

РЕЦЕНЗІЯ

доктора медичних наук, професора **АНТОНІВ Альони Андріївни** на дисертаційну роботу **ГОРБАН Богдани Василівни** на тему: «Еволюція уражень нирок у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу», подану до офіційного захисту в разову спеціалізовану вчену раду ДФ 76.600.089 при Буковинському державному медичному університеті МОЗ України на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

1. Ступінь актуальності обраної теми

Робота аспірантки Горбан Богдани Василівни присвячена досить важливій проблемі – вивченню ураження нирок (хронічної хвороби нирок (ХХН)) у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу.

Досвід коронавірусної пандемії показав, що жодна з країн світу, незалежно від рівня розвитку економіки і медицини, різних можливостей для масового проведення протиепідемічних заходів, ні самостійно, ні в кооперації не змогла забезпечити адекватний захист свого населення від COVID- 19. Так, станом на початок січня 2021 року, у світі зареєстровано 87,6 млн. випадків захворювання на COVID-19 , з яких 1,9 млн. випадків завершилися летально. В Україні вперше випадок COVID-19 був зареєстрований 3 березня 2020 року, а наприкінці року їх кількість становила 1099493, з них 19 505 закінчилась смертю. COVID-19 (МКХ-10 U07.1) маніфестує як гостре респіраторне захворювання, прогресуючий перебіг якого може індукувати тяжкі ураження легень, нирок, серця та інших органів і систем з формуванням гострого респіраторного дистрес синдрому (ГРДС) та синдрому поліорганної недостатності. У деяких повідомленнях йдеться про те, що 44% госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 мали протеїнурію, а 26,7% - гематурію, циліндрурії (у вигляді зернистих циліндрів).

Пошкодження нирок при COVID- 19 досі вважають переважно вторинними і пов'язаними з гіпоксією, ішемією, ДВЗ-синдромом у разі

тяжкого та вкрай тяжкого ступеня хвороби. Але привертає увагу те, що ураження нирок діагностується і прогресує паралельно з коронавірусною «пневмонією», і виникає також на тлі масивного застосування медикаментів, що є достатньо нефротоксичними. Причини ураження нирок у хворих на COVID- 19 досі остаточно не з'ясовані, але все ж, незважаючи на наведені очевидні факти, більшість клініцистів-практиків пов'язують їх із синдромом поліорганної недостатності, ішемією і ДВЗ-синдромом. Прямою ж цитотоксичною дією збудника COVID- 19 або токсичною дією ліків на нефроцити ураження нирок практично ніхто не пояснює, хіба що на рівні гіпотези або віддаленого припущення.

На сьогодні нагальною проблемою сучасної медицини є застосування інструментів діагностики у інфікованих вірусом SARS-CoV-2 пацієнтів для верифікації виявлених паталогічних маркерів хвороб сечової системи та моніторинг стану для своєчасного визначення об'єму лікування пацієнтів з хронічним ураженням нирок після перенесеного COVID- 19. Нагальною потребою є розробка заходів щодо попередження прогресування ХХН, стримування темпів прогресування та прогнозування наслідків у різних груп пацієнтів.

2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертація виконана в рамках 2 комплексних науково-дослідних тем кафедри внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету і є фрагментами наукових тем: «Молекулярно-генетичні та клініко-патогенетичні особливості поєднаної патології внутрішніх органів, роль інфекційних, метаболічних чинників у її розвитку, диференційовані підходи до лікування» (номер держреєстрації 0117U002353) та ще однієї планової НДР кафедри «Клінічно-патогенетичне обґрунтування диференційованого лікування хворих з поєднаною патологією внутрішніх органів» (0122U002209 02.2022-12.2026). Авторка виконавець фрагмента НДР.

3. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

Наукові положення дисертації чітко сформульовані та підтверджені отриманими результатами. Мета, завдання, предмет та об'єкт дослідження сформульовані вірно та їх постановка повністю узгоджується зі змістом дисертації. Дисертаційна робота узгоджена з Комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету, відповідає загальноприйнятим нормам моралі, вимогам дотримання прав, інтересів та особистої достоїнності учасників дослідження, біоетичним нормам роботи з хворими згідно Гельсінської декларації.

На підставі проведеного детального аналізу отриманих даних авторкою визначені основні наукові положення дисертації, сформульовані висновки та практичні рекомендації, які є цілком науково обгрунтованими та сприяли вирішенню поставленої мети наукового дослідження. Поставлені автором завдання виконані у повному обсязі. Робота ілюстрована 24 рисунками та 21 таблицями, в яких повністю відображено об'єм та інформативність проведених досліджень.

Матеріали роботи опубліковані в 14 наукових працях, серед них 5 статей в наукових фахових виданнях: (1 стаття - одноосібна), (2 – в журналі, який входить до наукометричної бази Scopus, Q4), 9 тез доповідей у матеріалах з'їздів, конгресів та конференцій в Україні та за кордоном. Матеріали дослідження відображено у 8 актах впроваджень у лікувальних закладах міста, області та за межами області.

4. Новизна представлених теоретичних та експериментальних результатів проведених здобувачкою досліджень, повнота викладу в опублікованих працях

Дисертанткою вперше вивчено патогномонічні клінічні симптоми, що супроводжують ураження нирок у хворих після перенесеного COVID-19

середнього ступеня важкості. При цьому визначено розвиток нефротичного синдрому та гематурії більш, як у 50% досліджених хворих з більшою частотою у чоловіків. Уточнено наукові дані щодо порушення кровоплину в нирках та порушення морфо-функціональних властивостей еритроцитів за умов післяковідної ХХН.

Вперше розраховано індекс оксидативного стресу (ІОС) у хворих на ХХН, які перенесли коронавірусну хворобу середнього ступеня важкості та досліджено даний індекс при прогресуванні ниркової патології протягом 1 року. Проведено порівняльну характеристику значень цього індексу з відповідними даними у хворих на ХХН без анамнезу COVID-19. Визначено, що ІОС може бути маркером прогресуючого перебігу ХХН у післяковідних хворих.

Вперше визначено роль β 2-мікроглобуліну сечі у прогнозуванні прогресуючого перебігу ХХН у хворих, що перенесли коронавірусну хворобу середнього ступеня важкості. Виявлено взаємозв'язки між показниками β 2-мікроглобуліну крові і сечі з ШКФ, протеїнурією. Доведено, що β 2м сечі може бути використано як маркер прогнозу прогресуючого перебігу ХХН у хворих, що перенесли коронавірусну хворобу.

Вперше обгрунтовано значення ростових факторів ТФР- β 1 та VEGF у прогнозуванні прогресуючого перебігу ХХН у хворих, що перенесли коронавірусну хворобу середнього ступеня важкості. Встановлено кореляційні зв'язки між ТФР- β 1 крові і сечі та добовою протеїнурією, і з ШКФ, А також виявлено кореляції між рівнем VEGF крові та сечі з добовою протеїнурією, і з ШКФ.

Вперше розроблено діагностичний інструмент виявлення факторів прогресування ХХН та маніфестації ГН у пацієнтів, які хворіли COVID-19 через 8-12 місяців та мали неуточнену ХХН. За допомогою методу кластерного та класифікаційного аналізу визначено основні чинники для діагностики та прогнозування прогресуючого перебігу ХХН (TGF- β 1 сечі, VEGF сечі, β 2м сечі).

Результати дисертаційного дослідження у повній мірі висвітлено в опублікованих наукових джерелах, представлені на наукових конференціях, конгресах та симпозиумах в Україні та за кордоном.

5. Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Дисертаційна робота базується на обстеженні 102 хворих на ХХН I-IV стадії (додіалізі), що перенесли COVID-19, проведено ретроспективне дослідження 45 історій хвороб хворих на ХХН на ХХН I-IV стадії (додіалізі), що перенесли COVID-19, проведено порівняльну характеристику результатів дослідження з контрольними групами хворих відповідної стадії ХХН, що не мали в анамнезі COVID-19 та з групою 20 здорових осіб.

Окрім загальноклінічних досліджень дисертантка вивчила та охарактеризувала біохімічні (оцінка процесів пероксидації в біологічних рідинах та антиоксидантного захисту, розраховано індекс оксидативного стресу, досліджено морфо-функціональні властивості еритроцитів), імуноферментні (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-10, ФНПа, ТФР- β 1, VEGF, β 2мікроглобулін крові та сечі), інструментальні методи (ультразвукове доплерографічне дослідження нирок), та статистичні методи досліджень. Статистична обробка цифрових даних та їх аналіз проведені на сучасному рівні та дають підставу вважати, що викладені в дисертації положення, висновки та практичні рекомендації науково обґрунтовані. Висновки логічні, впливають з матеріалів дослідження, чітко сформульовані, конкретно відповідають поставленим завданням.

Перелік використаних джерел включає 270 джерел, з них 112 вітчизняних та 158 зарубіжних авторів та займає 36 сторінок. Переважна кількість праць за останні 5 років.

6. Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачкою методологією наукової діяльності

Поставлені завдання дисертаційного дослідження вирішено здобувачкою на достатньо високому інформаційно-науковому рівні. Разом з керівником було визначено тему роботи, здобувачка здійснила інформаційно-патентне дослідження, опрацювала дані літератури, проаналізувала актуальність роботи. Особисто виконала обстеження хворих та здійснила статистичну обробку одержаних результатів, написала усі розділи роботи. На основі положень дисертації побудовано відповідні висновки та практичні рекомендації, підготовлений рукопис дисертації. Внесок здобувача в одержані результати досліджень є основним і полягає у підборі, обстеженні хворих. Здобувачкою здійснено клінічний етап роботи, який включав відбір, клінічне обстеження, підготовку лабораторного матеріалу для визначення показників. Здобувачка забезпечила впровадження результатів у практику лікувальних закладів, висвітлила основні результати досліджень на конференціях спеціалістів відповідного профілю.

У наукових працях, опублікованих у співавторстві, основна частка праці та ідея належать особисто авторці. Отже, авторка ретельно оволоділа виконаними методиками наукової роботи, а також отримала відповідну кваліфікацію для виконання даної дослідницької роботи.

7. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

Завдяки проведеним дослідженням отримано статистично обґрунтовані нові наукові дані, що дозволило удосконалити підходи до прогнозування та діагностики прогресуючого перебігу ХХН у хворих, що перенесли COVID-19. Визначено основні неінвазивні критерії прогресування ХХН у хворих, що перенесли COVID-19 у вигляді значного зниження рівня доплерографічних показників відносно норми. Доведено важливу роль інтегрального показника балансу ПОЛ/АОС – індексу окисного стресу (ІОС), а також відносної в'язкості еритроцитарної суспензії (ВВЕС) для оцінки та прогнозування

прогресування ураження нирок. З метою ранньої діагностики прогресування ХХН та вчасної корекції лікування можна рекомендувати визначення вмісту ТФР- β_1 сечі, VEGF сечі, β_2 м сечі у всіх післяковідних хворих на ХХН та вважати їх основними маркерами прогресування та негативного прогнозу перебігу ХХН. Уточнено, що β_2 -мікроглобулін (β_2 м) сечі може бути використаний як діагностичний маркер тубуло-інтерстиціального нефриту.

Результати досліджень впроваджено в практику роботи нефрологічного відділення ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня», ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги», КНП "Путильська багатoproфільна лікарня", терапевтичне відділення КНП "Сторожинецька багатoproфільна лікарня", відділення амбулаторного діалізу МЦ ТОВ "Еврика Медікал Фаундейшн", Національний науковий центр трансплантації та хірургії ім. О.О. Шалімова відділення трансплантації нирки, а також у навчальний процес кафедри внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету та кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинського державного медичного університету (лекції та практичні заняття), про що засвідчують відповідні акти впроваджень.

