

РЕЦЕНЗІЯ

доктора медичних наук, професора,
професора кафедри педіатрії і неонатології факультету післядипломної освіти
Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

Дубея Леоніда Ярославовича

на дисертаційну роботу Стасів Марії Володимирівни

«COVID-19 та мультисистемний запальний синдром, асоційований
з SARS-CoV-2 у дітей: клініко-імунологічні особливості їх перебігу»,
подану до Разової спеціалізованої вченої ради ДФ 35.600.102 35.600.103
№ ВР-3 від 27.03.2024 року при Львівському національному медичному
університеті імені Данила Галицького МОЗ України

на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я»
за спеціальністю 228 «Педіатрія»

Актуальність теми дисертаційної роботи

Актуальність теми, обраної дисертанткою, не викликає сумнівів, оскільки коронавірусна інфекція, викликана SARS-CoV-2 - це нове захворювання, яке розвинуло пандемію. Коронавірусна інфекція, спричинена SARS-CoV-2 характеризується ураженням різних органів та систем і клінічно є складною для діагностики.

COVID-19 продовжує залишатися значною медичною проблемою, незважаючи на закінчення пандемії COVID-19. Підтвердження випадків інфекції та її наслідки реєструються як у світі, так і в Україні. Інформація свідчить про продовження певного рівня захворюваності серед дітей, а також про необхідність уваги до дитячого COVID-19, яке може мати різний клінічний перебіг, включаючи важкі ускладнення, такі як мультисистемний запальний синдром (МЗС).

Актуальність дослідження полягає у необхідності вивчення клінічних ознак COVID-19 та МЗС, асоційованого з SARS-CoV-2, у госпіталізованих дітей з урахуванням їх віку та ступеня тяжкості хвороби. Дослідження гематологічних, біохімічних показників та маркерів запалення крові. Визначено особливості

COVID-19-асоційованої коагулопатії шляхом аналізу результатів коагулограми та рівня Д-димеру, який є ключовим для розуміння патофізіології та прогресування хвороби у дітей. Вивчення гуморального імунітету у дітей залишається актуальним, оскільки важливо враховувати вплив віку та тяжкості хвороби на імунну відповідь та тривалість специфічного імунітету після перенесеного захворювання. В дисертаційній роботі висвітлені кореляційні зв'язки маркерів запалення, коагулограми, протеїнограми та доповнено наукові дані щодо гіперпродукції цитокінів IL-2, IL-6 та IL-10. Також серед цих показників виокремлено прогностичні фактори ризику розвитку тяжкого перебігу COVID-19, розвитку пневмонії спричиненої SARS-CoV-2, а також прогнозування ураження коронарних судин у дітей з МЗС, асоційованим з SARS-CoV-2, що є ключовим для вчасного виявлення та лікування ускладнень.

Підсумовуючи, враховуючи широке розповсюдження COVID-19, а також мутації SARS-CoV-2 які можуть впливати на клінічний перебіг захворювання та призводити до ускладнень, які пов'язані з коагулопатіями, важливо встановлювати систематичний моніторинг показників коагуляції крові та Д-димеру. Наукова робота, метою якої є удосконалення діагностики та прогнозування різних варіантів перебігу COVID-19 та МЗС, асоційованого з SARS-CoV-2 у дітей, є надзвичайно актуальною та відповідає пріоритетним напрямкам наукових досліджень.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана на кафедрі дитячих інфекційних хвороб ЛНМУ імені Данила Галицького і є фрагментом двох комплексних тем: «Клініко-патогенетичні та епідеміологічні особливості гострих інфекційних хвороб у дітей, оптимізація діагностики та лікування» (номер державної реєстрації 0119U002101; роки виконання 2019-2023) і «Особливості клінічного перебігу інфекційних хвороб у дітей, сучасні методи їх діагностики і лікування в різні періоди епідемічного процесу SARS-CoV-2» (0124U000805; дата реєстрації: 24.01.2024).

