ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора **Валецького Юрія Миколайовича** на дисертаційну роботу **Ющук Ганни Львівни** на тему ***«Особливості лабораторного статусу хворих на COVID-19 залежно від віку та супутньої патології»***, поданої до офіційного захисту в разову спеціалізовану вчену раду при Волинському національному університеті імені Лесі Українки на здобуття ***наукового ступеня доктора філософії*** *із галузі знань 09 Біологія за спеціальністю 091 Біологія*

Актуальність теми дослідження

Актуальність обраної теми дослідження обумовлена тим, що пандемія COVID-19 становить велику загрозу для глобальної системи охорони здоров'я в цілому світі. Станом на вересень 2023 року в усьому світі було зареєстровано понад 770 мільйонів підтверджених випадків COVID-19, що призвело до понад 7 мільйонів летальних випадків. Згідно описів клінічних спостережень переважна частина пацієнтів мають виражені симптоми. Хворі на COVID-19 класифікуються залежно від перебігу захворювання та симптоматики на легкі, середньої тяжкості, важкі та критичні. Основними критеріями класифікації пацієнтів є ураження легень і тяжкість пневмонії.Тому, саме розвиток пневмонії при COVID-19 і є поширеною причиною госпіталізації та високого відсотка смертності. Використання комп'ютерної томографії (КТ) відіграє ключову роль у визначенні наявності та важкості пневмонії у пацієнтів з COVID-19. На жаль, КТ може бути доступна не у всіх відділеннях невідкладної допомоги. Крім того, в приміщеннях КТ знаходяться зони високого ризику нозокоміальної передачі COVID-19. Таким чином, беручи до уваги усе вищенаведене, існує потреба у швидких, дешевих і широкодоступних гематологічних біомаркерах для спрощення процесу діагностики та своєчасного лікування пацієнтів із COVID-19.

Враховуючи вищезазначене, можна вважати, що дисертаційне

дослідження Ющук Ганни Львівни, яке стосується дослідження особливостей лабораторного статусу хворих на COVID-19 різного віку, статі та із присутніми супутніми патологіями, а також у розробці прогностичної моделі для прогнозування перебігу захворювання на COVID-19 у пацієнтів є надзвичайно актуальним і своєчасним.

Зв'язок теми дисертації з державними та галузевими науковими програмами

Дисертація Ющук Ганни Львівни виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Волинського національного університету імені Лесі Українки та є частиною наукового дослідження в рамках науково-дослідної тематики кафедри анатомії людини ВНУ імені Лесі Українки «Скринінгове обстеження населення з метою ранньої діагностики» (№ державної реєстрації 0124U001951).

Обґрунтованість наукових положень та висновків, сформульованих у дисертації

Позитивними ознаками дисертаційної роботи Ющук Ганни Львівни є відповідність теми та змісту рукопису дисертації тим напрямкам виконаних досліджень, які відповідають паспорту спеціальності, обґрунтованість актуальності дослідження, новизна одержаних науково обґрунтованих результатів у галузі знань – Біологія; рівень визначальної участі аспіранта в отриманні наукових положень, висновків і в спільних публікаціях, ступінь апробації наукових результатів шляхом їх використання на практиці, публікаціях і виступах на науково-практичних конференціях.

Наукові положення та 8 висновків дисертаційної роботи Ющук Ганни Львівни є достовірними, оскільки базуються на достатньому матеріалі. Комплекс досліджень, які пов'язані з гематологічними і біохімічними показниками, застосований аспіранткою, та проведений статистичний аналіз отриманих даних повною мірою відповідають меті та шести завданням

дослідження, що дозволило здобувачу отримати взаємодоповнюючі факти і дати їм комплексну оцінку. Висновки дисертаційної роботи відображають суть розв'язання поставлених завдань і досягнення основної мети дослідження.

