

## **ВІДГУК**

### **офіційного опонента**

доктора медичних наук, професора кафедри нефрології та урології інституту післядипломної освіти НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України **Дудар Ірини Олексіївни** на дисертацію **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»

### **Ступінь актуальності обраної теми**

У дисертаційній роботі Горбан Богдани Василівни наведено теоретичне обґрунтування і нове вирішення актуального завдання внутрішньої медицини та нефрології – підвищення ефективності діагностики та прогресуючого перебігу хронічної хвороби нирок у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу середнього ступеня важкості.

Актуальність даної роботи визначається тим, що на сьогодні у світі проводиться визначна кількість наукових досліджень щодо впливу коронавірусної хвороби на стан нирок, але, в основному, це роботи, які вивчають наслідки важкого перебігу COVID-19.

Наразі є дані дослідників із США, Німеччини, Японії, які виявили зниження функціональної спроможності нирок у понад 90 000 людей, які пережили COVID-19.

В той же час, вплив коронавірусної інфекції на перебіг хронічної хвороби нирок (ХХН) до даного часу детально не охарактеризований. Відомо, що висока протеїнурія та масивна гематурія підвищували смертність у хворих на ХХН та COVID-19. При дослідженні більш, як 50 000 хворих на COVID-19 у Китаї, присутність ХХН підвищувала поганий прогноз та тяжкий перебіг COVID-19 у 6 разів. Хворі, які мали ХХН до інфікування коронавірусною

інфекцією мали високий рівень смертності, який був учетверо вищим за рівень смертності хворих без ХХН. Дуже часто пацієнти з ХХН мають коморбідність, що обтяжує перебіг хвороби та спричиняє дисбаланс в імунній системі, і за умов інфікування COVID-19 прискорює прогресування ХХН та розвиток незворотніх змін у нирках.

Отже, виникає необхідність докладного вивчення даної проблеми, пошук відповідних маркерів прогресуючого перебігу ХХН у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу. Адже не тільки після важкого перебігу COVID-19 ми бачимо прискорення прогресування ХХН.

Таким чином, актуальність даної роботи зумовлена наявністю важкої прогресуючої патології нирок у хворих, які перенесли COVID-19 та досить незадовільними результатами контролю за такими пацієнтами на сьогодні, і є беззаперечною.

### **Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача**

Викладені в дисертації наукові положення базуються на ретельно проведених клінічних, сучасних лабораторних дослідженнях крові та сечі; біохімічних (оцінка процесів пероксидації в біологічних рідинах та антиоксидантного захисту досліджено вміст малонового альдегіду, SH-груп, церулоплазміну, розрахунку індексу оксидативного стресу, морфофункціональних властивостей еритроцитів ); імуноферментних методів ( $\beta_2$ -мікроглобулін крові та сечі, ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ІЛ-10, ТФР- $\beta$ 1, ФНП- $\alpha$ , VEGF) досліджень 102 пацієнти та 45 історій хвороб відповідно до теми дисертації, які спостерігалися в нефрологічному відділенні обласної клінічної лікарні м.Чернівці та Путильській багатопрофільній лікарні Чернівецької області з 2021 по 2024 рік.

Поставлені завдання розв'язано із залученням сучасних інструментальних методів дослідження та за допомогою актуальних статистичних підходів на основі принципів доказової медицини, відповідно меті дисертації.

Здійснений старанний клінічний науковий аналіз отриманих результатів та їх інтерпретація у світлі сучасних наукових досягнень в зазначених напрямках, що дає підстави вважати, що всі наукові положення, висновки і практичні рекомендації є належно аргументовані та достовірні.

Достовірність наукових положень, висновків та рекомендацій дисертації обґрунтована вдало вибраним комплексом методологічних підходів і методів до вирішення поставленої мети і завдань, тому не викликає сумнівів і заперечень. Встановлені закономірності та висновки побудовані на достатньому клінічному матеріалі, сформульовані за суттю переконливо.

