

ВІДГУК

офіційного опонента

доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри внутрішньої медицини №2 Полтавського державного медичного університету МОЗ України **Катеренчука Івана Петровича** 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.

Дисертаційна робота Горбан Богдани Василівни має велику актуальність не тільки в Україні, але й у всьому світі, так як виконана в пріоритетному напрямку охорони здоров'я – покращення ефективності та удосконалення діагностики захворювань нирок. Робота присвячена розробці методів діагностики прогресуючого перебігу хронічної хвороби нирок (ХХН) у хворих, що перенесли коронавірусну хворобу середнього ступеня важкості. Здавалося б, що у даній категорії хворих грізних ускладнень не повинно бути. Але хворі на ХХН мають більший ризик зараження COVID-19 через пригнічення імунної системи і, як наслідок, мають гірші результати лікування.

На даний час визначено, що коронавірус потрапляє в клітини організму людини через АПФ-2 рецептор, який є ключовим в розумінні прогресування ХХН, лікуванні артеріальної гіпертензії, діабетичної нефропатії. Зокрема, цей рецептор представлений в проксимальному каналці нирок у великій кількості. Отже, при тривалій віремії нирки знаходяться в зоні високого ризику гострого ураження. Наукові дослідження в цьому напрямку показали, що коронавірус наносить організму такий нищівний удар, з наслідками якого прийдеться ще довго боротися, навіть якщо інфекція минула з легким перебігом. Тож у даний

час науковці прогнозують величезну кількість постковідних патологічних станів, до яких необхідно терміново готуватися охороні здоров'я і пацієнтам.

Беручи до уваги надшвидкі темпи прогресування та невдалі спроби корекції ниркових порушень у хворих під час перебігу та після перенесеної коронавірусної хвороби, наразі здійснюється потужний пошук малоінвазивних і найбільш інформативних методів дослідження стану нирок для раннього виявлення їх ураження та неухильного прогресування зниження ниркової функції при даній патології.

Таким чином, актуальність даної роботи беззаперечна через зростання частки пацієнтів з віддаленими патологічними наслідками з боку нирок, зростанням швидкості прогресування ниркової недостатності, що супроводжується втратою працездатності та інвалідизацією даних пацієнтів. Дисертаційна робота охоплює поглиблене вивчення факторів та маркерів прогресування у хворих з ураженням нирок, що перенесли коронавірусну хворобу.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

Сформульовані у дисертації положення та висновки достатньою мірою обґрунтовані, базуються на ретельно статистично опрацьованому фактичному матеріалі, наведеному в роботі. Достовірність та обґрунтованість основних положень роботи зумовлена правильно обраними методичними підходами, достатньою кількістю обстежених хворих (всього обстежено 102 пацієнта з ХХН I-IV стадій, які перенесли коронавірусну хворобу, а також ретроспективне дослідження 45 історій хвороб за темою наукової роботи та 20 практично здорових осіб), використанням сучасних, інформативних методів дослідження, що відповідають поставленій меті та завданням роботи, а також аналітичних методів параметричної і непараметричної статистики.

Наявний у дисертації ілюстративний матеріал повністю відображає об'єм проведених досліджень та містить необхідну наукову інформацію. Робота ілюстрована 24 рисунками та 21 таблицею, в яких повністю відображено об'єм

та інформативність проведених досліджень. Аналіз і узагальнення результатів дослідження зроблено ґрунтовно із залученням достатньої кількості літературних джерел для порівняння та підтвердження власних даних.

Здобувачем застосовано сучасні статистичні методи опрацювання даних, що дало підстави оцінити отримані результати досліджень із позицій медицини, заснованої на свідченнях, а їх аналіз та сформульовані наукові положення – як достовірні, чітко сформульовані і цілком аргументовані.

Зазначене вище свідчить, що отримані результати, наукові положення та висновки дисертаційного дослідження є обґрунтованими та вірогідними.

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

3. Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів, проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях.

Дисертаційна робота визначається високою новизною та інформативністю. Дисертанткою вперше вивчено клініко-патогенетичні особливості перебігу ХХН І – ІV ст. додіалізних стадій у хворих, що перенесли коронавірусну хворобу середнього ступеня важкості. Дане дисертаційне дослідження відрізняється від проведених раніше тим, що 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 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 швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ), протеїнурією. Доведено, що β 2-мікроглобулін сечі може бути використано як маркер прогнозу прогресуючого перебігу ХХН у хворих, що перенесли коронавірусну хворобу. Вперше обґрунтовано значення тканинного ростового фактора (ТФР- β 1) та судинного ендотеліального фактору росту (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 гломерулонефритом (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- β 1 сечі, VEGF сечі, β 2-мікроглобулін сечі).