Обсяг проведених досліджень, їх дизайн та адекватний якісний і кількісний склад матеріалу забезпечили правильне тлумачення отриманих результатів. Нові наукові дані є цілком очікуваними, пов'язані логічними причинно-наслідковими зв'язками з визначеними дисертанткою актуальністю, метою, завданнями, застосованими методами, які у свою чергу, забезпечують відтворюваність результатів досліджень.

У дисертаційній роботі Ющук Ганни Львівни представлено 15 рисунків, 14 таблиць та 8 додатків, що сукупно є доказовим підтвердженням проведених нею досліджень гематологічних, біохімічних та гемостазиологічних показників, наочно демонструють фактичний матеріал; отримані аспіранткою наукові дані підкреслюють високу ступінь обґрунтованості дисертаційних положень.

Достовірність і наукова новизна результатів дослідження

Дисертація Ющук Ганни Львівни є самостійною науковою кваліфікаційною роботою, в якій наведено нове рішення актуального завдання сучасної лабораторної діагностики.

У дослідженні аспірантки важливими є дані про те, що у хворих на COVID-19 встановлено збільшення з віком значень D-димеру, розрахункового індексу D-димер/фібриноген, а також концентрації сечовини. Обстежувані хворі молодого віку характеризуються нижчими рівнями лактату й лактатдегідрогенази.

Пріоритетним результатом дисертаційного дослідження аспірантки Ющук Ганни Львівни є те, що у групі хворих із летальним завершенням перебігу COVID-19 встановлено лімфопенію, лейкоцитоз й нейтрофілію, тромбоцитопенію, збільшення абсолютного значення IG та інтегральних

індексів (коефіцієнт співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів, похідне коефіцієнта співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів, індекс системного запалення), підвищення біохімічних показників (аспартаттрансферази, лактатдегідрогенази, креатинінфосфокінази, сечовини, креатиніну, глюкози, лактату та рівня С-реактивного білка), підвищення значень показників гемостазу (D-димера, фібриногена, D-димера/фібриногену, міжнародного нормалізованого відношення, активованого часткового тромбопластинового часу, розчинних фібрин-мономерних комплексів). Окрім того, у пацієнтів із важким перебігом COVID-19, порівняно з легкими, зафіксовано більшу кількість паличкоядерних лейкоцитів та розчинних фібрин-мономерних комплексів, меншу концентрацію тромбоцитів та рівня похідного коефіцієнта співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів.

Автором уперше доведено, що ризик смертності (прогнозування летальність-одужання) корелює з рівнем коефіцієнта співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів (при підвищенні значень показника на умовну одиницю зростання ризику для пацієнтів у 1,42 рази) та D-димер (у 1,02 рази при підвищенні значень показника на мг/дл). За результатами багатофакторного логістичного регресійного аналізу ризик настання летальності у хворих із COVID-19 (прогнозування летальність-одужання з важким перебігом) статистично достовірно асоціювався зі значеннями показників коефіцієнта співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів (при підвищенні значень показника на умовну одиницю ризик зростає у 1,77 рази) та С-реактивного білка (при підвищенні значень на мг/мл ризик настання летальності збільшується у 1,02 рази). Ризик важкого перебігу захворювання (прогнозування важкий перебіг – легкий перебіг) статистично достовірно пов'язаний із кількістю паличкоядерних лейкоцитів (при збільшенні на абсолютну одиницю у 4,96 рази).

Із практичної точки зору пріоритетним у дослідженні є розробка авторської моделі послідовного прогнозування перебігу коронавірусної інфекції з використанням пре дикторів: коефіцієнт співвідношення

нейтрофілів до лімфоцитів, похідне коефіцієнта співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів, індекс системного запалення. Апробація демонструє, що запропонована модель є ефективним методом диференціювання алгоритму лікування у хворих на COVID-19.

