

РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента, к.мед.н., Цвіренко Світлани Миколаївни 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 коронавірусної хвороби COVID-19 у пацієнтів середнього та похилого віку»
Спеціальність 222 – медицина (галузь знань 22 – Охорона здоров'я)

Актуальність теми

Спалах нової коронавірусної інфекції, який виник наприкінці 2019 року у Китаї мав фатальні наслідки для суспільства. 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 2024 році, а поширення антивакцинаторських настроїв серед населення лише сприяє виникненню нових спалахів.

Одним із дискусійних і актуальних завдань на сьогодні є визначення ролі вікового аспекту та наявності хронічних захворювань у розвитку тяжкого перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 (Guo T, et al., 2020).

Наявність хронічних коморбідних станів у пацієнтів пацієнтів може сприяти серйозним клінічним проблемам з точки зору виникнення ускладнень та наслідків COVID-19. Тяжкість супутньої патології призводить до погіршення стану здоров'я, підвищеного ризику госпіталізації та збільшення фінансового навантаження на систему охорони здоров'я (Driggin E, et al., 2020).

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 сприйнятливість населення до вірусу SARS-CoV-2, тяжкість перебігу, ускладнення та прогнозування летальних наслідків від хвороби.

Саме тому, дисертаційна робота Ваценко А.І. є надзвичайно актуальною.

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.

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 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 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 реєструвались 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.

Практичне значення одержаних результатів. Проведене авторкою дослідження дозволило отримати новітні наукові дані стосовно особливостей клінічного перебігу COVID-19 у осіб середнього та похилого віку, виявити предиктори тяжкого перебігу захворювання та встановити вплив поліморфізму A1166C гена *AT1R* (rs5186) на тяжкість перебігу COVID-19.

Дисертанткою було визначено нові фактори, що сприяють прогресуванню COVID-19 до тяжкого та/або критичного стану. Отримані у роботі дані дозволяють віднести носіїв алелі 1166C гена *AT1R* (rs5186) до групи ризику тяжкого перебігу COVID-19 та рекомендувати лікарям-інфекціоністам, сімейним лікарям та усім спеціалістам, які залучені до боротьби з COVID-19, проводити визначення цього генетичного маркеру у клінічній практиці.

Враховуючи результати розробленої авторкою прогностичної моделі тяжкого перебігу COVID-19 для пацієнтів віком від 45 до 75 років, яка включала наявність 1166C алелю гена *AT1R*, цукровий діабет II типу та хронічну серцеву недостатність в анамнезі, а також лейкоцитоз та лімфоцитопенію на момент обстеження, слід рекомендувати якнайшвидшу

госпіталізацію пацієнтів з перерахованими факторами ризику до інфекційного стаціонару та раннє призначення їм протівірусних препаратів.

Особистий внесок здобувача. Самостійне виконання дисертаційної роботи авторкою не викликає сумнівів.

Авторкою самостійно проведено літературний пошук та опрацьовано дані іноземної та вітчизняної літератури з цієї тематики, обґрунтовано актуальність обраної теми, визначено мету та завдання дослідження, розроблено його дизайн, обрано методи дослідження, визначено предмет дослідження, розроблено спеціальні анкети для збору інформації, здійснено оформлення 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 дисертаційній роботі 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.

Дисертаційна робота представлена у вигляді рукопису, викладеного на 175 сторінках комп'ютерного тексту та містить усі 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 та додатки. Після кожного наведені короткі узагальнюючі висновки та посилання на перелік робіт авторки, в яких оприлюднені його основні положення. 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 24 таблицями та 17 рисунками. Додатки займають 13 сторінок.

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.

Оцінка змісту та оформлення дисертації.

Вступ дисертації має традиційну структуру та включає в себе розкриття актуальності теми, мету та завдання дослідження.

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

У розділі 1 дисертанткою розглянуто особливості етіології, епідеміології та імунопатогенезу коронавірусної хвороби. Містить 5 підрозділів. Авторкою детально розкрито сучасні уявлення про особливості перебігу COVID-19 у пацієнтів похилого віку. Описані можливі ускладнення та ризик їх виникнення у пацієнтів з COVID-19, а також відомі на сьогодні предиктори тяжкого перебігу коронавірусної хвороби.

У огляді наведені результати досліджень зарубіжних та вітчизняних науковців. Матеріали розділу викладені з аналітично та структуровано, зміст кожного підрозділу повністю відповідає своїй назві та темі дисертаційної роботи.

Дисертантка звертає увагу на недостатню вивченість впливу генетичних маркерів на перебіг коронавірусної хвороби, а саме вплив поліморфізму A1166C гена *AT1R*.

Розділ викладений на 28 сторінках і містить 3 висновки.

Розділ 2. Матеріали і методи дослідження.

Розділ 2 має у своєму складі 3 підрозділи та присвячений виконаним у ході дисертаційного дослідження методикам, загальноклінічній характеристиці обстежених хворих, принципах постановки діагнозу та розподілу пацієнтів за групами спостереження.

Авторкою проаналізовано дані 151-го учасника, які були госпіталізовані з середньотяжким, тяжким та/або критичним перебігом COVID-19. 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).

Наукове дослідження було проведене із суворим дотриманням основних принципів Гельсінської декларації Світової медичної асоціації "Етичні засади медичних досліджень, що стосуються людських суб'єктів". Усі лікувально-діагностичні процедури здійснювалися за письмовою інформованою згодою пацієнтів. Пацієнтам у доступній формі було роз'яснено процедуру кожного етапу дослідження, надано детальну інформацію про необхідні маніпуляції та контактні дані лікаря-дослідника у разі виникнення питань.

