

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

професора, доктора медичних наук, професора кафедри педіатрії, дитячих інфекційних хвороб, імунології та алергології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика Волохи Алли Петрівни 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 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

Нова коронавірусна інфекція COVID-19 залишається актуальною медико-соціальною проблемою. Хвороба, спричинена респіраторним вірусом SARS-CoV-2, Всесвітньою організацією охорони здоров'я 11 березня 2020 року була оголошена світовою пандемією. З тих пір досягнуті значні успіхи у вивченні збудника, епідеміології COVID-19, проявів хвороби, її лікування та профілактики. У дітей перебіг хвороби легший у порівнянні з дорослими, проте можуть розвиватися і тяжкі форми COVID-19, особливо у пацієнтів з супутніми захворюваннями, такими як ожиріння, цукровий діабет, хронічні захворювання легень, та інші. Також, незалежно від тяжкості захворювання, науковці та медичні працівники зіштовхнулися з рідкісним, але загрозливим для життя ускладненням після перенесеного COVID-19 у дітей - мультисистемним запальним синдромом (МЗС). Визначення випадків МЗС, асоційованого з SARS-CoV-2 у дітей, продовжують еволюціонувати. Попри широке вивчення МЗС у дітей, актуальним питанням залишається вдосконалення методів діагностики та менеджменту пацієнтів.

COVID-19 залишається значущою медичною проблемою, незважаючи на закінчення пандемії. Дані підтверджують продовження поширеності

захворювання серед дітей, а також підкреслюють важливість підвищеної уваги щодо COVID-19 у дітей з супутніми захворюваннями. Доцільним є дослідження факторів ризику та прогностичних маркерів у визначенні тяжкості перебігу COVID-19 у дітей, прогнозуванні виникнення ускладнень SARS-CoV-2 інфекції.

Актуальність проведеного дослідження полягає у важливості вивчення клінічних проявів COVID-19 та МЗС, асоційованого з SARS-CoV-2, серед госпіталізованих дітей з урахуванням їх віку та тяжкості перебігу захворювання. Серед лабораторних показників особлива увага приділяється вивченню динаміки маркерів запалення та COVID-19-асоційованої коагулопатії, оцінка тяжкості якої має вирішальне значення для розуміння патофізіології та прогресування хвороби у дітей.

Дослідження особливостей імунної відповіді при SARS-CoV-2 інфекції у дітей, тривалості специфічного імунного захисту, взаємозв'язку імунної відповіді з тяжкістю перебігу захворювання та розвитком ускладнень також надзвичайно важливі для вдосконалення стратегії лікування і профілактики COVID-19.

Вище наведені фактори обумовили мету дисертаційного дослідження – удосконалення діагностики та прогнозування різних варіантів перебігу COVID-19 та МЗС, асоційованого з SARS-CoV-2 у дітей.

Таким чином дисертаційна робота Стасів М.В. на здобуття наукового ступеня доктора філософії є актуальною науковою працею та має теоретичне і практичне значення.

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).

Наукова новизна дослідження та одержаних результатів

Наукова новизна дослідження полягає в тому, що вперше встановлено клініко-лабораторні особливості SARS-CoV-2 інфекції у великій когорті дітей віком від 1 до 18 років у Львівській області. Дисертантом виокремлено предиктори ризику тяжкого перебігу COVID-19 у дітей і розвитку пневмонії, а також визначена сукупність показників, поєднання яких є ключовим у прогнозуванні ризику ураження коронарних судин у дітей з МЗС, асоційованим з SARS-CoV-2.

Вперше в Україні досліджено особливості гуморальної відповіді у дітей на антигени SARS-CoV-2, а саме продукцію специфічних IgM, IgA, IgG, у ранній період хвороби та впродовж шести місяців з моменту інфікування. Дослідження продемонструвало, що діти із важким перебігом COVID-19 мали підвищені рівні IgM до SARS-CoV-2 протягом перших 30 днів від початку захворювання, а найвищі значення антитіл IgG до спайкового протеїну спостерігались впродовж перших трьох місяців інфекції з поступовим зменшенням до шести місяців.

