

## РЕЦЕНЗІЯ

доктора медичних наук, професора, професора закладу вищої освіти кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології Буковинського державного медичного університету **КОВАЛЬ Галини Данилівни** 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 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 ТЕМИ.** Дисертаційна робота аспіранта Горбан Богдани Василівни виконана в одному з пріоритетних напрямків охорони здоров'я на сучасному етапі як удосконалення методів діагностики та лікування захворювань нирок.

Не дивлячись на вагомі досягнення у вивченні патогенезу, аспектів ранньої діагностики прогресуючого перебігу ураження нирок, а саме хронічної хвороби нирок, особливо за такої нагальної проблеми як післяковідні зміни в нирках, частота та поширеність даної патології у всіх країнах світу є високою, а результати раннього виявлення незворотніх змін у нирках та прогнозування прогресуючого перебігу хвороби бажають бути кращими.

У даний час дещо розширено уявлення про патологічні механізми, які призводять до фатальних процесів в нирках у хворих на хронічну хворобу нирок, які хворіють коронавірусною хворобою з важким перебігом. Ці зміни проявляються гострим ушкодженням нирок, та у більш як 50% випадків призводять до летального кінця. Доведено, що цей процес супроводжується «цитокіновим штормом» та вираженим дисбалансом та розладом життєвоважливих процесів організму.

До сьогодні малочисельними є дослідження післяковідних відстрочених

змін у нирках. Зараз піднімається все частіше таке питання як постковідний синдром. А чи не несе він у собі наслідків змін у нирках, в тому числі, окрім решти механізмів його розвитку? Які ці зміни, до чого призведе їх непомітне, на перший погляд, швидке прогресування?

Особливу когорту хворих з високим ризиком таких змін складають пацієнти з хронічною хворобою нирок, що перенесли коронавірусну хворобу.

Велике значення у прогресуванні захворювань нирок надають імунним механізмам, особливо, після перенесеної коронавірусної хвороби. При цьому можуть виникати якісно неоднозначні зміни сечового осаду, які поєднуються з іншими клініко-лабораторними ознаками гломерулярних або тубулярних дисфункцій.

Правильна та своєчасна оцінка функції нирок у таких ситуаціях відіграє не останню роль у призначенні оптимально ефективного лікувального комплексу та досить часто, у визначенні прогнозу для одужання пацієнта.

Зусилля клініцистів зараз мають бути спрямовані, насамперед, на поглиблене вивчення механізмів ушкодження нирок, в тому числі імунних механізмів, для покращення результативності лікування, гальмування темпів прогресування та мінімізації частоти розвитку хронічної ниркової недостатності. Таким чином, існує нагальна необхідність поглибленого вивчення ранніх факторів прогресування та незадовільних результатів лікування такого складного патологічного стану, як ураження нирок у хворих на ХХН, що перенесли коронавірусну хворобу.

## **2. ЗВ'ЯЗОК РОБОТИ З НАУКОВИМИ ПРОГРАМАМИ, ПЛАНАМИ, ТЕМАМИ**

Наукова робота виконана в рамках комплексних науково-дослідних тем кафедри внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету і є фрагментом наукової теми: «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 темою, яка була запланована кафедрою по закінченні попередньої - “Клінічно-патогенетичне обґрунтування диференційованого лікування хворих з поєднаною патологією внутрішніх органів” (0122U002209 02.2022-12.2026). Автор є виконавцем фрагмента обох НДР.

### **3. ОЦІНКА НАУКОВОГО РІВНЯ ДИСЕРТАЦІЇ І НАУКОВИХ ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА**

Викладені в дисертації наукові положення базуються на результатах ретельно спланованих та проведених дисертанткою досліджень. Була поставлена конкретна мета дослідження та завдання, які допомогли у досягненні цієї мети. Дисертаційна робота повністю узгоджена з Комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету, відповідає загальноприйнятим нормам моралі, вимогам дотримання прав, інтересів учасників дослідження, а також біоетичним нормам роботи з хворими згідно Гельсінської декларації.

Використані методи дослідження для вирішення завдань наукової роботи є сучасними та високоінформативними. Здійснений старанний клінічний науковий аналіз отриманих результатів та їх інтерпретація у світлі сучасних наукових досягнень в зазначених напрямках. Робота ілюстрована 24 рисунками та 21 таблицями, в яких повністю відображено результати дослідження.

Висновки роботи побудовані на достатньому клінічному матеріалі, сформульовані за суттю переконливо, обґрунтовані на підставі проведених досліджень, належно аргументовані та достовірні.

Автором опубліковано 14 наукових праць, 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 (Болгарія, Греція).

