

## РЕЦЕНЗІЯ

доктора медичних наук, професора,  
завідувача кафедри дитячих інфекційних хвороб Львівського національного  
медичного університету імені Данила Галицького **Надраги Олександра  
Богдановича** на дисертаційну роботу здобувача **Стасів Марії Володимирівни**  
«COVID-19 та мультисистемний запальний синдром, асоційований з SARS-CoV-2  
у дітей: клініко-імунологічні особливості їх перебігу»,  
подану до захисту до спеціалізованої вченої ради ДФ 35.600.103, яка  
затверджена Вчено радою 27.03.2024 (протокол № ВР-3) 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.** Тема дисертації є надзвичайно актуальною, оскільки коронавірусна інфекція, спричинена SARS-CoV-2, є новим захворюванням, що викликало пандемію. Наприкінці 2019 року новий коронавірус SARS-CoV-2 був ідентифікований, як збудник, який спричинив випадки пневмонії в Ухані. На ранніх стадіях пандемії COVID-19 частка підтверджених випадків серед дітей була відносно невеликою, і вважалося, що діти рідко хворіють на SARS-CoV-2. Однак подальші дослідження показали, показали, що діти та підлітки сприйнятливі до інфекції SARS-CoV-2, проте значний відсоток дітей мають безсимптомний, або мало симптомний перебіг, тому реальна частота випадків захворювання серед дітей до кінця не з'ясована. Незважаючи на закінчення пандемії, COVID-19 надалі продовжує залишатися серйозною медичною проблемою. Випадки інфекції та її наслідки фіксуються як у світі, так і в Україні. Дані свідчать 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).

У дітей спектр клінічних проявів COVID-19 різноманітний, починаючи від відсутності симптомів до важкого критичного перебігу захворювання. Серед

досліджених дітей, заражених SARS-CoV-2, відзначаються такі рівні важкості захворювання: безсимптомний, легкий, середньо-тяжкий, тяжкий та критично-тяжкий, що за узагальненими літературними даними становлять відповідно 29,5%, 56,4%, 12,9%, 1,2% і 0%.

Важливо відзначити, що протягом різних епідемічних періодів від 3,5% до 7% дітей потребували госпіталізації, а у відділення інтенсивної терапії — 0,8%. Смертність серед цієї групи становила близько 0,1%. Серед дітей і підлітків найбільший відсоток госпіталізацій (4,6%) спостерігався у пацієнтів віком до чотирьох років.

SARS-CoV-2 може викликати грізні ускладнення, такі як пневмонію, гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) та розвиток мультисистемного запального синдрому (МЗС), незалежно від тяжкості хвороби. Згідно з літературними даними, більшість дітей, у яких розвивається МЗС, у переважній більшості раніше були здоровими.

За період до березня 2024 року світова статистика підтверджує 703 872 937 випадків зараження COVID-19 та 7 003 575 смертей. Україна за цей період зафіксувала 5 557 995 випадків зараження SARS-CoV-2, з яких 112 418 закінчилися летально. Зареєстровані випадки COVID-19 у дітей становлять 1,5 мільйона.

Актуальність дослідження полягає у вивченні клінічних ознак COVID-19 та МЗС, асоційованому з SARS-CoV-2, у госпіталізованих дітей, з урахуванням їх віку та тяжкості захворювання. Дисертант провів аналіз результатів низки гематологічних, біохімічних показників, маркерів запалення, гуморального імунітету, з урахуванням віку та тяжкості хвороби, для оцінки імунної відповіді та тривалості специфічного імунітету. У дисертаційній роботі висвітлені взаємозв'язки маркерів запалення, коагулограми та доповнено наукові дані щодо рівнів запальних і прозапальних цитокінів. Також встановлено прогностичні фактори ризику тяжкого перебігу COVID-19, розвитку пневмонії, ураження коронарних судин у дітей з МЗС, пов'язаним з SARS-Cov-2, для своєчасного виявлення та лікування ускладнень.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота Стасів М.В. 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.** У дослідженні вперше, у Львівській області, проаналізовано клініко-лабораторні особливості SARS-CoV-2 у великій когорті дітей віком від 1 до 18 років. Вперше в Україні були виявлені особливості гуморальної відповіді у дітей за рівнем специфічних імуноглобулінів до антигенів SARS-CoV-2 - IgM, IgA, IgG, які визначались у динаміці, протягом 6 місяців після початку захворювання. Важливо зазначити, що у цьому дослідженні вперше в Україні були виявлені особливості COVID-19-асоційованої коагулопатії, за результатами аналізу змін коагулограми та рівнів Д-димеру. Було встановлено високу частоту розвитку у дітей мультисистемного запального синдрому, пов'язаного з COVID-19, у західному регіоні України. Дослідницею було визначено, що комбінація семи факторів визначає ризик ураження коронарних судин у дітей з МЗС, асоційованим з SARS-CoV-2.

