

ВІДГУК

офіційного опонента

завідувачки кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинського державного медичного університету, доктора медичних наук, професора **Хухліної Оксани Святославівни**

про дисертаційну роботу Бардаша Владислава Олександровича на тему: «Діагностична та прогностична значимість прозапальних біомаркерів у хворих із хронічною хворобою нирок 5 ступеня, які знаходяться на програмному гемодіалізі», подану на здобуття ступеня доктора філософії у разову спеціалізовану вчену раду ДФ35.600.141 ДНП «ЛНМУ імені Данила Галицького», що утворена згідно з наказом ректора № 7-ВР від 24.09.2025 року для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань – 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 – «Медицина»

1. Актуальність теми дисертаційної роботи.

Хронічна хвороба нирок (ХХН) у ХХІ столітті набула ознак неінфекційної епідемії, ставши глобальною медико-соціальною проблемою. Особливе занепокоєння викликає когорта пацієнтів з термінальною нирковою недостатністю (ТНН), які потребують замісної ниркової терапії. Незважаючи на досягнення технологічного прогресу у методах гемодіалізу, показники смертності та частота серцево-судинних ускладнень у цих хворих залишаються неприйнятно високими.

Актуальність роботи Бардаша В.О. полягає у зміщенні фокусу з традиційних факторів ризику на нові, патогенетично обґрунтовані молекулярні механізми. Дисертант розглядає уремію не просто як стан інтоксикації, а як складний системний запальний процес, у якому ключову роль відіграють порушення осей FGF23-Klotho та гепсидин-феропортин. Особливо цінним є те, що автор не обмежується загальною когортою пацієнтів, а проводить глибокий порівняльний аналіз залежно від етіології захворювання (цукровий діабет, гіпертонічна хвороба, гломерулонефрит, полікістоз нирок), що є кроком до

персоніфікованої медицини. Вивчення діагностичної цінності фактора росту фібробластів 23 (FGF23) та гепсидину відкриває нові можливості для прогнозування втрати залишкової функції нирок та резистентності до лікування анемії, що робить цю роботу надзвичайно своєчасною.

2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційне дослідження є складовою частиною комплексної науково-дослідної роботи кафедри терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Особливості патогенезу, діагностики та лікування захворювань серцево-судинної, травної, ендокринної та дихальної систем в клініці та експерименті» (№ держреєстрації 0120U002142). Автор є співвиконавцем даної теми.

3. Наукова новизна одержаних результатів.

У дисертаційній роботі отримано низку нових наукових даних, що суттєво доповнюють розуміння патогенезу ускладнень при ТНН.

Вперше проведено стратифікований аналіз клініко-лабораторних профілів пацієнтів на гемодіалізі залежно від чотирьох основних причин ТНН. Виділено специфічні фенотипи: «метаболічно-адинамічний» (при цукровому діабеті з низьким вмістом у крові паратіреοїдного гормону (ПТГ) та альбуміну), «запально-гіпертензивний» (при гломерулонефриті з високим вмістом ПТГ та резистентною гіпертензією) та інші.

Розширено уявлення про прогностичну роль вмісту в крові FGF23. Автором доведено, що в умовах гемодіалізу цей маркер втрачає свою класичну регуляторну функцію щодо обміну фосфору, проте стає найпотужнішим предиктором втрати залишкової функції нирок, що підтверджено побудовою регресійної моделі.

Поглиблено розуміння патогенезу анемії ренального походження. Експериментально *in vivo* доведено неефективність навантаження залізом в

умовах високого вмісту в крові гепсидину, що пояснює причини резистентності до терапії та обґрунтовує необхідність зміни терапевтичних стратегій.

Доведено обмеженість показника вмісту в крові феритину як діагностичного маркера запасів заліза у діалітичних пацієнтів через його сильну залежність від інтенсивності запалення та вмісту в крові альбуміну, на відміну від гепсидину.

4. Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій.

Достовірність отриманих результатів базується на достатньому обсязі вибірки (148 пацієнтів), коректному дизайні дослідження (відкрите проспективне обсерваційне) та використанні сучасних високочутливих методів лабораторної діагностики (ІФА для визначення вмісту в крові FGF23 та гепсидину). Статистична обробка даних проведена на високому професійному рівні з використанням середовища R, включаючи непараметричні методи, кореляційний та регресійний аналізи. Висновки дисертації повністю відповідають поставленим завданням та отриманим даним.

5. Практичне значення одержаних результатів.

