

Відгук

офіційного опонента, завідувача кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Полтавського державного медичного університету МОЗ України,

доктора медичних наук, професора

Казакова Юрія Михайловича

на дисертаційну роботу Магійович Соломії Робертівни

«Клініко-патогенетичні особливості ураження нирок у хворих з

коронавірусною хворобою та їх корекція»,

подану до Разової спеціалізованої вченої ради ДФ 35.600.123 при

Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України для офіційного захисту на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222-Медицина в галузі знань 22-Охорона здоров'я

Актуальність теми. Пандемія COVID-19, що розпочалася наприкінці 2019 року, стала глобальною кризою охорони здоров'я та призвела до широкого спектру уражень органів та систем. Серед численних ускладнень, ураження нирок та ендотеліальна дисфункція виявилися особливо значущими, впливаючи на перебіг та прогноз захворювання.

Актуальність даного дослідження зумовлена поширеністю ниркових уражень, адже попри початкові припущення про незначну частоту ниркових ускладнень, подальші дослідження показали, що ураження нирок є поширеним явищем, особливо у пацієнтів з важким перебігом COVID-19. Необхідність ранньої діагностики та моніторингу функції нирок у пацієнтів з COVID-19 є критично важливою для запобігання незворотнім ураженням.

Ендотеліальна дисфункція відіграє важливу роль у патогенезі COVID-19, сприяючи розвитку важких ускладнень, таких як ГРДС, тромбоемболія та поліорганна недостатність. Розуміння механізмів ендотеліальної дисфункції є важливим для розробки нових терапевтичних підходів. Пацієнти з супутніми захворюваннями, такими як цукровий діабет 2 типу та артеріальна гіпертензія, мають підвищений ризик розвитку важкого перебігу COVID-19 та ураження

нирок. Дослідження впливу COVID-19 на функцію нирок у цих пацієнтів є особливо важливим для визначення груп ризику та розробки індивідуалізованих стратегій лікування.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами.

Дисертаційна робота Магійович С.Р. є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького ФПДО «Особливості патогенезу, діагностики та лікування захворювань серцево-судинної, травної, ендокринної та дихальної систем в клініці та експерименті» (№ державної реєстрації 0120U002142). Дисертантка є співвиконавцем цієї теми.

Ступінь обґрунтованості та достовірність наукових положень, висновків, рекомендацій, сформульованих у дисертації.

З метою вирішення дослідницьких питань, дисертанткою було сформульовано мету і відповідно до неї поставлені п'ять завдань. Дисертаційна робота Магійович С.Р. виконана на сучасному рівні на основі принципів доказової медицини згідно визначених критеріїв включення та виключення.

Методологічні підходи, що застосовані при виконанні дослідження, є оптимальними і достатніми для розв'язання мети та поставлених завдань. Сучасний статистичний аналіз підтверджує достовірність отриманих результатів на достатньому клінічному матеріалі, що доводить обґрунтованість наведених даних у висновках дисертаційної роботи.

Наукова новизна отриманих результатів.

Дослідження значно поглиблює розуміння механізмів ураження нирок у пацієнтів, які перенесли COVID-19. Воно продемонструвало, що зниження функції нирок корелює з тяжчим перебігом захворювання, що проявляється

кровохарканням, гематурією, набряками, а також підвищеними рівнями запальних маркерів.

Вперше в Україні було встановлено, що знижена функція нирок значно збільшує ризик летального результату у пацієнтів з COVID-19. Дослідження також ідентифікувало ключові фактори ризику смерті, такі як чоловіча стать, серцева недостатність та підвищені рівні D-димеру та запальних маркерів.

Робота уточнила зв'язок між COVID-19 та гострим пошкодженням нирок (ГПН) у пацієнтів з гіпертензивною та діабетичною нефропатією, показавши, що ГПН частіше розвивається у пацієнтів з гіпертензивною нефропатією без супутнього діабету. Також підтверджено, що підвищений рівень цистатину С є предиктором розвитку ГПН.

Дослідження виявило, що у пацієнтів з діабетичною нефропатією спостерігаються зміни в системі газотрансмітерів, що потенційно може впливати на перебіг захворювання і бути важливим маркером прогнозування перебігу даної патології.

Дисертаційна робота надала нові дані щодо патогістологічних змін у нирках померлих пацієнтів, дозволивши розрізнити ураження, безпосередньо спричинені COVID-19, та зміни, пов'язані з хронічними захворюваннями, що може бути підґрунтям для подальшої розробки патогенетичного лікування ураження нирок при цьому тяжкому захворюванні.