Матеріали дисертаційної роботи пройшли апробацію на наукових вітчизняних та міжнародних конференціях, форумах, симпозиумах з відповідної тематики та опубліковані у вітчизняних та зарубіжних виданнях.

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

Висновки і наукові положення, що вказані у даній дисертаційній роботі, цілком відповідають поставленій меті роботи та сформульованим завданням.

Дисертантка використала достатню кількість джерел літератури - 270 джерел, з них 112 вітчизняних та 158 зарубіжних авторів та займає 36 сторінок. Переважна кількість праць за останні 5 років. Це дозволило їй провести ретельний аналіз стану проблеми на даний час та встановити не вивчені на сьогодні питання.

Досліджувані групи хворих ретельно підбрані, рандомізовані у цілому, за допомогою сучасних методів дослідження (клінічні, біохімічні, інструментальні, імуноферментні. Обстежено 102 хворих та проведено ретроспективне дослідження 45 історій хвороб хворих на ХХН на ХХН I-IV стадії, що є достатнім для отримання вірогідних результатів досліджень та їх правильної інтерпретації.

Отримані автором результати є об'єктивними та статистично значущими. Проведено ретельний аналіз результатів роботи, їх статистична обробка, для якої застосовані сучасні методи варіаційної статистики, ліцензовані комп'ютерні програми. Всі наукові положення, висновки та практичні рекомендації є обґрунтовані і достовірні.

5. Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

Дисертанткою на достатньо високому науковому рівні вирішено поставлені завдання, самостійно проаналізовано наукові літературні джерела, відібрані для дисертації, визначено тему дисертаційного дослідження, побудовано план дослідження, набрано матеріал для дослідження, виконано біохімічні, інструментальні, імуноферментні, статистичні методи дослідження. Автором самостійно написано та проілюстровано всі розділи дисертації, проведено статистичну обробку та аналіз отриманих результатів дослідження, висновки та практичні рекомендації. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, основна частка праці, а також ідея належать особисто автору. Це все підтверджує ретельне оволодіння методиками наукової праці, а також відповідної кваліфікації, що необхідна при виконанні дослідницької роботи.

6. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

В результаті проведеної роботи дисертантка отримала статистично обґрунтовані нові наукові дані, що дозволило покращити діагностику та прогнозування прогресуючого перебігу ХХН у хворих, що перенесли COVID-19. Дисертанткою визначено основні критерії прогресування ХХН у хворих, що перенесли COVID-19 такі, як значне зниження рівня доплерографічних показників у досліджуваних пацієнтів відносно норми. Звернено увагу на важливе значення інтегрального показника балансу пероксного окислення ліпідів/оксидантного стресу – індексу окисного стресу (ІОС), а також відносної в'язкості еритроцитарної суспензії (ВВЕС) для оцінки та прогнозування прогресуючого ураження нирок.

Практичне значення роботи полягає в тому, що в результаті проведених досліджень та зроблених висновків роботи здобувачем визначено основні неінвазивні критерії прогресування ХХН у хворих, що перенесли коронавірусну хворобу - зниження доплерографічних показників відносно норми: V_s нижче 12%; V_d нижче 40%; підвищення IR більш, як на 45% 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", терапевтичного відділення КНП "Сторожинецька багатoproфільна 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 засвідчують відповідні акти впроваджень.

Це сприяло покращенню ефективності діагностики прогресуючого перебігу ХХН у хворих, що перенесли коронавірусну хворобу.

7. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому

Поставлені завдання дисертаційного дослідження вирішено здобувачем на достатньо високому інформаційно-науковому рівні. Разом з керівником було визначено тему роботи, здобувач 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 на ХХН, що перенесли коронавірусну хворобу середнього ступеня важкості. Здобувачем здійснено клінічний етап роботи, який включав відбір, фізичне обстеження хворих та практично здорових, відбір та ретельне ретроспективне вивчення історій хвороб пацієнтів за темою дисертації, підготовку лабораторного матеріалу для визначення показників. Здобувач 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 автору. Автор ретельно оволоділа виконаними методиками наукової роботи, а також отримала відповідну кваліфікацію для виконання даної дослідницької роботи.

Дисертаційну роботу побудовано за загальноприйнятим планом, оформлено відповідно до сучасних вимог, робота викладена літературною українською мовою з мінімальною кількістю помилок на 203 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.

Вступ структурований правильно, 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.