#### **4. НОВИЗНА ПРЕДСТАВЛЕНИХ ТЕОРЕТИЧНИХ ТА/АБО ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ПРОВЕДЕНИХ ЗДОБУВАЧЕМ ДОСЛІДЖЕНЬ, ПОВНОТА ВИКЛАДУ В ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЯХ**

Дисертаційна робота Горбан Богдани Василівни визначається високою новизною та інформативністю. 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. В роботі 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  $\beta_2$ -мікроглобуліну сечі у прогнозуванні прогресуючого перебігу ХХН у хворих, що перенесли коронавірусну хворобу середнього ступеня важкості. Виявлено взаємозв'язки між показниками  $\beta_2$ -мікроглобуліну крові і сечі з ШКФ, протеїнурією. Доведено, що  $\beta_2$ м сечі може бути використано як маркер прогнозу прогресуючого перебігу ХХН у хворих, що перенесли коронавірусну хворобу. Вперше обґрунтовано значення ростових факторів ТФР- $\beta_1$  та VEGF у прогнозуванні прогресуючого перебігу ХХН у хворих, що перенесли коронавірусну хворобу середнього ступеня важкості. Встановлено кореляційні зв'язки між ТФР- $\beta_1$  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 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- $\beta$ 1 сечі, VEGF сечі,  $\beta$ 2м сечі).

Наукові положення дисертаційного дослідження та висновки відображені в опублікованих автором роботах. Матеріали дисертації пройшли апробацію на наукових вітчизняних та міжнародних конференціях, форумах, симпозиумах з відповідної тематики.

## **5. НАУКОВА ОБҐРУНТОВАНІСТЬ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ, НАУКОВИХ ПОЛОЖЕНЬ, ВИСНОВКІВ І РЕКОМЕНДАЦІЙ, СФОРМУЛЬОВАНИХ У ДИСЕРТАЦІЇ**

Автором проведено обстеження 102 хворих на ХХН I-IV стадій, які перенесли коронавірусну хворобу, а також ретроспективне дослідження 45 історій хвороб за темою наукової роботи, 20 практично здорових осіб відповідного віку, а також груп контролю, в які увійшли пацієнти з ХХН без ковідного анамнезу (60 осіб), що є повністю достатнім для отримання вірогідних результатів досліджень та їх правильної інтерпретації.

У хворих окрім загальноклінічних досліджень дисертанткою проведено та інтерпретовано біохімічні (оцінка процесів пероксидації в біологічних рідинах та антиоксидантного захисту, розраховано індекс оксидативного стресу, досліджено морфо-функціональні властивості еритроцитів з визначенням відносної в'язкості еритроцитарної суспензії, пероксидного гемолізу еритроцитів, індексу деформабельності еритроцитів), імуноферментні (цитокіни - ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ІЛ-10, ФНП $\alpha$  та ростові фактори - ТФР- $\beta$ 1, VEGF, а також  $\beta$ 2-мікроглобулін), інструментальні методи (ультразвукове дуплексне доплерографічне дослідження нирок), та статистичні методи досліджень. Статистичну обробку даних дослідження та їх аналіз проведено дисертантом на

сучасному рівні та цим доведено, що викладені в дисертації положення, висновки та практичні рекомендації науково обґрунтовані, логічні, чітко сформульовані та повністю відповідають завданням, що поставила перед собою дисертант.

До списку використаної літератури в процесі дослідження увійшли 270 джерел, з них 112 вітчизняних та 158 зарубіжних авторів. Переважна більшість праць – за останні 1-5 років.

## **6. РІВЕНЬ ВИКОНАННЯ ПОСТАВЛЕНОГО НАУКОВОГО ЗАВДАННЯ, ОВОЛОДІННЯ ЗДОБУВАЧЕМ МЕТОДОЛОГІЄЮ НАУКОВОЇ ДІЯЛЬНОСТІ**

Всі завдання наукової роботи, поставлені дисертантом, вирішено на високому інформаційно-науковому рівні. Разом з керівником було визначено тему роботи, здобувачем проведено інформаційно-патентне дослідження, опрацьовано літературні дані, проаналізовано актуальність роботи, проведено обстеження хворих та статистичну обробку одержаних результатів. Особисто дисертант написала всі розділи наукової роботи, чіткі та логічні висновки та практичні рекомендації, а також підготувала рукопис дисертації. Особисто дисертантом проведено клінічний етап роботи: підбір, обстеження хворих на хронічну хворобу нирок, що перенесли коронавірусну хворобу, фізичне обстеження хворих та практично здорових, а також пацієнтів групи контролю, підготовку лабораторного матеріалу. Дисертантом було забезпечено впровадження результатів досліджень у практику роботи лікувальних закладів, а також автор висвітлила основні результати досліджень на наукових форумах спеціалістів даного профілю. Основна частка роботи та ідея у наукових працях, опублікованих у співавторстві, належать особисто здобувачу. Отже, дисертант дуже добре оволоділа методиками наукової роботи і здобула кваліфікацію для її виконання.