Таким чином, належний науковий рівень кваліфікаційної роботи Ющук Ганни Львівни забезпечений дотриманням усіх вимог до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії як на етапі її планування, так і на етапі її безпосереднього виконання – від обрання актуальної теми, визначення мети і конкретних завдань роботи, обрання комплексу методів дослідження гематологічних, біохімічних та гемостазіологічних показників, ретельною обробкою та аналізом результатів досліджень з їх порівнянням із сучасними даними наукових джерел, статистичним аналізом та узагальненням отриманих результатів.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

Одержані дисертанткою дані є теоретичним науковим підґрунтям для використання описаного алгоритму на інших даних в медичній практиці, а також потребує додаткових досліджень із залученням додаткових методів.

Встановлені конкретизовані гематологічні, біохімічні та гемостазіологічні показники крові та їх значення використовуються клініцистами як прогнозування ризику пацієнтів із COVID-19 та є векторними для оптимізації розподілу людських і технічних ресурсів, а також лабораторними біомаркерами адекватного специфічного лікування хворих.

Цінним для клініцистів є створена авторська модель прогнозування важкості перебігу коронавірусної хвороби у госпіталізованих пацієнтів, на основі значень індикаторів-предикторів: коефіцієнт співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів, похідне коефіцієнта співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів, індекс системного запалення.

Основні положення дисертаційної роботи впроваджено в практику роботи КП «Волинське обласне територіальне медичне об'єднання захисту материнства і дитинства» та КП «Волинська обласна інфекційна лікарня» у формі практичного використання конкретизованих лабораторних показників крові та прогностичної моделі в клініко-діагностичних лабораторіях й диференціюванні лікувального процесу хворих на COVID-19 в стаціонарі.

Отримані результати та висновки можуть бути використані в освітньому процесі для планування подальших наукових досліджень, при написанні наукових монографій, навчальних посібників та підручників, а також можуть стати базою для вдосконалення викладання матеріалу здобувачам освіти.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій

Наукові положення та висновки, сформульовані в дисертації, є достовірними, оскільки базуються на достатньому фактичному матеріалі. Методи дослідження, застосовані авторкою, статистичний аналіз отриманих даних цілком відповідають меті та завданням дослідження. Це дозволило здобувачці отримати взаємодоповнюючі факти і дати їм комплексну оцінку. Висновки дисертаційної роботи повністю відображають суть виконання поставлених завдань і досягнення мети дослідження.

Обсяг проведених досліджень, адекватний вибір матеріалу забезпечили правильну інтерпретацію отриманих результатів. Нові наукові дані є цілком очікуваними, а використані методи дозволяють відтворювати результати досліджень. Наукова робота достатньо повно і досить якісно проілюстрована.

Огляд результатів та висновків дисертації, аналіз дисертації за розділами

Дисертаційна робота є завершеною науковою працею, яка побудована в традиційному стилі. Матеріали дисертації викладені на 155 сторінках і

складається із анотацій, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, опису контингенту та методів дослідження, розділу результатів власних досліджень та аналізу й узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел і додатків. Автор посилається на 240 джерел, з них 14 – кирилицею та 226 – латиницею. Роботу ілюстровано 15 рисунками і 14 таблицями.

У «Вступі», який викладений на 8 сторінках, автор логічно обґрунтовує актуальність теми наукової роботи та необхідність вирішення завдань. У цьому розділі чітко визначені мета і завдання дослідження, вказані наукова новизна і практична цінність дисертаційної роботи, наведені матеріали апробації роботи до її офіційного захисту та публікації за темою дослідження.

Розділ 1 «Сучасні погляди на клінічну та лабораторну характеристику коронавірусної інфекції COVID-19 (Огляд літератури)» викладений на 29 сторінках. Розділ має 4 підрозділи. Авторка досить детально і критично проаналізувала сучасні вітчизняні і зарубіжні наукові першоджерела, присвячені особливостям інфікування SARS-CoV-2 хворих із клінічною симптоматикою та без неї, а також клініко-лабораторній характеристиці перебігу COVID-19 у осіб різного віку та статі.