Матеріали дисертації використовуються в лекційному курсі та на практичних заняттях терапевтичними кафедрами Буковинського державного медичного університету.

8. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому

Дисертаційна робота Горбан Богдани Василівни на тему «Еволюція уражень нирок у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу» написана за класичними принципами та складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 7 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, додатків. Анотація подана державною та англійською мовами з коротким викладом змісту дисертації.

Дисертація викладена на 195 сторінках, ілюстрована 24 рисунками та 21 таблицями, які розміщені на 40 сторінках.

У вступі обґрунтовано вибір теми та її актуальність, сформульовано мету та завдання дослідження, визначені об'єкт та предмет дослідження, зазначені методи дослідження, визначено наукову новизну, практичне значення та впровадження отриманих результатів в практику, надано інформацію про особистий внесок та апробацію результатів дисертаційної роботи.

Розділ 1 – Огляд літератури, складається з трьох підрозділів, де представлено сучасний стан проблеми ушкодження нирок у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу, відомості про діагностику ураження нирок у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу, її своєчасність та адекватність, а також представлено сучасні дані про медикаментозні ефекти на стан нирок у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу.

Розділ 2 – Матеріали і методи дослідження, де представлено загальну характеристику обстежених хворих з детальним описом дизайну дослідження, критеріїв включення і виключення, проведення біомедичної експертизи, надана загальна характеристика обстежених пацієнтів з розподілом груп. У розділі обговорено методи дослідження: клініко-анамнестичні, лабораторні, інструментальні та статистичні, наведено розрахункові формули, референтні значення та методика проведення аналізу. Дослідження є сучасними та відповідають меті та завданням наукової роботи.

Розділ 3 – у цьому розділі визначено особливості порушень окиснювально-відновних процесів у хворих з ураженням нирок, що перенесли коронавірусну хворобу. Дисертанткою розраховано індекс оксидативного стресу (ІОС), який подано як інтегральний показник, що надає об'єктивну оцінку балансу ПОЛ/АОС у сироватці крові, що дозволяє здійснювати прогнозування подальшого перебігу хвороби і таким чином завчасно проводити корекцію протоколу лікування та попередити можливий несприятливий перебіг (прискорене прогресування) ХХН у постковідних хворих.

Розділ 4 – даний розділ представляє характеристику показників морфофункціонального стану еритроцитів та кровообігу нирок у хворих з ураженням нирок, що перенесли коронавірусну хворобу. Результати досліджень доводять, що у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу показники кровоплину у нирках значно погіршені, що супроводжується також значним підвищенням відносної в'язкості еритроцитарної суспензії, пероксидного гемолізу еритроцитів та зниженням показників індексу деформабельності еритроцитів.

Розділ 5 – у розділі представлено характеристику змін показників $\beta 2$ -мікроглобуліну крові та сечі у хворих з ураженням нирок, які перенесли коронавірусну хворобу. З результатів, що подано у розділі видно, що вміст $\beta 2$ -мкг в крові та сечі є високочутливим маркером виявлення прогресуючого перебігу хвороби нирок після перенесеної коронавірусної хвороби середнього ступеня важкості.

Розділ 6 – представлено та обгрунтовано особливості дисбалансу про- та протизапальних цитокінів та факторів росту (тканинного та судинного ендотеліального) у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу. Дисертантка обгрунтовує значення усіх досліджених про- та протизапальних цитокінів. З характеристики результатів дослідження видно, що ростові фактори крові та сечі мають велике значення у прогресуванні ХХН, особливо у післяковідних хворих. Особливе значення приділено просклеротичному фактору ТФР $\beta 1$, адже він має найсильнішу кореляцію його рівня в крові та сечі з основними факторами прогресування ХХН (ШКФ та добовою протеїнурією).

