

ВІДГУК

офіційного опонента

професорки кафедри нефрології та урології ІПО НМУ ім.Богомольця О.О

докторки медичних наук, професорки

Дудар Ірини Олексіївни

на 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 наказу 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. Дисертаційна робота Бардаша Владислава Олександровича присвячена вирішенню актуальної наукової та практичної проблеми сучасної нефрології – оптимізації діагностики та прогнозування ускладнень у пацієнтів з термінальною стадією хронічної хвороби нирок (ХХН), які отримують лікування програмним гемодіалізом.

Актуальність обраної теми зумовлена глобальним поширенням ХХН у світі та високим рівнем серцево-судинної смертності серед хворих, яка є основною причиною смерті в тому числі і пацієнтів, які лікуються гемодіалізом (ГД), що у 10–30 разів перевищує показники в загальній популяції. Сукупність ускладнень, що охоплюють різні органи та системи (серцево-судинну, імунну, опорно-рухову, кровотворну), свідчить про наявність системних патофізіологічних процесів. Взаємозв'язок між цими ускладненнями вказує на потенційну роль спільних механізмів, серед яких хронічне запалення посідає центральне місце, будучи пов'язаним з розвитком серцево-судинних, білково-енергетичних, мінерально-кісткових порушень та анемії. Однак високу

серцево-судинну летальність далеко не пояснюють традиційні фактори ризику, що зміщує фокус наукового пошуку на специфічні для уремії фактори: мінерально-кісткові порушення (МКП-ХХН), хронічне запалення та анемію.

Автор сфокусував свою увагу на нових інтегративних біомаркерах – факторі росту фібробластів 23 (FGF23) та гепсидині, які об'єднують патофізіологічні осі «кістка-нирки-судини» та «залізо-запалення-еритропоез». Дослідження механізмів «гепсидинової блокади» еритропоезу та феномену «роз'єднання» регуляторних зв'язків FGF23 в умовах термінальної ниркової недостатності (ТНН) є своєчасним і необхідним для покращення стратифікації ризиків та персоніфікації лікування. Хочеться підкреслити оригінальність погляду пошукувача на зв'язок МКП-ХХН, хронічного запалення та анемії. З одного боку в цілому – це є відносно очевидним, однак взаємозв'язок цих патогенетичних ланок далеко не вивченим.

Таким чином, дисертація є актуальним, сучасним, завершеним науковим дослідженням, яке має вагоме медичне значення, оскільки спрямоване на поглиблене вивчення процесів, які сприяють розвитку ускладнень вразливої категорії пацієнтів, які лікуються ГД, покращенню їх виживаності, профілактики і лікуванню ускладнень.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Дисертаційна робота є фрагментом НДР кафедри терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (номер держреєстрації 0120U002142).

Представлена дисертантом робота має достатній науковий рівень, виконана із дотриманням вимог до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії: вибір актуальної теми дослідження, визначення мети і завдань для її вирішення, підбір груп хворих та методів досліджень; опрацювання і аналіз отриманих даних, узагальнення результатів проведеної наукової роботи із використанням даних сучасної фахової літератури, достовірним статистичним обробленням. Дисертація виконана на високому науково-методичному рівні і відповідає вимогам до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії.

Опубліковані праці за результатами наукового дослідження відповідають вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 року.

Робота базується на результатах відкритого проспективного обсерваційного дослідження, що включило 148 пацієнтів (129 пацієнтів із ХХН 5 стадії, які лікуються ГД та 19 осіб групи порівняння).

Дисертантом застосовано комплекс сучасних методів дослідження: загальноклінічні, біохімічні (включно з визначенням показників фосфорно-кальцієвого обміну, феритину, іПТГ), та високоспецифічні імуноферментні методи (ELISA) для визначення рівнів FGF23 та гепсидину. Статистична обробка даних виконана на високому рівні з використанням програмного середовища R (версія 4.4.2), що включала кореляційний аналіз, множинну лінійну регресію та апостеріорний аналіз потужності, що забезпечує надійність отриманих результатів.

За темою дисертації опубліковано 11 праць, серед яких 5 статей у виданнях, що індексуються у наукометричних базах Scopus (зокрема, «Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis», «Polski merkuriusz lekarski»), фахових виданнях України та тези доповідей на науково-практичних конференціях. Публікації повністю висвітлюють основні положення та результати дисертаційного дослідження.

3. Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів.

Отримані результати дисертаційного дослідження мають вагому теоретичну та практичну цінність, так як доповнюють наукові знання у галузі нефрологія. Наукова новизна роботи полягає у комплексному підході до вивчення біомаркерів хронічного запалення (гепсидин) та FGF-23 у хворих, які лікуються ГД та мають ускладнення (анемію та прогресуючу втрату залишкової функції нирок).

Автором встановлено унікальні клініко-лабораторні патерни залежно від етіології ХХН: доведено, що пацієнти з хронічним гломерулонефритом мають найтяжчі прояви МКП-ХХН та резистентної гіпертензії, тоді як пацієнти з

цукровим діабетом характеризуються найгіршим нутритивним статусом та ризиком адинамічної хвороби кісток.

Вперше на клінічному матеріалі підтверджено феномен «роз'єднання» фізіологічної осі FGF23 у пацієнтів на ХХН, які лікуються ГД: автором продемонстровано відсутність кореляції FGF23 з рівнями фосфору та паратгормону, що змінює уявлення про його діагностичну цінність на етапі лікування ГД.

Встановлено нову прогностичну роль FGF23 як незалежного предиктора втрати залишкової функції нирок (сильний негативний зв'язок з об'ємом діурезу).

Клінічно доведено наявність «гепсидинової блокади», коли введення препаратів заліза призводить до зростання гепсидину без приросту гемоглобіну, що обґрунтовує неефективність рутинного лікування препаратами заліза у певних груп пацієнтів.

4. Ступінь обґрунтованості та вірогідності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Дисертаційна робота виконана на сучасному методологічному рівні. Дизайн дослідження сплановано коректно, групи пацієнтів сформовані з урахуванням критеріїв включення та виключення.

Висновки дисертаційного дослідження науково обґрунтовані, зроблені на основі матеріалу проведених клінічних досліджень, оброблених за допомогою відповідних статистичних критеріїв і цілком відповідають завданням дослідження та свідчать про досягнення поставленої мети.

Перелік оглянутої літератури містить 189 джерел, що дозволило за результатами їх аналізу визначити суперечливі питання, на основі яких сформульована актуальність роботи. Автор оволодів методологією наукового дослідження, що дало можливість якісно виконати поставлені завдання. Дисертант самостійно розробив дизайн клінічного дослідження, провів аналіз 148 хворих, серед яких 129, які лікувалися гемодіалізом.

На основі проведеного дисертаційного дослідження, що включало комплексний аналіз клініко-лабораторних показників, вивчення показників

сучасних біомаркерів (гепсидин, FGF-23) та оцінку відповіді на терапевтичні втручання у пацієнтів із ХХН 5 стадії, які лікуються ГД, сформульовано 5 висновків, які поглиблюють погляд на патофізіологічні процеси у гемодіалітичних хворих, уточнюють правильність їх інтерпретації та лікувальних стратегій.

Рекомендації щодо диференційованого підходу до лікування залежно від етіології та рівня FGF23 є аргументованими та мають чітке підґрунтя у власних даних дисертанта. Використання сучасних методів статистики (регресійні моделі, розрахунок розміру ефекту) підтверджує достовірність виявлених закономірностей.

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

Дисертація Бардаша В.О. вирішує важливе наукове завдання — підвищення ефективності прогнозування перебігу та розвитку ускладнень у хворих на ХХН 5 стадії, які лікуються ГД шляхом впровадження нових біомаркерів (FGF23, гепсидин) з врахуванням етіології ХХН.

Здобувач продемонстрував високий рівень володіння методологією наукового дослідження, самостійно провів аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, статистичну обробку та інтерпретацію даних. Отримані результати свідчать про наукову зрілість автора та його здатність до системного аналізу складних патофізіологічних процесів.

6. Теоретичне і практичне значення наукового дослідження.