Новизна наукових положень, висновків, рекомендацій

Наукова новизна дослідження, проведеного у дисертаційній роботі Стасів Марії Володимирівни, полягає у ряді важливих аспектів COVID-19 та МЗС, асоційованого з SARS-CoV-2:

Вперше встановлено клініко-лабораторні особливості SARS-CoV-2 у великій когорті дітей віком від 1 до 18 років у Львівській області. З'ясовано фактори, які визначають ризик розвитку тяжкого перебігу COVID-19 у дітей, загрозу розвитку пневмонії та ризик ураження коронарних судин у дітей з МЗС, асоційованим з SARS-CoV-2.

Автором вперше було виявлено, що в 41,82% дітей з COVID-19 була задіяна в патологічний процес паренхіма легеневої тканини, проте у більшості цих випадків це не супроводжується ознаками респіраторного дистресу.

Дисертанткою вперше в Україні були визначені особливості гуморальної відповіді у дітей до антигенів SARS-CoV-2, таких як IgM, IgA, IgG у гострий період та у динаміці впродовж 6 місяців від початку захворювання.

Також у дослідженні було доповнено дані щодо продукції прозапальних цитокінів IL-6 та IL-10, концентрація яких була підвищена на першому тижні захворювання як при COVID-19, так і при МЗС, асоційованому з SARS-CoV-2.

Що важливо, здобувачкою вперше в Україні були визначені особливості COVID-19-асоційованої коагулопатії аналізуючи результати коагулограми та рівня Д-димеру.

Також встановлено високу частоту розвитку у дітей мультисистемного запального синдрому, пов'язаного з COVID-19, в західному регіоні України.

Практичне значення результатів дослідження

З метою передбачення тяжкого перебігу COVID-19 дисертанткою виокремлено такі фактори, як діарея, лихоманка, кашель, показники сатурації крові, задишку, рівень IgM до SARS-CoV-2, кількість лейкоцитів у периферичній крові та рівень СРП.

Авторкою підкреслено, що переважання частки дітей з тяжким перебігом COVID-19 з високою частотою болю в животі та діареї, слід використати для верифікації тяжкості захворювання у пацієнтів віком від 10 до 18 років.

Слід зазначити, що з метою прогнозування ризику розвитку SARS-CoV-2 асоційованої пневмонії дисертанткою рекомендовано проводити оцінку сукупності дев'яти ознак: вік, температуру тіла, кашель, задишку, рівні IgA та IgM до SARS-CoV-2, кількість лейкоцитів та тромбоцитів, а також рівень СРП.

Вкрай важливим є передбачення ризику ураження серця у дітей з МЗС, асоційованого з SARS-CoV-2. Авторкою виокремлено сім факторів: Д-димер, феритин, прокальцитонін, кількість тромбоцитів, СРП, протромбіновий індекс та альбумін. Дані персоніфіковані комплексні оцінки цих прогнозів здійснюються за допомогою використання відповідної формули.

Авторкою доведена важливість визначення рівня Д-димеру, показників коагулограми та кількості тромбоцитів у дітей з COVID-19 та МЗС, асоційованим з SARS-CoV-2 з метою запобігання розвитку та лікування тромбоемболічних ускладнень.

Результати роботи імплементовані у клінічну практику КНП ЛОР Львівська обласна дитяча клінічна лікарня «ОХМАТДИТ», КНП ЛОР «Львівська обласна інфекційна клінічна лікарня», КНП «Тернопільська міська дитяча комунальна лікарня». Теоретичні концепції і практичні рекомендації впроваджені у навчальний процес на кафедрі дитячих інфекційних хвороб ЛНМУ імені Данила Галицького, кафедрі інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними захворюваннями Тернопільського національного медичного університету І.Я.Горбачевського.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність і новизна

Дисертаційне дослідження Стасів М.В. проведено на належному науково-методичному рівні та відповідає сучасним вимогам, які визначені МОН України.

Виконана дисертація є ретельно спланованою, добре структурованою та системаізованою. Основні напрямки дослідження, які покладені в основу дизайну роботи, ґрунтуються на аналізі сучасної наукової літератури.