Розділ 7 – у даному розділі авторка продемонструвала розроблений нею діагностичний інструмент для виявлення основних факторів маніфестації гломерулонефриту у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу.

Розділ 8 – Аналіз та узагальнення результатів дослідження. Даний розділ написано добре з елементами полеміки. Дисертантка обговорює результати дослідження, порівнюючи їх з уже відомими науковими даними і визначає унікальність проведеного дослідження.

Розділи написані добре, з якісним аналізом отриманих результатів дослідження, що свідчить про наукову компетентність дисертантки.

Дисертаційну роботу завершують 7 висновків та 5 практичних рекомендацій, які є чітко сформульованими та обгрунтованими, базуються на матеріалах проведеного дослідження та відповідають меті і поставленим завданням.

Список літератури оформлено згідно з вимогами, містить достатню кількість актуальних та сучасних наукових праць вітчизняних та закордонних авторів.

9. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці

Покращення ранньої діагностики прогресуючого перебігу ХХН у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу, що доведено в роботі, сприяє сповільненню темпів прогресування такого складного патологічного стану, як післяковідна ХХН, збереженню функціональної здатності нирок, і, як наслідок, подовженню життя хворих. Результати дисертаційного дослідження можуть використовуватися в навчальному процесі студентів медичних навчальних закладів та лікарів, в практичній діяльності лікарів при визначенні тактики ведення хворих на ХХН, які перенесли коронавірусну хворобу.

10. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача

Робота написана гарною літературною українською мовою, практично, без граматичних помилок. Особливих зауважень, які б вплинули на наукову цінність роботи у мене немає.

Але необхідно відмітити деякі структурні неточності у представленні таблиць та деяких розділів, про що наголошено здобувачці, якою вже внесено

більшість правок. При недостовірності результатів дослідження не потрібно писати, що зміни були невірогідними, це значить, що змін не відбулося.

Неправильним з точки зору граматики є вислів «згідно класифікації», замість «згідно з класифікацією».

Запитання до здобувачки:

В процесі рецензування роботи виникло декілька запитань:

1. На підставі яких діагностичних критеріїв Ви проводили диференційну діагностику між первинним хронічним гломерулонефритом та тубулоінтерстиціальним нефритом?
2. Яку роль, на Вашу думку, відіграє $\beta 2$ мікроглобулін сечі у розвитку та прогресування тубуло-інтерстиціального нефриту у хворих, які перенесли COVID-19? Яка патофізіологічна основа доцільності контролю даного маркера у пацієнтів цієї категорії?

11. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

За результатами перевірки дисертаційної роботи програмою «Antiplagiarism» встановлено, що текст є оригінальним, не виявлено плагіату, самоплагіату, фабрикування, фальсифікування даних чи будь-яких інших порушень принципів академічної доброчесності.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота аспірантки Горбан Богдани Василівни «Еволюція уражень нирок у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу», виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Зуб Лілії Олексіївни при кафедрі внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету та представлена на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» є завершеною науковою працею, що вирішує актуальні питання сучасної терапії та нефрології - удосконалення методів діагностики та прогнозування прогресуючого перебігу хронічної хвороби нирок у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу. Робота за своєю актуальністю, об'ємом та методичним рівнем виконання, рівнем статистичного аналізу даних, науковою новизною, а також практичною значимістю повністю відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 року №44, та оформлена відповідно до наказу МОН України №40 від 12.01.2017 року «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» та може бути подана до офіційного захисту.

Офіційний рецензент,
Професор закладу вищої освіти
кафедри внутрішньої медицини,
клінічної фармакології
та професійних хвороб
доктор медичних наук, професор

Альона АНТОНІВ

Підпис: *Antoniv*
Начальник відділу
Буковинського державного медичного університету



Antoniv