## **7. ТЕОРЕТИЧНЕ І ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Наукова робота Горбан Богдани Василівни має визначне теоретичне та практичне значення. На основі результатів дослідження та висновків роботи здобувачем рекомендовано вважати основними неінвазивними критеріями прогресування ХХН у хворих, що перенесли коронавірусну хворобу зниження доплерографічних показників відносно норми: Vs нижче 12%; Vd нижче 40%; підвищення IR більш, як на 45%. Хворим, які перенесли коронавірусну хворобу, окрім загальноприйнятого лабораторного обстеження дисертант рекомендує проводити дослідження інтегрального показника балансу ПОЛ/АОС – 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 автор рекомендує визначати вміст ТФР- $\beta$ 1 сечі, VEGF сечі,  $\beta$ 2м сечі у всіх післяковідних хворих на ХХН та вважати їх основними маркерами прогресування та негативного прогнозу перебігу ХХН.

Результати роботи впроваджено в практику лікарень міста та області, а також поза межами області, що дозволило покращити діагностику прогресуючого перебігу ХХН у хворих, що перенесли коронавірусну хворобу.

## **8. ОЦІНКА ЗМІСТУ ДИСЕРТАЦІЇ ТА ЇЇ ЗАВЕРШЕНОСТІ В ЦІЛОМУ РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ПОДАЛЬШОГО ВИКОРИСТАННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ В ПРАКТИЦІ**

Дисертаційну роботу Горбан Богдани Василівни на тему «Еволюція уражень нирок у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу» побудовано за загальноприйнятим планом, оформлено відповідно до сучасних вимог, робота викладена літературною українською мовою з мінімальною кількістю помилок на 195 сторінках комп'ютерного друку і складається зі вступу, огляду літератури, матеріалу та методів дослідження, 7 розділів власних досліджень,

аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел, який містить 270 джерел, з них 112 вітчизняних та 158 зарубіжних авторів. Дисертаційна робота ілюстрована 24 рисунками та 21 таблицями. Графічний матеріал, який займає цілком всю сторінку викладено на 17 сторінках дисертаційної роботи.

Вступ структурований, містить мету та завдання наукової роботи, об'єкт та предмет дослідження, методи дослідження, наукову новизну, практичне значення роботи, інформацію про особистий внесок здобувача та апробацію результатів дослідження. У вступі є окремі стилістичні огріхи, які обговорено з дисертантом.

Розділ 1. представлений оглядом літературних джерел, містить аналіз основних наукових праць в обраному науковому напрямку, розділений на 3 підрозділи, в яких висвітлено сучасний стан проблеми діагностики та несвоєчасності лікувальних рішень, пов'язаний з прогресуючим характером перебігу ХХН у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу. Розділ написаний добре з мінімальною кількістю стилістичних огріхів.

Розділ 2. Матеріали і методи дослідження, містить загальну характеристику обстежених хворих, наведено методологічні принципи та методи дослідження, посилення на дотримання в процесі досліджень принципів біоетики та вказівки про відповідні документи. Логічно побудований дизайн дослідження. Наведено методи статистичної обробки даних, які є сучасними та допомагають автору вирішити завдання наукової роботи.

Розділ 3. присвячено вивченню особливостей порушень окиснювально-відновних процесів у хворих з хронічними ураженнями нирок, що перенесли коронавірусну хворобу. Матеріали розділу свідчать про те, що проведено велику роботу по детальному дослідженню крові та сечі хворих для виявлення дисбалансу в системі про- та антиоксидантного захисту, проведено порівняльну характеристику у групах дослідження, а також в окремо



розподілених нозологічних підгрупах. Отримані дані є дуже цікавими, інформативними та вказують вже у даному розділі на виявлені маркери прогресуючого перебігу ХХН у післяковідних пацієнтів.

Розділ 4. У розділі охарактеризовано морфо-функціональний стан еритроцитів та динаміку кровоплину нирок у хворих на ХХН, які перенесли коронавірусну хворобу. Проведено порівняльну характеристику між групами дослідження та у нозологічних підгрупах. Матеріал гарно подано графічно. Результати проведених досліджень продемонстрували деякі показники, зокрема, відносну в'язкість еритроцитарної суспензії (ВВЕС) та динаміку кровоплину в нирках за показниками систолічної та діастолічної швидкості кровотоку у якості можливих маркерів прогресуючого перебігу ХХН у післяковідних хворих.

Розділ 5. У даному розділі дисертант вивчає динаміку змін показників  $\beta 2$ -мікроглобуліну крові та сечі у хворих з ураженням нирок, які перенесли коронавірусну хворобу. Автор доводить з демонстрацією вірогідних результатів, що (бета-2-мікроглобулін) ( $\beta 2$ -мкг) в крові, а особливо в сечі, є ранніми високочутливими маркерами прогресуючого перебігу ХХН після перенесеної коронавірусної хвороби.