Розділ 2 «Дизайн дослідження (Матеріали, методи та методики)» написаний на 5 сторінках. Авторка в цьому розділі детально подає аналіз зворотної транскриптази-полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу для зразків мазків з носа та глотки; аналіз виконувався за допомогою автоматизованої системи ELITinGenius та реагентів виробництва ElitechGroup (США). Статистичне опрацювання отриманих результатів проводила із урахуванням приналежності числових значень нормальному закону розподілу. Побудову прогностичної моделі здійснювала з використанням логістичного регресійного аналізу.

Дослідження виконано відповідно до положень Гельсінської декларації та з дотриманням усіх загальноприйнятих біоетичних норм та положень.

Комісія з біоетики КП «Волинська обласна інфекційна лікарня» Волинської обласної ради погодила це дослідження. Комітет з біоетики ухвалив, що дослідження не суперечить загальноприйнятим міжнародним біоетичним нормам щодо проведення клінічних досліджень із залученням людей. Отримані результати можуть бути використані в опублікованих матеріалах (витяг з протоколу № 1 від 22 грудня 2022 року).

У наступному розділі викладені результати власних досліджень та їх обговорення. Розділ 3 має шість підрозділів, викладений на 37 сторінках рукопису. Перший підрозділ «Популяційна характеристика обстежуваних хворих на COVID-19» присвячений демографічній характеристиці обстежуваних пацієнтів з COVID-19. Авторка детально подає популяційні відомості про хворих на COVID-19 із різними формами важкості його перебігу, а також відсотковий розподіл одужалих хворих на COVID-19 залежно від наявності в анамнезі супутніх патологій.

Підрозділ 3.2 «Особливості лабораторних показників крові у хворих на COVID-19» присвячений опису показників крові хворих на COVID-19 чоловічої та жіночої статей із різним статусом одужання, супутніх патологій та віку, візуалізований 6 рисунками.

У підрозділах 3.3-3.5 подається детальний аналіз гематологічних, біохімічних і гемостазіологічних показників, а також ROC-криві показників крові у хворих різними формами важкості перебігу хвороби (летальним, важким, легким). Підрозділи ілюстровані 9 таблицями, 4 рисунками.

Побудова прогностичної моделі для передбачення важкого перебігу COVID-19 на основі аналізу крові детально подається автором у розділі 3.6 Застосування даної моделі послідовного прогнозування з використанням предикторів показує, що пропонований алгоритм є ефективним методом передбачення ризику виникнення важких станів хворих на COVID-19.

У розділі 4 «Особливості лабораторних показників у хворих на COVID-19 залежно від віку, статі та наявності супутньої патології (Аналіз і узагальнення отриманих результатів)» автором проведено глибокий і

детальний аналіз власних даних, отриманих в гематологічних, біохімічних та гемостазіологічних дослідженнях показників крові, зіставлення їх із відомими положеннями з наукових джерел. Цей розділ викладений на 10 сторінках, достатньо інформативний, містить результати статистичного аналізу, а також продемонстровано програмний продукт, розроблений на основі прогностичної моделі для передбачення перебігу COVID-19 із використанням платформи Office 365 (Microsoft Excel).

Завершенням дисертаційної роботи є вісім висновків, які відповідають завданням дослідження, висвітлюють новизну проведеного наукового пошуку. Висновки повністю відображають матеріали дисертаційної роботи і ґрунтуються на отриманому автором фактичному матеріалі. Вони достатньо обґрунтовані, а їхня достовірність не викликає жодних сумнівів.

Бібліографічний список використаної літератури містить 240 джерел; оформлений згідно з чинними стандартами.

Логічним завершенням рукопису є Додатки, які, зокрема, містять 2 документально підтверджених акти впровадження отриманих результатів дисертаційного дослідження.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях

Результати та основні наукові положення дисертаційного дослідження аспірантки Ющук Ганни Львівни повністю висвітлені та оприлюднені у дев'яти публікаціях, зокрема: три статті у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України; одна стаття у закордонному виданні, що внесено до міжнародної наукометричної бази Scopus (Q2); п'ять тез у збірниках матеріалів конференцій. Питання, які висвітлюються у публікаціях, відображають зміст усіх розділів дисертаційної роботи.

