 року, м. Львів: ГО «Львівська медична спільнота», 2021. – С.11-13. *(Авторкою проведений збір, обробка матеріалу, підготовлений текст публікації).*
5. Коваль Т. І, Ваценко А.І, Боднар В.А, Котелевська Т.М, Ізюмська О.М., та ін. Визначення індивідуальних предикторів тяжкого

перебігу COVID-19. Збірник тез X з'їзду інфекціоністів України «Інфекційні хвороби: здобутки і проблеми у діагностиці, терапії та профілактиці», м. Суми, 6-7 жовтня, 2021 – С.62-64. *(Авторкою проведений збір, обробка матеріалу, підготовлений текст публікації).*

6. Ваценко А.І. Особливості клінічного перебігу COVID-19 у госпіталізованих пацієнтів протягом 2020-2021 рр. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених, присвяченої 100-річчю Полтавського державного медичного університету "Медична наука-2021", м. Полтава, 3 грудня, 2021-С.12. *(Авторкою проведений збір, обробка матеріалу, підготовлений текст публікації).*
7. Ваценко А.І., Марченко О.Г. COVID-19: Клініко-лабораторна характеристика та основні фактори ризику у госпіталізованих пацієнтів. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених "Медична наука-2022", м. Полтава, 2 грудня, 2022 – С.12-13. *(Авторкою проведений збір, обробка матеріалу, підготовлений текст публікації).*
8. Ваценко А.І., Коваль Т.І., Боднар В.А., Ізюмська О.М., Прийменко Н.О., та ін. Хронічні серцево-судинні захворювання як тригер тяжкого перебігу COVID-19. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека», що приурочена до 135-річчя з дня народження академіка Л. В. Громашевського і щорічних читань пам'яті академіка Л. В. Громашевського, м. Київ, 12 жовтня, 2022 – С.69-70. *(Авторкою проведений збір, обробка матеріалу, підготовлений текст публікації).*

9. Коваль Т.І., Боднар В.А, Полторапавлов В.А, Ваценко А.І., та ін. Характеристика тяжкого перебігу COVID-19 та основні фактори ризику смертності пацієнтів. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів», м. Ужгород, 4-5 травня, 2023, С.32-33. *(Авторкою розроблена концепція роботи, підготовлений текст публікації).*

10. Ваценко А.І. Клінічні та генетичні предиктори тяжкого та критичного перебігу COVID-19. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука-2023», м. Полтава, 1 грудня 2023, С.22-23. *(Авторкою проведений збір, обробка матеріалу, підготовлений текст публікації).*

15. Відповідність змісту дисертації спеціальності, з якої вона подається до захисту. Дисертаційна робота Ваценко Анастасії Ігорівни відповідає спеціальності 222-Медицина (галузь знань 22 – Охорона здоров'я).

16. Характеристика здобувача, його творчий шлях у науці, ступінь його наукової зрілості тощо. Ваценко Анастасія Ігорівна, 1994 року народження, освіта вища.

У 2018 році закінчила Вищий державний навчальний заклад України “Українська медична стоматологічна академія”, за спеціальністю “Медицина”. З 2018 р. по 2020 р., навчався в інтернатурі за спеціальністю “Інфекційні хвороби”. Після атестування у 2020 р., з лютого по серпень працювала лікарем-інфекціоністом у КП «2-а міська клінічна лікарня Полтавської міської ради».

З 01.09.2020 по теперішній час навчається в очній “денній” аспірантурі на кафедрі інфекційних хвороб з епідеміологією Полтавського державного медичного університету.

За період навчання у аспірантурі здобувачка набула теоретичні знання, уміння, навички та відповідні компетентності, передбачені

освітньо-науковою програмою підготовки докторів філософії у Полтавському державному медичному університеті зі спеціальності 222 – Медицина, оволоділа необхідними для здобувача освіти на рівні доктора філософії компетентностями, технікою лабораторних досліджень, методами планування, узагальнення та аналізу одержаних результатів, підготовки оглядових та оригінальних публікацій, оформлення дисертаційної роботи.

Постійно поглиблює свої знання з інфекційних хвороб та епідеміології, суміжних дисциплін. У своїй роботі дотримується принципів біомедичної етики та академічної доброчесності. Користується авторитетом у співробітників кафедри, студентів, пацієнтів, колег з практичної охорони здоров'я.

17. Результати перевірки на наявність неправомірних запозичень.

Полтавський державний медичний університет має внутрішню систему перевірки академічних текстів на наявність запозичень. Академічні тексти перевіряються на основі Положення «Про порядок перевірки у Полтавському державному медичному університеті текстових документів – магістерських, кандидатських і докторських дисертаційних робіт, звітів за науково-дослідними роботами, наукових публікацій, навчальної літератури, навчально-методичних видань та засобів навчання на наявність плагіату», що базується на чинному законодавстві України.

Публікації та дисертаційна робота Ваценко А.І. «Прогнозування тяжкого перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 у пацієнтів середнього та похилого віку», не містять виявлених текстових та інших запозичень.

ПОСТАНОВИЛИ

На основі представленої дисертаційної роботи, прилюдного її обговорення, відповідей на запитання та відгуків офіційних рецензентів

учасники фахового семінару при Полтавському державному медичному університеті вважають, що дисертаційна робота аспірантки кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією Ваценко А.І «Прогнозування тяжкого перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 у пацієнтів середнього та похилого віку» є закінченим науковим дослідженням, що розв'язує наукову задачу, яка полягає в удосконаленні діагностики та прогнозуванні перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 на підставі вивчення вікових, клініко-лабораторних, генетичних факторів та виявлення предикторів тяжкого перебігу захворювання.

Робота відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України № 44 «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» від 12 січня 2022 р. та вимогам щодо оформлення дисертації, затвердженими наказом Міністерства освіти та науки України від 12.01.2017 року №40 та може бути представлена до офіційного захисту за спеціальністю 222 Медицина (галузь знань 22 – Охорона здоров'я).

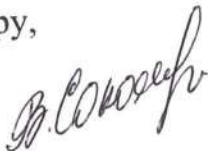
Висновок прийнято одностайно.

Голова фахового семінару,
д. мед. н., професор



Наталія ЧЕКАЛІНА

Секретар фахового семінару,
к.б.н., доцент



Валентина СОКОЛЕНКО