Дисертанткою опубліковано 14 наукових праць за темою дослідження, серед них 5 статей в наукових фахових виданнях: (1 стаття - одноосібна), (2 – в журналах, які входять до наукометричної бази Scopus, Q4), 9 тез доповідей у матеріалах з'їздів, конгресів та конференцій в Україні та за її межами (Греція, Болгарія, Хорватія).

#### **Новизна представлених результатів, проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях**

У своїй роботі авторка вперше визначила окремі клінічні симптоми ураження нирок у хворих після перенесеної коронавірусної хвороби. Так, нефротичний синдром та гематурія склали більш, як 50% з усіх симптомів у досліджених хворих, але частіше зустрічалися у чоловіків. У результаті проведених досліджень поглиблено наукові знання про порушення кровоплину в нирках та з боку морфо-функціональних властивостей еритроцитів у хворих, які перенесли COVID-19. Дисертанткою визначено, що індекс оксидативного стресу може бути маркером прогресуючого перебігу ХХН у хворих, які перенесли COVID-19. Автором вперше заявлено про визначну роль  $\beta$ 2-мікроглобуліну сечі у прогнозуванні прогресуючого перебігу ХХН у хворих, що перенесли COVID-19. Дисертантка довела, що  $\beta$ 2-мікроглобулін сечі може використовуватися як маркер прогнозу прогресуючого перебігу ХХН у хворих, що перенесли COVID-19. Вперше визначено велике значення ТФР- $\beta$ 1 та VEGF у прогнозуванні прогресуючого

перебігу ХХН у хворих, що перенесли COVID-19. В роботі виявлено кореляції між вмістом VEGF крові та сечі та добової протеїнурії, а також з ШКФ. Авторкою вперше розроблено діагностичний інструмент, за допомогою якого можливо виявити фактори прогресування ХХН та верифікувати діагноз гломерулонефриту у хворих, які перенесли COVID та мали не уточнений діагноз ХХН. Із використанням методу кластерного та класифікаційного аналізу авторка визначила основні чинники діагностики та прогнозування прогресуючого перебігу хронічної хвороби нирок - TGF- $\beta$ 1 сечі, VEGF сечі,  $\beta$ 2-мікроглобулін сечі.

Матеріали дисертації апробовано на наукових вітчизняних та міжнародних конференціях, форумах, симпозіумах з відповідної тематики та опубліковані у вітчизняних та зарубіжних наукових медичних друкованих та інтернет-виданнях.

### **Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації**

Наукові положення та висновки дисертаційної роботи Горбан Б.В. повністю відповідають поставленій меті та завданням. У дисертації використано абсолютно достатню кількість літературних джерел (270, з яких 112 вітчизняних та 158 зарубіжних). Переважають праці за останні 5 років, за допомогою чого було проведено старанний та докладний аналіз досліджуваної проблеми на даний час та визначити питання, які на сьогодні недостатньо розроблені.

Групи пацієнтів чітко розподілені та рандомізовані за допомогою сучасних методів дослідження (клінічні, біохімічні, інструментальні, імуноферментні, статистичні). Дисертанткою обстежено 102 пацієнти та проведено ретроспективне дослідження 45 історій хвороб хворих на хронічну хворобу нирок, що є достатнім для отримання достовірних результатів та їх правильної інтерпретації.

Проведено ретельний аналіз результатів роботи, їх статистична обробка, для якої застосовані сучасні методи варіаційної статистики, ліцензовані

комп'ютерні програми. Отримані результати є об'єктивними та статистично значущими. Всі наукові положення, висновки та практичні рекомендації є обґрунтовані та вірогідні.

### **Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності**

Автором вирішено поставлені завдання на високому науковому рівні. Дисертантка самостійно проаналізувала наукові літературні джерела, які відібрала для наукової роботи, визначила тему дисертаційного дослідження, створила план дослідження, набрала матеріал для дослідження, виконала лабораторні, біохімічні, інструментальні, імуноферментні, статистичні методи дослідження, а також самостійно написала та проілюструвала всі розділи дисертації, здійснила статистичну обробку та аналіз отриманих результатів дослідження, висновки та практичні рекомендації.