Розділ 6. У даному розділі продемонстровано діагностичну цінність тканинного ростового фактора ТФР $\beta 1$  сечі у ранній діагностиці прогресуючого перебігу ХХН у післяковідних пацієнтів. Автор характеризує порушення балансу про- та протизапальних цитокінів у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу, доводить велику роль виникнення цитокінового дисбалансу у прогресуванні післяковідної ХХН.

Розділ 7. У розділі на основі кластерного та класифікаційного аналізу, дисертант визначає основні маркери для діагностики та прогнозування прогресуючого перебігу ХХН у післяковідних хворих, якими є ТФР- $\beta 1$  сечі, VEGF сечі,  $\beta 2$ м сечі. Даний метод діагностики також дав можливість автору встановити взаємозв'язок між діагнозом COVID-19 середньої важкості та

гломерулонефритом (ГН), що маніфестує через 8-12 місяців серед хворих з неуточненою ХХН.

Розділ 8. Аналіз та узагальнення результатів дослідження. Розділ показує ретельний аналіз результатів дослідження та супроводжується посиланнями на сучасні дані щодо вивчення досліджуваної теми, але у розділі бажано дещо розширити полемічний компонент обговорення.

Висновки та практичні рекомендації аргументовані і логічно витікають із матеріалів власних досліджень. Розділи написані добре з якісним аналізом отриманих результатів дослідження, що свідчить про наукову компетентність дисертантки. 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**

В результаті проведеного дослідження виявлено маркери прогресуючого перебігу ХХН, у хворих, що перенесли коронавірусну хворобу середнього ступеня важкості. Дані маркери сприятимуть покращенню діагностики прогресуючого перебігу ХХН у післяковідних пацієнтів, сповільненню темпів прогресування післяковідної ХХН, відтермінування інвалідизації даних пацієнтів і переведення їх на позаниркові методи очищення крові, а також покращанню якості життя хворих. Результати дисертаційного дослідження можуть бути застосовані при викладанні дисциплін нефрологічного та терапевтичного профілю у лікарів на курсах підвищення кваліфікації з відповідним профілем, у навчальному процесі студентів медичних навчальних закладів з навчальною метою щодо визначення тактики та своєчасного призначення відповідного лікування хворим на ХХН, які перенесли коронавірусну хворобу.

## **10. ЗАУВАЖЕННЯ ЩОДО ЗМІСТУ І ОФОРМЛЕННЯ ДИСЕРТАЦІЇ**

Особливих зауважень, які б вплинули на наукову цінність роботи, у мене немає. Дисертантці вказано щодо помилки в нумерації таблиць відносно до розділів дисертації, важливо також не розривати таблиці на 2 листка, якщо розриву уникнути неможливо, необхідною є нумерація колонок. Врешті, дисертація написана добре, гарною українською мовою з мінімальною кількістю помилок. Вказані недоліки не принципові і не знижують теоретичне та практичне значення дисертаційної роботи.

У плані наукової дискусії хотілося б почути відповіді на наступні запитання:

1. У мене питання щодо еволюції швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). На сьогодні, окрім того, що пропонується визначення ШКФ за цистатином С, створено нову формулу ЕКФС для визначення ШКФ. Чому Ви не застосували ні те, ні інше у своєму дослідженні? Адже нова формула має багато переваг. Поясніть Ваш вибір.

2. Який з досліджуваних Вами прозапальних цитокінів ІЛ-1 $\beta$  чи ІЛ-6 краще характеризує післяковідне імунне запалення в нирках? Чому, на Вашу думку, вміст ІЛ-6 в крові контрольної групи хворих I, II і навіть III стадії ХХН не проявив такої активності, як у післяковідних пацієнтів з ХХН відповідних груп дослідження?

## **11. ВІДСУТНІСТЬ (НАЯВНІСТЬ) ПОРУШЕНЬ АКАДЕМІЧНОЇ ДОБРОЧЕСНОСТІ**

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

**ВИСНОВОК:**

Дисертаційна робота аспірантки Горбан Богдани Василівни «Еволюція уражень нирок у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу», що виконувалася під керівництвом д.мед.н., професора кафедри внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету та представлена на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» є завершеною науковою працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані результати, вирішує актуальні питання сучасної нефрології – удосконалення методів діагностики та прогнозування прогресуючого перебігу хронічної хвороби нирок у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу. За новизною, обсягом проведених досліджень, науковим та практичним значенням вона 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 клінічної імунології,  
алергології та ендокринології  
д.мед.н., професор



Галина КОВАЛЬ

Підпис	<i>Коваль</i>
	<i>2</i>
	засвідчує
	Начальник відділу кадрів
	Буковинського державного медичного університету