Розділ I увібрав в себе сучасні джерела та наукові праці, ґрунтовно та цілісно описує тематику дисертаційного дослідження з дотриманням методологічних вимог.

Розділ II містить загальну характеристику обстежених хворих, наведено методологічні принципи та методи дослідження, посилання на дотримання в процесі досліджень принципів біоетики та вказівки про відповідні документи. Логічно побудований дизайн дослідження. Наведено методи статистичної обробки даних.

Розділ III розкриває вивчення дисертанткою перебігу пероксидних процесів та процесів антиоксидантного захисту у хворих з хронічними ураженнями нирок, що перенесли коронавірусну хворобу. Він добре висвітлює основні положення, висвітлені в меті та завданнях дослідження. Отримані дані є надзвичайно інформативними щодо виявлених маркерів прогресуючого перебігу ХХН у післяковідних пацієнтів.

Розділ IV характеризує морфо-функціональний стан еритроцитів, а також доплерографічні зміни з боку судин нирок у хворих на ХХН, які перенесли коронавірусну хворобу. У розділі дисертанткою визначено показники відносної в'язкості еритроцитарної суспензії та доплерографічні показники систолічної та діастолічної швидкості кровотоку, а також індекс резистентності судин нирок як маркери прогресуючого перебігу ХХН у післяковідних хворих.

Розділ V демонструє діагностичну цінність β_2 -мікроглобуліну крові та сечі у хворих з ураженням нирок, які перенесли коронавірусну хворобу і також визначено β_2 -мікроглобулін сечі як високочутливий маркер прогресуючого перебігу ХХН у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу.

. В розділі VI дисертантка характеризує порушення балансу про- та протизапальних цитокінів у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу та визначає діагностичну цінність тканинного ростового фактора ТФР- β_1 сечі для діагностики прогресуючого перебігу ХХН у післяковідних пацієнтів.

У розділі VII за допомогою кластерного та класифікаційного аналізу, дисертантка визначає та доводить, що основними маркерами прогнозування прогресуючого перебігу ХХН у післяковідних хворих є ТФР- β 1 сечі, VEGF сечі, β 2-мікроглобуліну сечі. Також за допомогою даного статистичного методу автор встановлює взаємозв'язок між діагнозом COVID-19 середньої важкості та ГН, що дає можливість верифікувати діагноз ГН через 8-12 місяців серед хворих з неуточненою ХХН.

Усі розділи авторка завершує стислими чіткими висновками та оцінкою отриманих результатів дослідження.

Розділ «Аналіз і узагальнення отриманих результатів» показує ретельний аналіз результатів дослідження та супроводжується посиланнями на сучасні дані щодо вивчення досліджуваної теми, містить полемічний компонент.

Висновки та практичні рекомендації аргументовані і логічно витікають із матеріалів власних досліджень.

8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці

Результати проведеного дослідження значно розширюють та поглиблюють знання щодо особливостей перебігу хронічної хвороби нирок у хворих, що перенесли коронавірусну хворобу. Підвищення ефективності діагностики та прогнозування прогресуючого перебігу ХХН у даних пацієнтів сприяє покращанню стану хворих та якості їх життя, відтермінуванню періоду термінальної недостатності функції нирок. Результати дисертаційного дослідження можуть бути використані як в навчальному процесі, так і в практичній діяльності лікарів при визначенні тактики ведення хворих на ХХН що перенесли коронавірусну хворобу. Отримані результати дослідження впроваджено в практичну діяльність лікувально-профілактичних закладів та навчальний процес кафедр медичних закладів вищої освіти.

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

Слід відзначити, що текст дисертації, як за змістом, так і редакційно, викладено та оформлено здобувачем якісно. Ілюстрації чітко віддзеркалюють результати досліджень та допомагають сприйняттю великої кількості матеріалу. Принципових зауважень до дисертаційної роботи немає.

Запитання до здобувача:

1. Як Ви думаєте, чи пов'язана негативна динаміка судинного ендотеліального ростового фактора VEGF зі змінами при проведенні ультразвукового дуплексного дослідження нирок? Якщо так, то поясніть свою відповідь.

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

10. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

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

11. 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 хронічної хвороби нирок у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу. 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».

Завідувач кафедри внутрішньої медицини №2

Полтавського державного медичного університету

доктор медичних наук, професор



Іван КАТЕРЕНЧУК

Підпис доктора медичних наук професора Катеренчука Івана Петровича

ЗАСВІДЧУЮ

Вчений секретар

Полтавського державного медичного університету

кандидат біологічних наук, доцент



Валентина ФІЛАТОВА