У наукових працях, які опубліковані у співавторстві, основна частка роботи та ідея належать автору дисертації. Отже, автор безумовно цілком оволоділа методиками наукової роботи, а також здобула відповідну кваліфікацію, яка необхідна при виконанні дисертаційної роботи.

### **Теоретичне і практичне значення результатів дослідження**

В результаті проведених досліджень поглиблено уявлення про механізми та особливості прогресування ХХН у хворих, які перенесли COVID-19, розширено спектр методів діагностики уражень нирок у даних пацієнтів. Рекомендовано хворим на ХХН, які перенесли COVID-19 середнього ступеня важкості визначати основні неінвазивні критерії прогресування ХХН - доплерографічні показники: систолічну та діастолічну швидкість кровоплину, індекс резистентності судин нирок та основні маркери прогресування ХХН - ТФР- $\beta$ 1 сечі, VEGF сечі,  $\beta$ 2-мікроглобулін сечі.

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

багатопрофільна лікарня", відділення амбулаторного діалізу МЦ ТОВ "Еврика Медікал Фаундейшн", відділення трансплантації нирки Національного наукового центру трансплантації та хірургії ім. О.О.Шалімова, а також у навчальний процес кафедри внутрішньої медицини та кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинського державного медичного університету (лекції та практичні заняття), про що свідчать відповідні акти впроваджень.

Результатами впровадження є підвищення якості діагностики прогресуючого перебігу хронічної хвороби нирок у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу.

### **Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому**

Дисертаційну роботу побудовано за загальноприйнятим планом, оформлено відповідно до сучасних вимог, робота викладена літературною українською мовою з мінімальною кількістю помилок на 198 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 (112 вітчизняних та 158 зарубіжних). Дисертаційна робота ілюстрована 24 рисунками та 21 таблицею.

Вступ структурований згідно сучасних вимог. У розділі I відображено результати аналізу основних наукових праць в обраному науковому напрямку, має 3 підрозділи, написаний без зауважень.

У розділі II подано загальну характеристику обстежених, докладно представлені методи дослідження. Розділ містить посилання на дотримання в процесі досліджень принципів біоетики, містить дизайн дослідження, а також в кінці розділу наведено методи статистичної обробки результатів дослідження.

Розділ III містить результати дослідження пероксидних процесів та процесів антиоксидантного захисту у хворих з хронічними ураженнями нирок, що перенесли коронавірусну хворобу. Автор чітко висвітлює основні

положення, що поставлені в меті та завданнях дослідження. Всі результати порівнюються з відповідними даними хворих без анамнезу COVID-19. Розраховано індекс оксидативного стресу, який, як показує автор, може бути інформативним щодо прогресуючого перебігу ХХН у післяковідних пацієнтів. Розділ завершено стислим підсумком.

Розділ IV вивчає морфо-функціональний стан еритроцитів, автор прослідковує зв'язок визначених показників з доплерографічними змінами з боку судин нирок у хворих на ХХН, які перенесли коронавірусну хворобу. Дисертантка визначає тут маркери прогресуючого перебігу ХХН у післяковідних хворих, якими виступають показники відносної в'язкості еритроцитарної суспензії та доплерографічні показники систолічної та діастолічної швидкості кровотоку, а також індекс резистентності судин нирок. Розділ завершує короткий підсумок проведеної роботи.

Розділ V розглядає діагностичну цінність  $\beta_2$ -мікроглобуліну крові та сечі у хворих з ураженням нирок, які перенесли коронавірусну хворобу і також визначає  $\beta_2$ -мікроглобулін сечі як високочутливий маркер прогресуючого перебігу ХХН у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу. У розділі проведено кореляційні дослідження показників  $\beta_2$ -мікроглобуліну сечі з основними факторами прогресування хвороб нирок (протеїнурією та ШКФ). Розділ завершується підсумовуючим резюме.