У рамках дослідження також було розширено інформацію щодо продукції прозапальних цитокінів IL-6 та IL-10 у дітей з тяжкими формами COVID-19 та МЗС, асоційованим з SARS-CoV-2.

Вперше в Україні були вивчені особливості COVID-19-асоційованої коагулопатії у дітей шляхом аналізу результатів коагулограми та рівня D-димеру, оцінена роль цих показників в патогенезі тяжких і ускладнених форм інфекції.

Практичне значення результатів дослідження.

На основі отриманих результатів дослідження дисертантом були розроблені практичні рекомендації по прогнозуванню тяжкого перебігу COVID-19 та розвитку пневмонії, асоційованої з SARS-CoV-2, які можуть бути корисними у практиці охорони здоров'я при веденні COVID-19 у дітей.

Запропоновані формули оцінки прогностично-діагностичних факторів тяжкого та ускладненого перебігу COVID-19 допоможуть покращити ранню діагностику та лікувальну тактику тяжких форм SARS-CoV-2 інфекції у дітей.

Для оцінки тяжкості COVID-19 у підлітковому віці рекомендовано враховувати наявність гастроінтестинальних симптомів (біль в животі, діарея) як клінічних предикторів тяжкого перебігу COVID-19.

Автором представлена індивідуалізована комплексна оцінка прогностичних факторів ризику ураження коронарних судин у дітей з МЗС, асоційованим з SARS-CoV-2. Дисертант також рекомендує звернути увагу на визначення D-димеру, параметрів коагулограми та кількості тромбоцитів у дітей з COVID-19 та МЗС, асоційованим з SARS-CoV-2 з метою запобігання розвитку та лікування тромботичних ускладнень.

Результати роботи впроваджено 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

Висновки, наукові положення та рекомендації, які викладені у дисертаційній роботі Стасів Марії Володимирівни, відзначаються добре структурованим підходом, чіткою обґрунтованістю та високою статистичною достовірністю. Всі етапи дослідження були проведені на високому науковому рівні. Використані сучасні та інформативні методи дослідження та аналізу даних дозволили досягти повного виконання поставленої мети та вирішити поставлені завдання. Всі дослідження виконано в лабораторіях, які мають відповідні сертифікати якості.

Дисертаційна робота ґрунтується на достатній кількості клінічних спостережень: до дослідження було залучено 143 дитини, серед яких 110 пацієнтів з COVID-19 та 33 дитини з МЗС, асоційованим з SARS-CoV-2.

Сформульовані дисертантом наукові положення, висновки та практичні рекомендації є обґрунтованими.

Дисертаційна робота була проведена з дотриманням основних принципів безпеки пацієнтів та збереженням морально-етичних стандартів, 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).

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 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 дисертації обговорювались дисертанткою на вітчизняних та міжнародних науково-практичних конференціях: Міжнародні різдвяні читання «Виклики сьогодення: COVID 19 та імунокомпрометовані пацієнти» (Львів, 2020 р., усна доповідь); міжнародному симпозіумі 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); симпозіумі 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).

Оцінка змісту, оформлення та обсягу дисертації.

Дисертація оформлена у відповідності до вимог МОН України (Наказ № 759 МОН України від 31.05.2019 року), викладена державною мовою на 200 сторінках комп'ютерного тексту, з них 167 основного тексту. Робота складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи», 2 розділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів, висновків і практичних рекомендацій, списку літератури та додатків. Перелік використаних джерел містить 206 найменувань. Дисертаційна робота ілюстрована 13 рисунками та 19 таблицями.

Анотація дисертації представлена українською та англійською мовами, стисло і чітко відображає основні положення наукової праці, їх наукову та практичну цінність.

Вступ написаний авторкою чітко та ліконічно. У ньому аргументовано актуальність теми дисертаційного дослідження, висвітлено наукову новизну

роботи, її практичне та теоретичне значення, особистий внесок дисертантки. Мета і завдання дослідження відповідають назві роботи та є актуальними щодо висвітлення вказаної теми. У вступі також зазначено перелік вітчизняних та міжнародних конференцій, де проводилась апробація результатів дослідження та наведено кількість наукових публікацій здобувача. Цей розділ написано у відповідності до діючих вимог.

