

РЕЦЕНЗІЯ

доктора медичних наук, доцента кафедри нефрології та НЗТ НУОЗ України імені П.Л. Шупика **Бевзенко Тетяни Борисівни** на дисертаційну роботу Денової Лідії Данилівни на тему: **«Уромодуліновий профіль: клініко-лабораторна оцінка, значення в ранній діагностиці та оптимізації лікування хворих на хронічну хворобу нирок 1-3 стадії»**, надану до фахового семінару для попередньої експертизи дисертації на здобуття наукового ступеня доктор філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (наукова спеціальність 14.01.37 «Нефрологія»).

Науковий керівник: Кушніренко Стелла Вікторівна, доктор медичних наук, професор кафедри нефрології та НЗТ Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

Актуальність теми дисертації

Проблема хронічної хвороби нирок (ХХН) є однією з ключових у сучасній нефрології, враховуючи її поширеність, асоціацію з підвищеним ризиком серцево-судинних подій, інвалідизації та смертності. Особливої уваги вимагає популяція пацієнтів з ХХН початкових стадій, у яких своєчасне виявлення функціональних змін у нефроні відкриває можливості для запобігання швидкому прогресуванню захворювання.

У контексті удосконалення інструментів ранньої діагностики зростає інтерес до біомаркерів тубулярного походження. Серед них особливу наукову та клінічну цінність має уромодулін — глікопротеїн, який експресується лише в дистальному відділі нефрона. На відміну від креатиніну або рШКФ, визначення уромодуліну може дозволити оцінити інтактність тубулоінтерстиціального апарату, що особливо важливо на доклінічних етапах.

Розширення уявлень про діагностичну роль уромодуліну, зокрема через аналіз його абсолютних значень та похідних індексів, становить значний науковий інтерес і може мати практичне значення. Обраний підхід до аналізу уромодулінового профілю, а також оцінка реакції на використання

антиоксидантів (глутатіон, коензим Q10) — є актуальним з точки зору розробки персоналізованих підходів до лікування ХХН.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дослідження за темою «Уромодуліновий профіль: клініко-лабораторна оцінка, значення в ранній діагностиці та оптимізації лікування хворих на хронічну хворобу нирок 1-3 стадії» зроблено в рамках НДР кафедри, що фінансується за рахунок коштів державного бюджету «Організація та надання нефрологічної допомоги в умовах обмежених ресурсів та військового стану» (державний реєстраційний номер 0123U101260, 2023-2024 рр.) та ініціативно-пошукової НДР «Вивчення впливу гіпоурикемічної терапії у пацієнтів з ХХН та обґрунтування оптимальної терапії» (державний реєстраційний номер 0119U101718, 2019-2025 рр.).

Наукова новизна дисертаційної роботи

Дисертанткою вперше проведено системний аналіз уромодулінового профілю у пацієнтів із ХХН 1–3 стадії із застосуванням як абсолютних, так і похідних індексів. Деякі запропоновані індекси ($\Delta uUmod_{24}$, $uUmod/sUmod$, $sUmod/sCrea$) виявилися клінічно інформативними у порівнянні з традиційними маркерами. Вперше обґрунтовано використання індексів уромодуліну як предиктора функціонального стану нефрону ($uUmod/sUmod$), а також для персоналізованої стратегії ведення пацієнтів з ХХН.

Вперше доказово продемонстровано специфічний вплив глутатіону та коензиму Q10 на уромодуліновий профіль в сироватці та сечі. Вперше встановлено, що ефект глутатіону реалізується переважно через добову екскрецію уромодуліну, тоді як коензим Q10 демонструє зв'язок із рівнем сивороткового уромодуліну ($sUmod$) та комплаєнсом.

Застосовано інноваційний підхід до стратифікації пацієнтів з урахуванням біомолекулярних, клінічних та поведінкових параметрів.