Результати дослідження базуються на достатній кількості клінічних спостережень, що підтверджено відповідним статистичним аналізом, методи

дослідження які використані авторкою, а саме загальноклінічні (опитування, огляд, об'єктивне обстеження, загальний аналіз крові), біохімічні (СРП, прокальцитонін, тропонін I, Д-димер, феритин, коагулограма, протеїнограма), серологічні (ІФА визначення специфічних IgM, IgA, IgG-N та IgG-S до SARS-CoV-2, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-10), молекулярно-біологічні (ПНК SARS-CoV-2), інструментальні (пульсоксиметрія, рентгенографія органів грудної клітки, ультразвукове дослідження легень, серця та органів черевної порожнини – УЗД) та аналітично-статистичні методи є сучасними, коректно коректно вибраними та відповідають поставленій меті та завданням роботи. Рисунки та таблиці наведені дисертанткою в достатній мірі ілюструють отримані результати. Статистично обґрунтований обсяг клінічного матеріалу, об'єм та якість проведених досліджень, а також об'єктивність наведених результатів, що підтверджено статистично, визначають високий ступінь достовірності основних наукових положень дисертації, висновків та практичних рекомендацій.

Клінічне дослідження було проведено згідно з вимогами щодо безпеки пацієнтів, збереження морально-етичних норм, прав та гідності людини відповідно до основних положень GCP, Конвенції ради Європи про права людини і біомедицину та Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації щодо етичних принципів проведення наукових медичних досліджень з участю людей. Дисертаційне дослідження було схвалено комісією з питань етики наукових досліджень Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 8 від 23.11.2020, протокол № 2 від 19.02.2024).

Апробація результатів дисертації, повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях

За темою дисертаційної роботи авторкою опубліковано 12 наукових праць, серед яких 9 статей: 5 – входять у наукометричні бази даних і цитуються у Scopus та Web of science (одна стаття індексується Q2, одна – Q3 та одна – Q4); 4 статей – у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України (1 – у моноавторстві); 1 стаття у профільному журналі; 2 тези доповідей були представлені у матеріалах симпозіумів і науково-практичних конференцій.

Матеріал, що наведений у публікаціях узгоджується із результатами дисертації та у повній мірі відображає її зміст. Основні положення дисертаційного дослідження були представлені та обговорені на 13 науково-практичних вітчизняних та конференціях з міжнародною участю (науково-практичній конференції Міжнародні різдвяні читання «Виклики сьогодення: COVID 19 та імунокомпрометовані пацієнти» (Львів, 2020 р., усна доповідь); міжнародному симпозиумі зі зменшення біологічної загрози (Київ, 2021) (усна доповідь та публікація); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інфекційні захворювання у дітей. Сучасні погляд на діагностику, лікування та профілактику» (Київ, 2021 р., усна доповідь); I Міжнародній науковій конференції з міждисциплінарних досліджень (Берлін, Німеччина, 2021); (доповідь та публікація); X з'їзді інфекціоністів України «Інфекційні хвороби: здобутки і проблеми у діагностиці, терапії та профілактиці» (Суми, 2021 р., усна доповідь); 5-му Міжнародному українсько-литовсько-польсько-грузинському педіатричному Конгресі «Здоров'я дитини» (Львів, 2021 р., усна доповідь); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання в жаркий період часу: клініка, діагностика, лікування» (Київ, 2022 р., усна доповідь); IV Congress of the Ukrainian Academy of Pediatric Specialties PRIME Pediatrics 2022 (2022, Ukraine, усна доповідь); симпозиумі всеукраїнської асоціації дитячої імунології «Хвороба Кавасакі в епоху пандемії COVID-19» (Львів, 2022 р., усна доповідь); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Гострі, хронічні та мікст-інфекції під час війни та надзвичайних ситуацій: сучасні клінічні прояви, діагностика, лікування» (Львів, 2022 р., усна доповідь); 6-му міжнародному педіатричному Конгресі «Здоров'я дитини» (Львів, 2022 р., усна доповідь); науково-практичній конференції «Сучасні інфекційні захворювання. Виклики сьогодення» (Київ, 2023 р., усна доповідь); медичному форумі «Постковідні серцево-судинні ускладнення у дітей» (Київ 2024 р., усна доповідь)).