У 1 розділі «Огляд літератури» наведено аналіз актуальних літературних джерел, що відображають сучасний стан проблеми. Розділ 1 складається з 7 підрозділів, які розкривають сучасні дані про SARS-CoV-2 інфекцію у дітей, її епідеміологію, патогенетичні механізми, клінічний перебіг, лабораторні методи діагностики, підходи до лікування та профілактики COVID-19. Дисертанткою проаналізовані останні міжнародні літературні дані відносно поширеності SARS-CoV-2 інфекції у дітей, особливостей клінічного перебігу та критеріїв тяжкості COVID-19, детально вивчені критерії діагностики COVID-19 та МЗС, асоційованого з SARS-CoV-2 у дітей, а також сучасні підходи до лікування та профілактики COVID-19 та МЗС, асоційованого з SARS-CoV-2 у дітей. Огляд літератури обґрунтовано визначає актуальність та доцільність обраного напрямку досліджень та демонструє високий рівень обізнаності авторки щодо актуального стану проблеми.

Розділ 2 «Матеріали та методи досліджень» містить 4 підрозділи, в яких відображено детальний опис та доцільність застосованих дисертанткою матеріалів та методів дослідження. У першому підрозділі описана загальна характеристика дослідження, графічно ілюстровано групи обстежуваних пацієнтів, критерії включення та виключення з дослідження. У другому підрозділі зазначено ретельний опис використаних методів лабораторної діагностики COVID-19 та МЗС, асоційованого з SARS-CoV-2, а саме молекулярно-біологічні методи дослідження, імуноферментний аналіз для визначення концентрації IgM, IgA, IgG до SARS-CoV-2 у сироватці крові, імуноферментний аналіз для визначення концентрації IL-2, IL-6, IL-10 у сироватці крові, представлений дизайн та етапи дослідження, описано виконані біохімічні методи дослідження крові пацієнтів. У третьому підрозділі описано

інструментальні методи дослідження. У четвертому розділі дисертанткою детально окреслені методи статистичного аналізу результатів.

Розділ 3 «Клінічно-біохімічні та імунологічні особливості COVID-19 у дітей» складається з дев'яти підрозділів, в яких описано клінічні симптоми COVID-19 у дітей з урахуванням віку та тяжкості перебігу хвороби, динаміку лабораторних показників та дані інструментального обстеження у пацієнтів досліджуваної групи. При аналізі особливостей клінічного перебігу дисертанткою відзначено, що висока частота болю у животі та діареї спостерігається у більшості дітей з тяжким перебігом COVID-19 у віці від 10 до 18 років, тому ці симптоми можуть бути використані для оцінки тяжкості захворювання у цієї групи пацієнтів.

Авторкою проведений аналіз показників загального аналізу крові, маркерів запалення (в тому числі прокальцитоніну, ІЛ-6), рівня D-димеру у пацієнтів з COVID-19 залежно від тяжкості хвороби з урахуванням віку пацієнтів, досліджена кінетика специфічних ІgM, ІgA, ІgG до антигенів SARS-CoV-2 у дітей з COVID-19 в залежності від тяжкості хвороби та віку, вивчені кореляційні взаємозв'язки загально-клінічних, біохімічних, імунологічних показників крові. Дисертантка окреслила важливу роль рентгенологічної діагностики пневмонії, яка була виявлена у 41,2% дітей з COVID-19.

Побудована дисертанткою модель логістичної регресії виявила найбільш значущі фактори, що спільно визначають ризик тяжкого перебігу COVID-19 у дітей (лихоманка, кашель, задишка, діарея, а також підвищена кількість лейкоцитів у крові, підвищення рівнів С-реактивного протеїну (СРП) та рівня специфічних ІgM до SARS-CoV-2, показники SpO₂) та сукупність факторів, які визначають загрозу розвитку пневмонії (вік, температура тіла, кашель, задишка, рівень ІgA та ІgM до SARS-CoV-2, кількість лейкоцитів та тромбоцитів, рівень СРП).