Практичне значення дисертаційної роботи

В ході дослідження визначено зміни уромодуліну запропонованих похідних індексів в крові та сечі при ХХН 1-3 стадії. Результати дослідження мають значну клінічну перспективу при впровадженні уромодулінового

профілю у рутинну нефрологічну практику для оцінки тубулярної функції. Клініко-прогностична інформативність деяких індексів уромодуліну ($uUmod/sUmod$, $\Delta uUmod24$ та $\Delta sUmod/sCrea$) дозволяє використовувати їх як інструменти ризик-стратифікації та оцінки ефективності терапії, у тому числі при недостатній чутливості традиційних маркерів. Динаміка уромодулінового профілю в групах пацієнтів з ХХН 1-3 стадії, які отримували антиоксиданти глутатіон та коензим Q10 обґрунтовує можливість їх використання як доповнення до базового лікування. Отримані дані можуть бути застосовані у практиці сімейного лікаря, терапевта та нефролога для більш раннього виявлення пацієнтів із ризиком швидкого прогресування ХХН.

Крім того, напрацьовані матеріали доцільно використовувати у процесі навчання лікарів у закладах післядипломної освіти для підготовки фахівців у сфері нефрології. Впровадження результатів дослідження вже здійснено у практику медичних установ.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації

Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням, заснованим на великому масиві клінічних даних, зібраних у 123 учасників, включаючи пацієнтів з ХХН 1-3 стадії та контрольну групу 32 особи. Всі етапи обстеження та лікування були проведені відповідно до визначеної мети та поставлених завдань.

Для забезпечення об'єктивності та надійності отриманих даних у дослідженні були використані стандартизовані клініко-лабораторні методики, включаючи визначення рівня уромодуліну в сироватці та сечі, розрахунок похідних індексів, аналіз біохімічного та ліпідного профілів, а також загальноклінічних показників. Оцінка прихильності до лікування і психосоціального стану проводилася за допомогою валідованих анкет: MMAS-8, SF-36, DEBQ, а також опитувальників Вейна і Чернової.

Результати оброблялися із застосуванням статистичних методів, що відповідали типу зібраних даних і цілям дослідження. Серед них — непараметричні тести (Манна-Вітні, Вілкоксона), кореляційний аналіз

(Спірмена, Пірсона), ROC-аналіз, модель Кокса для оцінки ризику прогресування захворювання, а також крос-аналіз залежності ефективності лікування від поведінкових чинників. Всі розрахунки проводилися з урахуванням статистичної значущості ($p < 0,05$), а ключові показники (AUC, HR) надавались із відповідними довірчими інтервалами.

Висновки, викладені в дисертації, є науково обґрунтованими, повністю відповідають завданням дослідження та підтверджені отриманими даними.

Оцінка змісту оформлення та обсягу дисертації

Дисертація обсягом 399 сторінки є повноцінною науковою працею, оформлена відповідно до національних стандартів, складається з анотації, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», 4 розділів власних досліджень, розділу «Аналіз та узагальнення результатів дослідження», висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який включає 105 наукових праць, серед яких 105 джерел — іноземні публікації 100 джерел - англomовні з провідних баз даних, та розширений додатковий матеріал, який представлений у вигляді додатків. Робота включає 93 рисунка, 52 таблиці. Оформлення роботи відповідає вимогам: структурна логіка збережена, кожен розділ чітко виокремлений, таблиці мають коректні підписи, статистичні значення подані згідно з міжнародними стандартами (включно з p-value, CI, AUC, HR). Робота відповідає стандартам академічної доброчесності, фактичних цитувань і відсутності плагіату.

Анотацію представлено державною та англійською мовами, включено основні результати дослідження, наукову новизну і практичне значення. У вступному розділі автор обґрунтовує актуальність теми, формулює мету та завдання, визначає наукову новизну і практичне значення дослідження, описує власний внесок у наукову проблему та перелічує публікації, підготовлені за темою роботи.

Перший розділ містить аналіз існуючих наукових даних щодо сучасного погляду на невирішені проблеми ХХН, біосинтез уромодуліну і його роль при

ХХН, а також обґрунтування та сучасну концепцію використання антиоксидантів при ХХН.

У другому розділі розглянуто характеристику досліджуваних пацієнтів, розроблено загальну методiku проведення наукової роботи, описані використані методи дослідження (анкетування, загально-клінічні, лабораторні, інструментальні, статистичні), які є сучасними, відповідають поставленим завданням і забезпечують досягнення мети.

У третьому розділі доведено зв'язок уромодулінового профілю з різними чинниками/станами, даними ультразвукового дослідження та функцією нирок.

Четвертий розділ - дослідження показників ліпідного обміну та оцінка впливу ожиріння на уромодуліновий профіль, оцінка впливу гіперурикемії на уромодуліновий профіль.