Розділ VI присвячено характеристиці порушення балансу про- та протизапальних цитокінів у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу та обґрунтування діагностичної цінності тканинного фактора росту ТФР- $\beta_1$  сечі для діагностики прогресуючого перебігу ХХН у пацієнтів після перенесеного COVID-19. У розділі також наведено кореляційний аналіз та оцінку отриманих результатів дослідження. Розділ закінчується коротким резюме.

Розділ VII демонструє результати проведеного кластерного та класифікаційного аналізу, що вказують на основні маркери прогнозування прогресуючого перебігу ХХН у післяковідних хворих - ТФР- $\beta_1$  сечі, VEGF сечі,  $\beta_2$ м сечі. За допомогою кластерного та класифікаційного аналізу

дисертант встановила взаємозв'язок між діагнозом COVID-19 середньої важкості та гломерулонефритом, що дає можливість та допомогу у верифікації діагнозу гломерулонефрит у пацієнтів з неуточненою ХХН. Розділ завершує стислий підсумок.

У розділі «Аналіз і узагальнення отриманих результатів» проведено ретельний аналіз результатів дослідження та порівняння результатів, що отримані з деякими науковими даними інших вітчизняних та зарубіжних науковців. Висновки та практичні рекомендації дисертантка чітко аргументувала, і побудувала їх на основі матеріалів власних досліджень.

### **Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці**

Результати дисертаційної роботи значно поглибили уявлення про особливості перебігу хронічної хвороби нирок у хворих, що перенесли COVID-19 середнього ступеня важкості. Завдяки розширенню знань у даному напрямку стало можливим покращити діагностику та прогнозування ускладненого перебігу ХХН у таких пацієнтів, що безсумнівно сприятиме покращанню стану хворих, віддалення періоду термінальної недостатності функції нирок, а також збереженню та продовженню їх життя. Результати дисертаційного дослідження можуть бути застосовані в навчальному процесі та у практичній діяльності лікарів з метою удосконалення тактики ведення хворих на ХХН що перенесли COVID-19 середнього ступеня важкості.

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

Дисертація написана у відповідності до сучасних вимог, матеріал подано гарною літературною українською мовою. Суттєвих зауважень, які б вплинули на цінність роботи немає.

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



1. Чому Ви рекомендуєте і надаєте таке значення кластерному аналізу для уточнення діагнозу «гломерулонефрит» за умов наявності хворих з неуточненою ХХН? Чи не краще просто зробити біопсію нирок?
2. Поясніть, будь-ласка, чому Ви вказуєте на таку визначну роль тканинного ростового фактора ТФР- $\beta$ 1 та васкуло-ендотеліального фактора росту VEGF як маркерів негативного прогнозу ХХН? А  $\beta$ 2-мікроглобулін Ви не вважаєте маркером негативного прогнозу ХХН? У Вашій роботі Ви надаєте йому також велике значення.

### **Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності**

Результати перевірки дисертаційної роботи програмою «Antiplagiarism» встановили, що текст є оригінальним, плагіату та самоплагіату не було виявлено, а також не виявлено 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», що подана на захист до разової спеціалізованої вченої ради ДФ 76.600.089 на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», є завершеною самостійною кваліфікаційною науковою працею, що містить новітні наукові положення, обґрунтовані отриманими результатами, які розв'язують важливу наукову задачу медицини – удосконалення методів діагностики та прогнозування прогресуючого перебігу ХХН у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу на підставі нових наукових даних про клінічно-патогенетичні особливості перебігу та прогресування зазначеної патології. Робота представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії оформлена відповідно до наказу Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 року «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації». За сучасними науково-методичним рівнем, актуальністю та науково-практичним

значенням дисертаційне дослідження відповідає вимогам п. 6 Постанови Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 року №44 «ПОРЯДКУ присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», а Горбан Богдана Василівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Доктор медичних наук, професор кафедри нефрології та урології інституту післядипломної освіти НМУ ім. О.О. Богомольця

Ірина ДУДАР

Підпис \_\_\_\_\_

Затверджую \_\_\_\_\_



ЗАСВІДЧУЮ  
СЕКРЕТАР УНІВЕРСИТЕТУ

*Ірина Дудар*  
2024.