Практичне значення одержаних результатів Дисертаційне дослідження чітко демонструє необхідність стратифікації ризику у пацієнтів з COVID-19 середнього та важкого ступеня. Доведено, що використання таких показників, як швидкість клубочкової фільтрації, рівні СРП, інтерлейкіну-6, D-димеру та прокальцитоніну, дозволяє своєчасно визначити пацієнтів з високим ризиком важкого перебігу та смерті, що є критично важливим для оптимізації лікування та забезпечення нефропротекції.

Практична цінність роботи полягає в тому, що вона підкреслює важливість ретельного моніторингу та корекції функції нирок у пацієнтів з COVID-19. Доведено, що зниження ШКФ є незалежним фактором ризику смерті, що вимагає належної медикаментозної корекції. Особливу увагу слід

приділяти пацієнтам з гіпертензивною та діабетичною нефропатією, яким необхідно регулярно визначати рівень креатиніну для раннього виявлення ГПН, а також рівень цистатину С для оцінки ризику розвитку цього ускладнення.

Обсяг та структура роботи, оцінка змісту дисертації та її завершеність.

Дисертаційна робота викладена українською мовою на 183 сторінках комп'ютерного тексту (з них основний текст складає 115 сторінок). Дисертаційне дослідження має традиційну структуру та складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, результатів власних досліджень, викладених у трьох розділах, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури та додатків. Дисертація ілюстрована 21 таблицею та 19 рисунками. Список використаних джерел включає 238 наукових праць, з яких 41 кирилицею і 197 латиницею. У кінці кожного розділу результатів власних досліджень наведені публікації авторки, у яких висвітлені основні дані, відображені у розділі.

Вступна частина включає усі складові, передбачені вимогами до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії. Мету сформульовано чітко, завдання дослідження конкретизовані у відповідності до мети, викладені послідовно, методологічно вірно та є логічними.

У першому розділі представлений змістовний огляд сучасної літератури, в якому аналітично оцінюється значна кількість вітчизняних та іноземних літературних джерел, відображено сучасні погляди на перебіг коронавірусної хвороби, поєднаної з ураженням нирок.

Розділ написаний ґрунтовно з цитуванням актуальних англomовних наукових публікацій. Глибина літературного пошуку становить здебільшого останні 5 років.

У другому розділі висвітлено основні матеріали та методи дослідження, охарактеризовані групи дослідження з урахуванням віку, статі та супутньої соматичної патології. Усі дані наглядно відображені у таблицях та на рисунках.

«Результати власних досліджень» описані у 3-5 розділах, які повністю відображають мету та поставлені завдання дослідження.

Розділ 3 «Клініко-патогенетичні особливості перебігу коронавірусної хвороби з ураженням легень та нирковою дисфункцією». Даний розділ присвячено клінічним особливостям перебігу захворювання, структурі супутньої патології, гематологічним показникам, параметрам гемостазу, маркерам запального процесу у групах пацієнтів залежно від рівня ШКФ. Проведено аналіз важливості різних факторів у прогнозуванні смерті та виживання.

У групі хворих з нирковою дисфункцією спостерігали достовірно вищий рівень смертності: серед пацієнтів 1 групи померло 7 хворих (5,3 %), тоді як у 2-ій групі померло 22 хворих (19,8 %), $p=0,0005$.

Під час аналізу впливу результатів лабораторних показників виявлено, що найбільший внесок у смертність зробили рівень Д-димеру, САК, ШОЕ, СРП, феритин. Меншою мірою, проте з однаковою відносною важливістю, відігравали роль вміст інтерлейкіну-6, цистатину С, ШКФ та АЛТ.

Розділ 4 «Порівняння клініко-лабораторних та інструментальних показників хворих на COVID-19 та нефропатію, асоційовану із артеріальною гіпертензією і/або цукровим діабетом 2 типу». У даному розділі представлено результати порівняння клініко-лабораторних показників госпіталізованих пацієнтів з коронавірусною хворобою середнього та важкого ступеня з нефропатією, асоційованою з артеріальною гіпертензією і/або цукровим діабетом 2 типу. Особлива увагу приділена функції нирок, взаємозв'язкам між маркерами дисфункції нирок, запалення та тромбозу, особливостям системи газотрансмітерів. З'ясовано частоту виникнення ГПН серед пацієнтів з коронавірусною хворобою та нефропатією, асоційованою із АГ і/або ЦД2. У групі хворих з гіпертензивною нефропатією без наявного

цукрового діабету 2 типу ГПН під час стаціонарного лікування виникало достовірно частіше, ніж у хворих з діабетичною нефропатією, та становило 27,7 % проти 9,3 %, $p=0,03$. Також при аналізі результатів дослідження сироваткового рівня цистатину С на момент госпіталізації з'ясовано, що серед хворих з нефропатією, асоційованою з АГ і/або ЦД2, у яких виникло ГПН під час перебування у стаціонарі у 13 (92,9 %) був підвищений рівень цистатину С, тоді як серед хворих, в яких не виникало ГПН частка осіб з підвищеним рівнем цистатину С становила 35 (53,0 %) хворих.