Вищенаведене дозволяє оцінити одержані результати, їх аналіз та сформульовані основні наукові положення і висновки як достовірні й такі, що не викликають жодних сумнівів.

Рекомендації щодо використання результатів дисертації у практиці

Отримані результати та висновки можуть бути використані в освітньому процесі для планування подальших наукових досліджень, а також можуть стати базою для вдосконалення викладання матеріалу здобувачам освіти.

Основні положення та висновки дисертаційної роботи впроваджені в практику лабораторного аналізу в клініко-діагностичних лабораторіях КП «Волинське обласне територіальне медичне об'єднання захисту материнства і дитинства» та КП «Волинська обласна інфекційна лікарня» у формі практичного використання конкретизованих лабораторних показників крові та прогностичної моделі в клініко-діагностичних лабораторіях й диференціюванні лікувального процесу хворих на COVID-19 в стаціонарі.

Дані про відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

Обґрунтованість результатів, висунутих дисертанткою Ющук Ганною Львівною базується на узгодженості даних дослідження та наукових висновків. Достовірність наведених у рукописі та в публікаціях даних забезпечується використанням сучасних засобів і методів досліджень та виключною академічною доброчесністю автора. Публікації та дисертаційна робота Ющук Ганни Львівни не містить виявлених текстових та інших запозичень. У дисертації представлені посилання на першоджерела цитованої інформації.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації

Слід відмітити, що принципових і серйозних недоліків стосовно змісту дисертаційної роботи Ющук Ганни Львівни не виявлено. Зауваження, які виникли при аналізі дисертації, не торкаються суті роботи і мають переважно редакційний та рекомендаційний характер.

У рукописі дисертації зустрічаються поодинокі технічні огріхи, не всі скорочення розшифровані у переліку умовних позначень, проте це не знижує

практичного і теоретичного значення, новизни одержаних результатів і вагомості висновків і практичних рекомендацій дисертації.

Розглядаючи матеріали дисертації, виникли окремі запитання, на які хотілось би отримати відповідь:

1. На якому етапі інфікування Ви визначали лабораторні показники крові?
2. Чи здійснювали Ви аналіз динаміки змін показників крові хворих на COVID-19?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

На підставі вище зазначеного вважаю, що дисертаційна робота Ющук Ганни Львівни «Особливості лабораторного статусу хворих на COVID-19 залежно від віку та супутньої патології», виконана самостійно і становить завершене наукове дослідження. У роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального завдання сучасної біології – створена авторська модель прогнозування важкості перебігу коронавірусної хвороби у госпіталізованих пацієнтів, на основі значень індикаторів-предикторів: коефіцієнт співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів, похідне коефіцієнта співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів, індекс системного запалення.

При написанні дисертації автор дотримався основних вимог наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 р. (із змінами згідно наказу МОН України № 759 від 31.05.2019 р.) «Про затвердження вимог до оформлення дисертації».

На підставі викладеного аналізу рукопису дисертації та публікацій автора за її темою, рахую, що дисертаційна робота Ющук Ганни Львівни за актуальністю, методичним рівнем виконання, застосованими методами дослідження, науковою новизною і практичним значенням отриманих результатів, обґрунтованістю і достовірністю наукових положень і висновків відповідає Постанові Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 «Порядок присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення

разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» щодо дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії, а її авторка Ющук Ганна Львівна заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 09 Біологія за спеціальністю 091 Біологія.

Офіційний опонент:
доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри медсестринства
та екстреної медицини
Комунального закладу вищої освіти
"Волинський медичний інститут"
Волинської обласної ради Ю.М. Валецький

Підпис Ю.М. Валецького засвідчую
Старший інспектор з кадрів Ющук О.
01.08.2024