**Практичне значення результатів дослідження.** Результати досліджень мають важливе практичне значення, адже з метою передбачення тяжкого перебігу COVID-19 дисертанткою було 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.

Для прогнозування ризику розвитку SARS-CoV-2-асоційованої пневмонії дисертанткою рекомендується оцінювати дев'ять ознак: вік, температуру тіла, кашель, задишку, рівні IgA та IgM до SARS-CoV-2, кількість лейкоцитів та тромбоцитів, а також рівень СРП. Надзвичайно важливим є прогнозування ризику ураження коронарних судин у дітей з МЗС, пов'язаного з SARS-CoV-2.

Було виявлено сім факторів: Д-димер, феритин, прокальцитонін, кількість тромбоцитів, СРП, протромбіновий індекс та рівень альбуміну.

Результати роботи впроваджені до практики роботи: КНП ЛОР Львівська обласна дитяча клінічна лікарня «ОХМАТДИТ»; КНП ЛОР «Львівська обласна інфекційна клінічна лікарня»; КНП «Тернопільська міська дитяча комунальна лікарня». Теоретичні 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.

**Наукова обґрунтованість і достовірність положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації** не викликає сумнівів, оскільки вони підтверджуються великим обсягом клінічного матеріалу, що включає обстеження 143 пацієнтів, а також застосуванням сучасних та інформативних методів дослідження та адекватною статистичною обробкою матеріалу.

Сформульовані ціль та завдання відповідають тематиці роботи. Висновки та рекомендації відповідають поставленим завданням, відображають результати власних досліджень, що мають новизну та теоретичну та практичну важливість.

Отже, завдяки сучасному методологічному підходу, інформативності обраного методу дослідження та відповідному статистичному аналізу можна вважати, що результати дослідження, наукові висновки та рекомендації є достовірними і належно обґрунтованими.

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).

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

**Оцінка структури й змісту дисертації.** Дисертація є рукописом, написаним відповідно до сучасних вимог, які затверджених наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 р., 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.

Розділи та висновки повністю відповідають меті та завданням дослідження, є обґрунтованими та логічно випливають із отриманих результатів.

*Анотація* містить стислий виклад основних положень дисертаційної роботи. Оформлена згідно з вимогами.

У *вступі* до дисертації дисертанткою висвітлена актуальність досліджуваної проблеми, описано зв'язок роботи з науковими програмами та планами, мету і завдання, відзначено наукову новизну і практичне значення роботи, особистий внесок здобувача, наведено інформацію про апробацію наукових результатів та публікації на основі матеріалів дисертації.

*Перший розділ* присвячений огляду світової літератури і представлений на 22-х сторінках тексту. Авторка послідовно та аргументовано навела сучасні дані наукових досліджень з вивчення щодо епідеміологічних аспекти захворюваності на COVID-19 у дітей, патогенетичних механізмів розвитку, клінічних особливостей перебігу COVID-19 та мультисистемного запального синдрому, асоційованого з SARS-CoV-2 у дітей, сучасні критерії діагностики. Огляд написаний доступно, логічно, грамотно літературною мовою.

У *другому розділі* описано матеріали та методи дослідження. Дисертантка надала загальну характеристику обстежених хворих, представила об'єм клінічних досліджень. Описано використані методи молекулярно-біологічних досліджень, імуноферментного аналізу для визначення концентрації IgM, IgA, IgG до SARS-CoV-2 концентрації IL-2, IL-

б, ІL-10 у сироватці крові, біохімічні, інструментальні методи дослідження, методи статистичного аналізу результатів. Графічно представлено розподіл дітей, які перебували під спостереження на групи і підгрупи, критерії включення та виключення дітей у групи спостереження, у хронологічному порядку подано дизайн дослідження.

*Розділи 3 і 4* роботи містять результати власних досліджень. Усі розділи закінчуються логічними підсумовуючими висновками та списком власних публікацій, де висвітлено результати розділів. Розділи добре ілюстровані графіками й таблицями.