Розділ 5 «Патогістологічні зміни нирок померлих пацієнтів з коронавірусною хворобою». У даному розділі представлено аналіз 70 протоколів патолого-анатомічних досліджень пацієнтів, які померли в стаціонарі, куди були госпіталізовані з приводу важкого перебігу COVID-19 з ураженням легень. Встановлено, що гістопатологічні прояви, пов'язані з гострим ушкодженням каналців є основними результатами аутопсії нирок пацієнтів з COVID-19, тоді як гломерулосклероз, артеріосклероз та дистрофії каналців свідчать про наявність фонових захворювань.

У розділі «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» авторка узагальнює результати дослідження, представлені у дисертаційній роботі, ретельно підкреслює та порівнює отримані дані з результатами досліджень, описаних у вітчизняних та закордонних наукових публікаціях. Отримані результати дають змогу рекомендувати основні положення дисертації до впровадження у клінічну практику.

Висновки включають 5 положень, сформульованих на основі результатів дослідження. Вони відповідають меті та завданням дослідження, відображають наукову новизну та підкреслюють теоретичне та практичне значення даної наукової праці.

Практичні рекомендації висвітлені у 3 пунктах, які легко впровадити в клінічну практику з метою оптимізації діагностики функції нирок у пацієнтів з коронавірусною хворобою під час стаціонарного лікування.

В цілому дисертація написана та оформлена відповідно до вимог МОН України та не викликає суттєвих зауважень.

Повнота викладу результатів дисертаційного дослідження в опублікованих працях, особистий внесок у них автора.

За матеріалами дисертації опубліковано 14 наукових праць, з них: 3 статті у виданнях, індексованих у наукометричній базі Scopus, 5 статей у фахових наукових виданнях України та 6 тез доповідей у матеріалах міжнародних наукових конференцій.

Отже, в опублікованих наукових працях Магійович С.Р. висвітлені усі основні результати дисертаційного дослідження.

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

У представленому на рецензію дослідженні здобувачка демонструє високий рівень виконання наукового завдання та володіння науковою методологією. Встановлена мета дослідження повністю відповідає змісту викладеного матеріалу в дисертації. Поставлені у роботі задачі виконані повною мірою, мають чіткі висновки, зроблені на основі глибокого аналізу отриманих результатів. Методологія виконання дисертаційної роботи обрана правильно з урахуванням можливого впливу додаткових факторів. Дизайн дослідження, контингент пацієнтів, спектр лабораторних досліджень є оптимальними для досягнення наукової мети. Методи описової та порівняльної статистики обрані відповідно до поставлених завдань, та забезпечили ґрунтовність отриманих результатів. Проведений повноцінний аналіз та узагальнення отриманих даних, формулювання та лаконічність висновків, оформлення дисертації засвідчують оволодіння Радченко А.О., компетенціями, необхідними для доктора філософії.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Результати, що отримані в дисертаційній роботі Радченко Анастасії Олегівни, мають суттєвий теоретичний зміст та практичне значення, відповідно, їх можна впроваджувати у терапевтичний процес відділень соматичної патології, роботу лікарів терапевтичного та інфекційного профілю, а також в науковий та навчальний процес кафедр внутрішньої та профілактичної медицини закладів вищої освіти України.

Дискусійні положення та зауваження до дисертації, її змісту та оформлення.

В цілому дисертаційна робота Магійович С.Р., що виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України (науковий керівник д.м.н., проф. Складов Є.Я.), написана традиційно на високому науково-методичному рівні. Структура дисертації відповідає вимогам Порядку, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 р. Дисертація Магійович С.Р. розв'язує актуальне науково-практичне завдання сучасної медицини – оптимізацію діагностики функції нирок у пацієнтів із коронавірусною хворобою на підставі результатів клініко-анамнестичних та лабораторно-інструментальних досліджень під час стаціонарного лікування.

Дисертаційна робота Магійович С.Р. виконана на достатньому науково-методичному рівні, має чітке теоретичне та практичне спрямування. За своєю актуальністю і науковою новизною, оригінальним дизайном дослідження та манерою викладення матеріалу робота складає позитивне враження.