Загальна характеристика дисертаційної роботи

Дисертаційна робота Стасів Марії Володимирівни побудована за традиційною схемою наукових рукописів відповідно до вимог ДАК, викладена

на 200 сторінках і складається з анотації, вступу, 5 розділів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що вміщує 206 найменування (латиницею – 198) та трьох додатків. Робота містить 13 рисунків та 19 таблиць. Список використаних джерел і додатки викладено на 32 сторінках. Структура дисертаційної роботи відповідає діючим вимогам.

Назва дисертації відповідає змісту. Текст дисертації логічний, написаний літературною науковою українською мовою.

У **вступі** до дисертації автор доведена актуальність досліджуваної проблеми, показаний зв'язок роботи з науковими програмами та планами, мета і чітко окреслені завдання, наукова новизна і практичне значення роботи, особистий внесок здобувача, апробація наукових результатів та публікації за матеріалами дисертації, а також обсяг і структуру дисертаційної роботи.

Огляд літератури викладений на 24 сторінках. Включає опис сучасних даних про етіологію SARS-CoV-2 (1.1), епідеміологію (1.2), патогенез COVID-19 та МЗС, асоційований з SARS-CoV-2 у дітей (1.3), клінічні особливості перебігу COVID-19 у дітей (1.4), клінічні особливості МЗС, асоційованого з SARS-CoV-2 у дітей (1.5), лабораторні методи діагностики COVID-19 (1.6), сучасні методи лікування COVID-19 та ускладнень, асоційованого з SARS-CoV-2 у дітей (1.7), та профілактика COVID-19 у дітей (1.8).

У 2 розділі «**Матеріали та методи досліджень**», викладеному на 15 сторінках, описані загальна характеристика пацієнтів та об'єм виконаних досліджень (2.1), методи лабораторної діагностики COVID-19 та МЗС, асоційованого з SARS-CoV-2 (2.2), інструментальні методи дослідження у пацієнтів з COVID-19 та МЗС, асоційованим з SARS-CoV-2 (2.3) та статистичні методи дослідження (2.4).

Розділ 3 «**Клінічна характеристика, біохімічні та імунологічні особливості SARS-CoV-2 у дітей**» викладений на 41 сторінці і складається з дев'яти підрозділів: клінічні особливості COVID-19 у дітей з урахуванням віку та тяжкості перебігу хвороби (3.1.); динаміка загального аналізу крові у пацієнтів досліджуваної групи (3.2.); маркери запалення та їх динаміка у пацієнтів з COVID-19 залежно від тяжкості хвороби, віку та статі (3.3.); визначення Д-

димеру та феритину у пацієнтів з SARS-CoV-2 інфекцією (3.4.); визначення IgM, IgA, IgG до SARS-CoV-2 у дітей з COVID-19: роль тяжкості хвороби та віку(3.5.); кореляційні взаємозв'язки загально-клінічних, біохімічних, імунологічних показників у дослідженнях крові (3.6.); прогноз тяжкого перебігу SARS-CoV-2 у дітей: логістична регресійна модель (3.7.); рентгенологічна діагностика легень (3.8.); модель логістичної регресії для прогнозування розвитку пневмонії (3.9.).

Розділ 4 «**Клініко-лабораторні особливості МЗС, асоційованого з SARS-CoV-2**» викладений на 28 сторінках і складається з восьми підрозділів:

синдрому МЗС, асоційованого з SARS-CoV-2 у дітей (4.1); динаміка загального аналізу крові у пацієнтів з МЗС, асоційованим з SARS-CoV-2 у дітей (4.2); характеристика маркерів запалення у пацієнтів з МЗС залежно від віку та статі (4.3); показники протеїнограми у пацієнтів з МЗС з набряково-асцитичним синдромом (4.4); результати досліджень показників Д-димеру та феритину у пацієнтів з МЗС асоційованим з SARS-CoV-2 інфекцією (4.5); діагностика IgA, IgM, IgG до SARS-CoV-2 у сироватці крові дітей з МЗС (4.6); інструментальні методи діагностики серця та легень (4.7); модель логістичної регресії для прогнозування ураження коронарних судин (4.8).