Результати роботи мають безпосередню цінність для клінічної практики лікарів-нефрологів та терапевтів. Розроблено та запропоновано диференційовані підходи до ведення пацієнтів залежно від етіології ХХН (зокрема, акцент на нутритивній підтримці при цукровому діабеті та ретельному агресивному контролі гіпертензії при гломерулонефриті;

- алгоритм прогнозування втрати діурезу (залишкової функції нирок) на основі визначення вмісту в крові FGF23, що дозволяє виділити групу ризику для проведення нефропротективних заходів навіть на стадії діалізу;
- рекомендації щодо перегляду тактики лікування анемії ниркового походження у пацієнтів з ознаками запалення, спрямовані на уникнення перевантаження залізом.

Результати роботи впроваджені у роботу відділення нефрології та гемодіалізу ВП «Лікарня святого Пантелеймона» КНП «Перше територіальне медичне об'єднання м. Львова» (м.Львів).

Теоретичні положення і практичні рекомендації використовуються в лекційному курсі, на семінарських та практичних заняттях зі здобувачами вищої освіти на кафедрі терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України.

Враховуючи вищезазначене, дисертаційна робота Бардаша В.О. має значне практичне значення, оскільки пропонує диференційовані підходи до ведення пацієнтів залежно від етіології ХХН, алгоритм прогнозування втрати діурезу та тактики лікування анемії ниркового походження, які успішно впроваджені в клінічну практику, підтвердили свою ефективність і мають перспективи широкого застосування як у практичній медицині, так і в системі медичної освіти.

6. Оцінка структури та змісту дисертації.

Дисертація побудована за традиційним планом, викладена на 165 сторінках друкованого тексту. Складається з анотацій українською та англійською мовами, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, додатків. Список використаної літератури містить 189 джерел.

Оформлення дисертації відповідає чинним вимогам. Структура роботи є класичною та логічною, чітко відображає основні етапи виконання наукового дослідження.

У розділі 1 «Патогенез хронічної хвороби нирок 5 стадії у пацієнтів на гемодіалізі: роль біомаркерів, гепсидину та FGF23 (огляд літератури)» автор демонструє глибоке розуміння сучасних концепцій патогенезу ХХН, детально аналізуючи роль осі FGF23-Клото та метаболізму заліза. Також викладено

сучасні терапевтичні підходи до ведення таких пацієнтів відповідно до міжнародних рекомендацій.

Другий розділ «Матеріали та методи дослідження» описує детальну характеристику обстеженого контингенту – 148 хворих та групу контролю, а також методологію дослідження, яка відповідає сучасним стандартам доказової медицини. Описано методи клінічного, антропометричного, біохімічного, інструментального дослідження, а також визначення біомаркерів та використані параметричні та непараметричні статистичні методи аналізу (кореляційний аналіз, зворотна (крокова) логістична та лінійна регресія тощо).

Розділ 3 «Клініко-лабораторні особливості хронічної хвороби нирок 5 стадії у пацієнтів на гемодіалізі залежно від нозологічної причини ниркової недостатності» є важливою частиною роботи, де автор детально описує клінічні особливості перебігу ХХН 5 стадії у різних нозологічних груп. Варто відзначити виявлення низької частоти серцевої недостатності та відсутність резистентної артеріальної гіпертензії у групі хворих на полікістоз нирок, що автор логічно пов'язує з нефректоміями.

Розділ 4 «Порушення кальцієво-фосфорного обміну та діагностична та прогностична значимість FGF23 у пацієнтів з ХХН» присвячений ролі FGF23 в прогресуванні ХХН. Найбільш цінним є виявлення сильного зворотного зв'язку між вмістом у крові FGF23 та діурезом ($R=-0,75$), що дозволило автору позиціонувати цей біомаркер як індикатор збереження функції нирок.

Розділ 5 «Клініко-патогенетичні особливості анемії у пацієнтів із хронічною хворобою нирок 5 стадії, які лікуються програмним гемодіалізом» розкриває механізми анемії. Автор переконливо демонструє, що введення заліза підвищує рівень гепсидину, але не гемоглобіну, що є вагомим аргументом проти "сліпого" призначення таким хворим препаратів заліза.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» систематизовано всі отримані дані, інтегровано клінічні, біохімічні й прогностичні показники. Обґрунтовано концепцію біомаркерного підходу до прогнозування перебігу ХХН, що дозволяє забезпечити персоналізовану діагностику, прогнозування та подальшу терапію супроводу гемодіалізу. Автор

вдало синтезує отримані результати, порівнюючи їх з даними світових досягнень у галузі нефрології та внутрішньої медицини.

Висновки логічні, стислі, відображають отримані результати, відповідають меті та завданням дослідження та свідчать про завершеність роботи.