П'ятий розділ містить результати щодо ефективності додавання антиоксидантів до традиційної терапії на уромодуліновий профіль у пацієнтів з ХХН 1-3 стадії.

В шостому розділі проведено оцінку якості життя та ризику швидкого прогресування ХХН.

У фінальному розділі роботи здійснено комплексний аналіз отриманих даних, їх узагальнення та систематизацію. Також наведено порівняльну характеристику отриманих результатів та зроблено підсумкові висновки дослідження.

Висновки підтверджують досягнення поставлених завдань, базуються на достовірних статистичних даних і є повністю обґрунтованими.

Кожний розділ власних досліджень закінчується наведенням друкованих праць, в яких відображені отримані результати.

Повнота викладених матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті

За темою дисертації опубліковано 18 наукових праць, включаючи 3 статті в науковому виданні, що входить до міжнародної наукометричної бази Scopus, 15 – статей в наукових виданнях, що входять до категорії Б, 1 патент України на корисну модель.

Результати апробовані на низці науково-практичних конференцій із міжнародною участю.

Апробація результатів дисертації

Основні положення та результати дисертаційної роботи оприлюднено на: науково-практичній конференції з міжнародною участю: "Актуальні питання нефрології, діалізу та трансплантації — День нирки в Україні 2022" (квітень 1–2, 2022, Київ, Україна); науково-практичній конференції з міжнародною участю: "Young science 4.0" (травень 30, 2022, Київ, Україна); науково-практичній конференції з міжнародною участю: "Актуальні питання нефрології, діалізу та трансплантації — День нирки в Україні 2023" (березень 24–25, 2023, Київ, Україна); науково-практичній конференції з міжнародною участю: "Актуальні питання нефрології, діалізу та трансплантації — День нирки в Україні 2024" (березень 14–15, 2024, Київ, Україна); науково-практичній конференції: "Військова медицина в умовах сьогодення" (липень 4–5, 2024, Київ, Україна); науково-практичній конференції з міжнародною участю: "Курсова програма “Дотримуйтесь найкращих порад для підтримки здоров’я нирок”. Безперервна гібридна медична освіта” (вересень 19–20, 2024, Київ, Україна); майстер-класі “Хвороби нирок і сечовивідних шляхів” (Жовтень 29, 2024, Київ, Україна).

Зауваження щодо змісту та оформлення дисертаційної роботи

Принципових недоліків щодо поданого, викладеного у дисертації матеріалу немає, але є необхідність висловити декілька зауважень. Другий розділ перевантажений показниками антропометричних вимірювань, розширеним описанням методики визначення уромодуліна, визначенням рШКФ різними методиками. Рекомендовано розглянути доцільність оптимізації подачі даних. Деякі таблиці та рисунки дублюють інформацію. Рекомендовано раціоналізація графічного представлення результатів статистичної обробки даних. В роботі зустрічаються окремі технічні та стилістичні неточності. Зазначені недоліки не знижують загального позитивного враження від дисертації і не мають суттєвого значення.

Запитання для дискусії

1. Яка була мета дослідження вегетативного статусу у пацієнтів з ХХН 1-3 стадії в Вашому дослідженні.
2. Для чого було використано три різні формули розрахунку рШКФ?
3. Уточніть, яке погіршенням функції нирок вважалося в вашій роботі швидким і за якими параметрами оцінювалось покращення функції нирок на етапі T2?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота **Денової Лідії Данилівни** на тему: «Уромодуліновий профіль: клініко-лабораторна оцінка, значення в ранній діагностиці та оптимізації лікування хворих на хронічну хворобу нирок 1-3 стадії», яка подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність 14.01.37 «Нефрологія»), присвячена актуальній проблемі, є закінченим науковим дослідженням, містить нові науково обґрунтовані результати, має високу ступінь доказовості та практичну цінність.

Представлена дисертація за своєю актуальністю, обсягом дослідження, ґрунтовністю наукових положень, науковою новизною, практичним значенням та висновкам 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 КМУ від 12.01.2022 №44 та Наказу МОН України від 12.01.2017 р. № 40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» може бути рекомендована до офіційного захисту на разовій спеціалізованій вченій раді.

Рецензент

Доцент кафедри нефрології та НЗТ

НУОЗ України імені П. Л. Шупика

доктор медичних наук



Тетяна БЕВЗЕНКО