Розділ 5 «**Аналіз та узагальнення результатів дослідження**» викладений на 22 сторінках, на підрозділи не структурований, пояснює виявлені факти і положення, порівнює власні результати з даними літератури, підводить підсумок дослідженню. Робота завершується 6 висновками та 5 практичними рекомендаціями, які відображають результати досліджень, логічні і чіткі, відповідають меті та поставленим завданням дисертаційної роботи.

Перевірка на наявність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності. Первинна експертиза на наявність плагіату була проведена із використанням відповідного програмного забезпечення і підтвердила оригінальність тексту, середня частка авторського тексту в дисертаційній роботі становить 96,14%. Порушень принципів академічної доброчесності не виявлено. Текст наданих матеріалів дисертації є оригінальним.

Відповідність дисертації спеціальності та профілю спецради.

Дисертація відповідає паспорту спеціальності «Медицина» і профілю одноразової спеціалізованої вченої ради.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувачки

За якістю та стилем викладення дисертаційного матеріалу робота повністю

відповідає сучасним вимогам до дисертаційних робіт. Дослідження проведені з використанням сучасних методик, що дозволило авторці отримати достовірні результати, зробити обґрунтовані висновки та практичні рекомендації. Дисертація насичена професійною лексикою. Зауважень по суті роботи, методиці виконання, обробці та інтерпретації результатів немає. У роботі виявлені орфографічні, стилістичні та пунктуаційні помилки та поодинокі дефекти форматування. Наведені зауваження не стосуються суті та методології роботи та не зменшують її наукового і практичного значення.

У плані наукової дискусії хотілось би отримати відповіді на наступні питання

1. Який показник використовується для визначення COVID-індукованої коагулопатії? І який рівень є прогностично несприятливим?
2. Як можна пояснити COVID-індуковану коагулопатію і як ми бачимо її прояв у пацієнтів?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

За актуальністю, методичним рівнем виконання, новизною та практичним значенням ториманих результатів, обґрунтованістю наукових положень і висновків, їхньою достовірністю та повнотою викладу в публікаціях дисертаційна робота Стасів Марії Володимирівни «COVID-19 та мультисистемний запальний синдром, асоційований з SARS-CoV-2 у дітей: клініко-імунологічні особливості їх перебігу», подана на здобуття ступеня доктора філософії, є завершеною науковою працею, що виконана дисертантом особисто, має значну науково новизну, теоретичне та практичне значення.

Дисертантці вдалося досягнути мети дослідження, виконати всі поставлені завдання та зробити відповідні висновки. Загальна оцінка дисертації – позитивна.

У своїй дисертаційній роботі Стасів М.В. описала вирішення актуального завдання, яке полягає в удосконаленні діагностики та прогнозування різних варіантів перебігу COVID-19 та МЗС, асоційованого з SARS-CoV-2 у дітей.

Основні наукові результати дисертаційного дослідження висвітлені в достатній кількості наукових публікацій, які повністю розкривають зміст дисертації.

Дисертаційна робота Стасів Марії Володимирівни «COVID-19 та мультисистемний запальний синдром, асоційований з SARS-CoV-2 у дітей: клініко-імунологічні особливості їх перебігу» за актуальністю обраної теми, методичним рівнем виконання, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням отриманих результатів повністю відповідає вимогам п. 6 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти» затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2020р. № 44, актуальним вимогам до оформлення дисертації, затвердженим наказом № 40 Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017р. (редакції від 12.07.2019 р.).

Дисертантка Стасів М.В. має необхідний рівень наукової кваліфікації і заслуговує присудження до ступеня доктора філософії (PhD) в галузі знань знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія».

Рецензент, доктор медичних наук, професор,
професор кафедри педіатрії і неонатології ФПДО
Львівського національного медичного університету
імені Данила Галицького МОЗ України



Леонід ДУБЕЙ
Підпис
Засвідчую
Провідний фахівець
відділу кадрів