Розділ 4 «Клініко-лабораторні особливості мультисистемного запального синдрому, асоційованого з SARS-CoV-2» викладений у 8-ми підрозділах і присвячений дослідженню клінічних та лабораторних критеріїв діагностики МЗС, асоційованого з SARS-CoV-2 у дітей. Дисертанткою ретельно

проаналізовані клінічні синдроми МЗС, асоційованого з SARS-CoV-2 у дітей, динаміка показників загального аналізу крові, протеїнограми, D-димеру та маркерів запалення у пацієнтів з МЗС залежно від віку. При дослідженні кінетики специфічних антитіл класів IgM, IgA, IgG до SARS-CoV-2 у сироватці крові дітей з МЗС у переважній більшості з них виявлено високий рівень антитіл класу IgG до спайкового протеїну, що свідчить про підвищену імунну реакцію, яка асоціюється з «цитокіновою бурєю» і гіперзапальним синдромом.

Авторка продемонструвала високу інформативність інструментальних методів дослідження серця та легень, що дозволило вчасно виявити пневмонії різної локалізації у дітей з МЗС, асоційованим з SARS-CoV-2, ураження серця (зниження фракції викиду, гідроперикард, розширення коронарних судин).

Завдяки побудованій моделі логістичної регресії дисертанткою виокремлені фактори ризику ураження коронарних судин у дітей з МЗС, асоційованим з SARS-CoV-2, а саме: рівні D-димеру, феритину, прокальцитоніну, СРП, альбуміну та кількість тромбоцитів і протромбіновий індекс.

Розділ 5 «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» підсумовує основні результати власного дослідження та містить детальне порівняння результатів дослідження із даними літературних джерел. З аналізу результатів випливають чіткі й зрозумілі висновки.

Висновки та практичні рекомендації є чіткими, відповідають поставленій меті та завданням, мають як теоретичне, так і практичне значення для покращення медичної допомоги та охорони здоров'я дітей.

Зауваження та побажання до дисертаційної роботи

Дисертаційна робота оформлена відповідно до встановлених вимог. Я не маю зауважень щодо змісту, методики виконання, обробки та інтерпретації результатів дослідження. У роботі виявлені лише орфографічні, стилістичні та пунктуаційні неточності, а також окремі дрібні помилки у форматванні. Зазначені зауваження не стосуються суті та методології дослідження і не впливають на його наукове та практичне значення.

У контексті наукової дискусії цікаво було б отримати відповіді дисертантки на наступні запитання:

1. За результатами дослідження у 41,82% дітей з COVID-19 виявлена пневмонія. Як Ви вважаєте, яка природа пневмонії у досліджуваних дітей цієї групи?
2. Чи спостерігали Ви ураження інших органів і систем у дітей з COVID-19, окрім ураження легень?
3. Результати Вашого дослідження виявили ураження коронарних судин серця у 60% дітей з МЗС, асоційованим з SARS-CoV-2. Чи є у Вас дані щодо віддалених наслідків ураження судин серця у цих дітей?

ВИСНОВОК

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 дисертанткою особисто, має значну наукову новизну, теоретичне та практичне значення.

У своїй дисертаційній роботі здобувачка описала вирішення актуального завдання сучасної педіатричної науки, яке полягає в удосконаленні діагностики та прогнозуванні різних варіантів перебігу COVID-19 та МЗС, асоційованого з SARS-CoV-2 у дітей.

Результати дисертаційного дослідження представлені в достатній кількості наукових публікацій, що 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 в галузі знань знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія».

Офіційний опонент

**Професор кафедри педіатрії,
дитячих інфекційних хвороб,
імунології та алергології
Національного університету
охорони здоров'я України
імені П.Л. Шупика
доктор медичних наук, професор**

Алла ВОЛОХА

Підпис професора кафедри педіатрії, дитячих інфекційних хвороб,
імунології та алергології Національного університету
охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика,
д.мед.н, професора Алли ВОЛОХИ за підписом