Практичні рекомендації максимально персоніфіковані - викладені окремо для пацієнтів із ХГН, АГ, ЦД, полікістозу нирок. Рекомендується включення визначення вмісту в крові FGF23 в панель обстежень пацієнтів, які починають лікування гемодіалізом та зберігають діурез. Автор пропонує змінити підхід до лікування анемії у пацієнтів на ПГД з високим рівнем феритину та ознаками запалення, перейшовши від рутинного призначення препаратів заліза до стратегій, що модулюють рівень гепсидину.

Перелік використаних джерел містить 189 найменувань, складений згідно з сучасними вимогами.

Дисертація написана грамотною літературною українською мовою, ілюстративний матеріал, що містить 31 рисунок, 11 таблиць, є інформативним та якісним.

7. Повнота оприлюднення наукових положень дисертації.

За матеріалами дисертаційної роботи Бардаша В.О. опубліковано 11 наукових праць, серед яких 5 статей у наукових виданнях, рекомендованих для публікації результатів досліджень. Із них три статті надруковано у фахових виданнях, затверджених МОН України, дві статті індексуються у міжнародній наукометричній базі «SCOPUS».

Результати дисертаційного дослідження відображені у 6 публікаціях, опублікованих у матеріалах та збірниках тез вітчизняних науково-практичних конференцій.

8. Відсутність порушень академічної доброчесності

Результати перевірки та аналізу матеріалів дисертаційної роботи Бардаша В.О. на плагіат показали високу оригінальність тексту (97,63%). Виявлені збіги

є коректними посиланнями або стандартними фразами. Ознак фальсифікації даних не виявлено. Робота є самостійним науковим дослідженням.

9. Дискусійні питання та зауваження.

Дисертаційна робота справляє враження ґрунтовного і самостійного наукового дослідження. Принципових зауважень до змісту, структури та оформлення роботи немає.

Під час рецензування даної дисертаційної роботи до дисертанта виникли наступні питання:

1. У третьому розділі Ви вказуєте, що пацієнти з цукровим діабетом мали найнижчий вміст у крові іПТГ, що свідчить про ризик адинамічної хвороби кісток. Як Ви вважаєте, чи пов'язано це з метаболічними порушеннями (надмірне глікування, активація оксидативного стресу), чи тут відіграє роль і ятрогенний фактор (можливе надмірне вживання кальційвмісних фосфат-біндерів або вітаміну D у цій групі)?
2. Вами встановлено, що FGF23 є незалежним предиктором втрати залишкової функції нирок. Чи розглядали Ви можливість використання цього маркера для вирішення питання про час початку діалізу? Чи може високий вміст у крові FGF23 бути аргументом для більш раннього старту замісної терапії?
3. У дослідженні виявлено кореляцію між вмістом у крові FGF23 та тривалістю діалізу. Як Ви пояснюєте той факт, що з часом перебування на діалізі рівень FGF23 зростає, незважаючи на те, що сам діаліз (особливо High-flux) мав би частково елімінувати цей пептид? Які патофізіологічні механізми тут переважають?

Зазначені питання не впливають на загальну позитивну оцінку роботи.

10. Висновок про відповідність дисертаційної роботи

встановленим вимогам

Дисертаційна робота Бардаша Владислава Олександровича на тему «Діагностична та прогностична значимість прозапальних біомаркерів у хворих

із хронічною хворобою нирок 5 ступеня, які знаходяться на програмному гемодіалізі» є завершеною науковою працею, що містить нові науково обґрунтовані результати, які вирішують важливе науково-практичне завдання — оптимізацію ведення пацієнтів з термінальною стадією ХХН.

Представлене дослідження відзначається комплексністю підходу: автор поєднав аналіз клінічних, діагностичних і прогностичних аспектів, що дозволило створити цілісну систему оцінки стану пацієнтів з 5 стадією ХХН та запропонувати нові шляхи персоналізованої терапії. Результати роботи мають як теоретичне, так і практичне значення, зокрема у впровадженні діагностично-прогностичних алгоритмів та підходів до індивідуалізації лікування.

За своєю актуальністю, методичним рівнем, науковою новизною та практичним значенням дисертація Бардаша Владислава Олександровича «Діагностична та прогностична значимість прозапальних біомаркерів у хворих із хронічною хворобою нирок 5 ступеня, які знаходяться на програмному гемодіалізі» 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 №44 від 12 січня 2022 р. та оформлена відповідно до наказу МОН України №40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – «Медицина».

Офіційний опонент:

завідувачка кафедри внутрішньої медицини,
клінічної фармакології та професійних хвороб
Буковинського державного медичного
університету МОЗ України,
доктор медичних наук, професор

 Оксана ХУХЛІНА