В цілому робота виконана та написана на високому методологічному рівні. Принципових зауважень щодо змісту і оформлення дисертації немає.

Проте, слід зазначити наступне:

1. В матеріалах дисертації присутні деякі орфографічні та стилістичні помилки, які потребують виправлення та корекції.

2. Доцільно було б в клінічній дисертаційній роботі навести не одну, а ряд клінічних прикладів, що могло б значно покращити якість та наочність представленого матеріалу.

3. В процесі виконання наукової роботи було би доцільним надати оцінку стану обстежених і пролікованих хворих на протязі деякого періоду часу в катамнезі.

4. Дисертанту було б бажано акцентувати увагу на те, що маркери раннього пошкодження нирок і порушення їх функцій при COVID-19 є не тільки важливим прогностичним маркером перебігу даної патології а і основою до впровадження комплексної етіопатогенетичної терапії основного захворювання і його ускладнень.

Однак зроблені зауваження ні в якій мірі не знижують позитивної оцінки дисертації, її важливого теоретичного значення для науки та практичної медицини.

В рамках наукової дискусії хотілося б почути відповіді на наступні запитання:

1. Як Ви можете пояснити більшу частоту виникнення ГПН у пацієнтів з гіпертензивною нефропатією, ніж у групі хворих з діабетичною нефропатією ?
2. Які методи діагностики та корекції порушення функції нирок під час стаціонарного лікування коронавірусної хвороби Ви пропонуєте застосовувати у хворих з нефропатією, асоційованою з з АГ і/або ЦД2 ?

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності.

Рукопис Магійович Соломії Робертівни «Клініко-патогенетичні особливості ураження нирок у хворих з коронавірусною хворобою та їх

корекція» перевірено на плагіат. Рівень оригінальності даного дослідження становить 96,3 % , що виключає наявність ознак плагіату. Знайдені співпадиння у фразах не містять текстових запозичень, характерних для академічного плагіату, та є правомірними щодо вимог академічної доброчесності. Збіги наявні з власними публікаціями, окремими посиланнями на бібліографічні джерела, загальноживаними термінами та словосполученнями. Цитування у тексті дисертаційної роботи та список використаної літератури оформлені згідно рекомендацій Міністерства освіти і науки України. Дисертанткою дотримано вимоги норм законодавства про авторське право.

Наукове дослідження проведено з дотриманням усіх етичних норм і вимог, які висуваються до біомедичних досліджень. Всі учасники були ознайомлені з метою та методами дослідження, після чого кожний пацієнт підписав інформовану згоду про участь у науковому дослідженні та про обробку персональних даних, затверджений комісією з питань етики наукових досліджень ЛНМУ ім. Данила Галицького протокол №10 від 20.12.21р. у відповідності до положень Конвенції Ради Європи «Про захист прав гідності людини в аспекті біомедицини» (1997 р.) та Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.).

Таким чином у даній дисертаційній роботі не встановлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації та іншого виду порушень, які могли би поставити під сумнів самостійний характер виконання дисертанткою наукового дослідження.

Висновок

про відповідність дисертації вимогам, які висуваються на здобуття
наукового ступеня доктора філософії

Аналіз змісту дисертації та опублікованих праць Магійович С.Р. дає підстави зробити висновок, що дисертаційна робота за темою: «Клініко-патогенетичні особливості ураження нирок у хворих з коронавірусною хворобою та їх корекція», виконана під науковим керівництвом професора Склярова Є. Я., і представлена на здобуття ступеня доктора філософії за

спеціальністю 222 – Медицина (22 – Охорона здоров'я), є завершеним, цілісним і самостійним науковим дослідженням, що має наукову новизну, теоретичне та практичне значення і вирішує актуальне науково-практичне завдання: оптимізацію діагностики функції нирок у пацієнтів із коронавірусною хворобою на підставі результатів клініко-анамнестичних та лабораторно-інструментальних досліджень під час стаціонарного лікування. Дисертаційне дослідження за методичним рівнем, актуальністю, дизайном, обсягом клінічного матеріалу, науковою новизною, обґрунтованістю висновків та практичною цінністю відповідає існуючим вимогам до дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії згідно з Постановою Кабінету Міністрів України №44 від 12 січня 2022 року «Про затвердження Порядку присудження наукового ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», а здобувач Магійович Соломія Робертівна заслуговує присвоєння наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 – «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина».

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри

пропедевтики внутрішньої медицини

Полтавського державного медичного університету

МОЗ України,

д. мед. наук, професор

Ю.М. Казаков