У ході дисертаційного дослідження застосовувались загальноклінічні, серологічні, молекулярно-біологічні, бактеріологічні, інструментальні та статистичні методи дослідження.

Діагноз верифікували шляхом проведення полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), а саме виявленням у матеріалі назофарингельного зішкрібку РНК вірусу SARS-CoV-2.

У розділі деталізовано та проілюстровано методику визначення генетичного поліморфізму A1166C гена *AT1R*. Статистичні методи підтверджують достовірність отриманих результатів. Розділ викладений на 12 сторінках та містить 3 висновки.

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

У розділі 3 висвітлено результати власних досліджень. Описано клініко-лабораторні особливості перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 у пацієнтів середнього та похилого віку. Виявлено відмінності у частоті госпіталізації, наявності клінічних симптомів та їх тривалості, наявності коморбідних станів у хворих. Авторкою встановлено, що тяжкий і критичний перебіг захворювання спостерігався у пацієнтів похилого віку. Висвітлено особливості результатів лабораторних методів дослідження у хворих похилого віку, а саме наявність лейкоцитозу, підвищення рівня сечовини та АсАТ. Проаналізовано дані щодо потреби у кисневій підтримці та ускладненнях у пацієнтів з COVID-19. Визначено, що серед померлих переважали пацієнти віком від 60 до 75 років. Розділ викладений на 19 сторінках та містить 12 висновків.

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

Розділ 4 дисертаційної роботи присвячений вивченню впливу генетичного поліморфізму A1166C гена *AT1R* та складається з 3 підрозділів. Досліджено поширеність поліморфізму A1166C гена *AT1R* серед населення Полтавської області та у світі. З метою визначення впливу поліморфізму A1166C гена *AT1R* на тяжкість перебігу коронавірусної 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). Дисертанткою проаналізовано особливості

клініко-лабораторних даних, тяжкості перебігу, наявних коморбідних станів, потреби в оксигенотерапії та виникненні ускладнень залежно від варіанту генотипу *AT1R*. Розділ викладений на 17 сторінках та містить 6 висновків.

Розділ 5. Прогнозування тяжкого перебігу коронавірусної хвороби COVID-19

Розділ 5 дисертаційного дослідження присвячений прогнозуванню тяжкого перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 та складається з 2 підрозділів.

З метою визначення потенційних прогностично несприятливих маркерів прогресування COVID-19, пацієнти (n=151) були розподілені на групи в залежності від тяжкості перебігу захворювання. Проведено бінарний логістичний регресійний аналіз 51 змінної, які включали в себе медико-біологічні показники, клініко-лабораторні данні, наявність підтвердженої супутньої патології та генетичні маркери (поліморфізм A1166C гена *AT1R* (rs5186)). На підставі отриманих результатів шляхом множинного логістичного регресійного аналізу дисертанткою було побудовано модель прогнозування розвитку тяжкого перебігу COVID-19, що мала операційними характеристиками: чутливість - 75,0 %, специфічність - 80,2% та відповідає критеріям "дуже гарної" якості моделі. Розділ викладений на 11 сторінках та містить 2 висновки.

Аналіз та узагальнення результатів дослідження.

У цьому розділі дисертанткою систематизовано та узагальнено отримані результати дослідження. Проведено аналітичне порівняння отриманих результатів із даними світової наукової літератури, висвітлено особисті погляди на проблему коронавірусної хвороби COVID-19.

Висновки відповідають завданням дослідження та висвітлюють основний зміст дисертаційної роботи.

Практичні рекомендації ґрунтовні, відповідають отриманим результатам та можуть бути впроваджені у лікувально-діагностичний процес.

підвищують ефективність профілактики та раннього виявлення пацієнтів з ризиком тяжкого перебігу COVID-19. Результати дисертаційної роботи впроваджено у лікувально-профілактичних закладах Полтави, Харкова, Запоріжжя та Одеси.

Дотримання принципів академічної доброчесності

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

За результатами перевірки, дисертаційна робота Ваценко А.І. не містить виявлених текстових та інших запозичень.

Зауваження і рекомендації.

Дисертаційна робота Ваценко А.І., подана до захисту, є завершеною науковою працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані результати. Принципових зауважень до дисертації в цілому і до окремих її розділів немає.

В тексті зустрічаються поодинокі граматичні помилки, певні стилістичні та пунктуаційні неточності, деякі таблиці перевантажені цифровим матеріалом. Проте, зауваження не знижують наукової цінності викладеного матеріалу праці і мають виключно рекомендаційний характер.

Запитання.

В плані дискусії хотілося б почути відповіді на наступні запитання:

1. Які фактори, на Вашу думку, мають більше прогностично несприятливе значення для прогнозування перебігу – вік, чи наявність супутніх захворювань?

2. Чи існують дані щодо формування імунної відповіді після вакцинації від COVID-19 у осіб з поліморфізмом A1166C гена *AT1R*?
3. Чому саме особи старшого віку госпіталізувались пізніше в стаціонар? І чим пояснити у них більш тяжкий перебіг захворювання і формування дихальної недостатності?

Висновок. Робота Ваценко Анастасії Ігорівни «Прогнозування тяжкого перебігу корона вірусної хвороби COVID-19 у пацієнтів середнього та похилого віку» є самостійним завершеним дослідженням. За актуальністю, новизною, практичною та соціальною значимістю, сучасним методичним рівнем виконання, обґрунтованістю наукових досліджень та висновків, їх достовірністю, 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, а її авторка заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 - Охорона здоров'я за спеціальністю 222-Медицина.

Зав. кафедри педіатрії №1
із неонатологією ПДМУ, к.мед.н.



Світлана ЦВІРЕНКО