*Розділ 3* «Клініко-біохімічні та імунологічні особливості COVID-19 у дітей» викладений на 41 сторінці і складається з дев'яти підрозділів та висновків і представляє клінічні особливості COVID-19 у дітей з урахуванням тяжкості перебігу хвороби та віку, динаміка показників загального аналізу крові, маркерів запалення, кінетики сироваткових імуноглобулінів, аналіз результатів інструментальних досліджень і регресійні моделі прогнозу тяжкого перебігу та ризику розвитку пневмонії у дітей з COVID-19.

*Розділ 4* представляє результати комплексного обстеження 33 хворих з МЗС асоційованим з SARS-CoV-2. У цьому розділі, окрім комплексного аналізу результатів клінічних, лабораторних, інструментальних досліджень, аналізу лікування, яке проводилося пацієнтам, наведена розроблена дисертанткою персоналізована ризик-орієнтована модель прогнозування ураження коронарних судин.

*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 власних досліджень, відповідають меті та поставленим завданням дисертаційної роботи, є чіткими, мають наукову новизну, теоретичне й практичне значення.

**Повнота оприлюднення та публікації результатів дисертації.**

За темою дисертаційної роботи 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 статті – 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. Основні положення дисертаційного дослідження були представлені та обговорені на 13 науково-практичних вітчизняних та конференціях з міжнародною участю.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертанткою визначено актуальність дослідження, виконано пошук та аналіз джерел літератури, формовано групи відповідно до мети і завдань наукового дослідження. Обстежено та проліковано 143 пацієнти віком від 1 до 18 років (110 дітей з COVID-19 та 33 – з МЗС, асоційованим з SARS-CoV-2). Проведено статистичне опрацювання отриманих даних, аналіз та узагальнення результатів, а також написано всі розділи дисертації, підготовлено до друку наукові публікації. Спільно з науковим керівником сформульовано мету, завдання роботи, висновки і практичні рекомендації.

Основні наукові результати висвітлено в дисертаційній роботі, фахових публікаціях та доповідях на наукових конференціях.

**Перевірка на наявність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності.**

При аналізі дисертаційної роботи Стасів М.В. ознак академічної недоброчесності, плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації не виявлено. Всі цитовані фрази мають відповідні посилання на першоджерела. Наявні збіги відповідають власним публікаціям, загальноживаним фразам і термінами.

**Відповідність дисертації спеціальності та профілю спецради.**

Дисертація відповідає паспорту спеціальності «Педіатрія» і профілю разової спеціалізованої вченої ради.

## **Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувачки**

Дисертація оформлена згідно з вимогами. Принципових зауважень по суті роботи, методиці виконання, обробці та інтерпретації результатів немає. Дисертація інформативно проілюстрована, не обтяжена цифровим матеріалом, відображено динаміку змін показників, які досліджували.

У роботі виявлені поодинокі орфографічні, стилістичні та пунктуаційні помилки та дефекти форматування, не усі таблиці та рисунки розташовані безпосередньо після першого посилання на них.

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 причина тромбоцитопенії у пацієнтів з МЗС, асоційованим з SARS-CoV-2?
2. Яким чином було обрано саме таку кількість чинників ризику розвитку тяжкого COVID-19?

## **Висновок про відповідність дисертації вимогам, які висуваються до наукового ступеня доктора філософії.**

Дисертаційна робота Стасів Марії Володимирівни «COVID-19 та мультисистемний запальний синдром, асоційований з SARS-CoV-2 у дітей: клініко-імунологічні особливості їх перебігу», виконана під керівництвом к.м.н., доцента Литвин Г.О., є завершеним, цілісним і самостійним науковим дослідженням, що має наукову новизну, теоретичне та практичне значення і вирішує актуальне завдання сучасної медицини.

Дисертаційна робота повністю відповідає спеціальності 228 – Педіатрія та профілю спеціалізованої Вченої ради Д 35.600.103.

Дисертаційна робота Стасів Марія «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 ДАК України до



дисертацій, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора філософії (PhD) за спеціальністю 228 – «Педіатрія» в галузі знань 22 «Охорона здоров'я».

**Рецензент:**

доктор медичних наук, професор,  
завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб  
Львівського національного медичного університету  
МОЗ України

**Олександр НАДРАГА**