Теоретичне значення полягає у поглибленні розуміння патогенезу МКП-ХХН та ренальної анемії. Автором розширено уявлення про роль FGF23 не лише як регулятора МКП, а як маркера тяжкості уремії та предиктора втрати діурезу. Практична цінність роботи є беззаперечною. Запропоновано алгоритм диференційованого "моніторингу" пацієнтів залежно від причини ХХН (агресивний контроль МКП-ХХН при гломерулонефриті, скринінг адинамічної хвороби кісток при діабеті). Рекомендація використовувати FGF23 для прогнозування втрати залишкової функції нирок має важливе значення для збереження діурезу, що є фактором виживання. Обґрунтування обмеженої

ефективності препаратів заліза при високому гепсидині дозволяє оптимізувати витрати на лікування та уникнути ятрогенного перевантаження залізом.

7. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.

Структура дисертації відповідає вимогам оформлення дисертаційних робіт. Робота написана українською мовою; складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, п'яти розділів власних досліджень та узагальнення одержаних результатів, висновків, списку джерел літератури, додатків. Розділи дисертації послідовно вирішують поставлену мету. Дисертація викладена на 162 сторінках, з яких 111 основного тексту, ілюстрована 31 рисунком та 11 таблицями.

В «Анотації» стисло викладені основні результати дисертаційного дослідження, акцентована увага на новизні роботи та її практичну значущість.

«Вступ» містить необхідні підпункти згідно вимогам до дисертацій.

Актуальність роботи окреслює основні напрямки роботи, мета визначена чітко; поставлені задачі спрямовані на вирішення поставленої мети. Визначені основні наукові та практичні наслідки результатів роботи, викладений особистий внесок здобувача, форми оприлюднення результатів дослідження, кількість публікацій за темою роботи та її обсяг.

Розділ 1 (Огляд літератури) розглядає сучасний стан проблеми у країні та світі, містить ґрунтовний аналіз сучасних поглядів на патогенез ХХН, роль FGF23 та гепсидину, що свідчить про глибоку обізнаність автора з проблематикою.

Розділ 2 «Матеріали та методи дослідження» У даному розділі обговорюється дизайн дослідження, обґрунтовується кількість і групи дослідження, описані клінічні та додаткові методи обстежень.

Розділ 3- «КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК 5СТ. СТАДІЇ У ПАЦІЄНТІВ НА ГЕМОДІАЛІЗІ ЗАЛЕЖНО ВІД НОЗОЛОГІЧНОЇ ПРИЧИНИ НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ» присвячений вивченню клініко-лабораторним особливостям залежно від етіології, де автор вперше у вітчизняній літературі детально порівнює профілі пацієнтів з ГХ, ЦД,

ХГН та аутосомно-домінантною полікістозною хворобою нирок. Встановлено чіткі клініко-лабораторні профілі залежно від причини НН. Для пацієнтів з хронічним гломерулонефритом характерний молодший вік дебюту, але найбільш виражені прояви уремії, більш істотні зміни рівнів фосфору та іПТГ, найвища частота резистентної артеріальної гіпертензії та уремічного свербежу.

Пацієнти з цукровим діабетом характеризувалися найнижчими рівнями альбуміну та іПТГ, що вказує на ризик білково-енергетичної недостатності та адинамічної хвороби кісток. Натомість когорта з гіпертонічною хворобою була найстаршою за віком та мала найвищу частоту СН.

Пацієнти з полікістозною хворобою нирок продемонстрували унікальний профіль з практично повною відсутністю резистентної артеріальної гіпертензії та найнижчою частотою серцевої недостатності (у межах дослідження), що, ймовірно, пов'язано з виконаними нефректоміями.

Анемія є універсальним та однаково поширеним ускладненням для всіх етіологічних груп.

Виявлені відмінності підкреслюють важливість персоніфікованого підходу та необхідність подальших досліджень патогенетичних механізмів для розробки етіологічно-орієнтованих стратегій лікування.

Розділ 4 “ПОРУШЕННЯ КАЛЬЦІЄВО-ФОСФОРНОГО ОБМІНУ ТА ДІАГНОСТИЧНА ТА ПРОГНОСТИЧНА ЗНАЧИМІСТЬ FGF23 У ПАЦІЄНТІВ З ХХН” є найбільш наукоємним, та розкриває кореляцію рівня FGF23 з діурезом та відсутність зв'язку з фосфором/ПТГ.

У розділі продемонстровано, що у пацієнтів, які лікуються гемодіалізом спостерігаються екстремально високі рівні FGF23, що свідчить про повну декомпенсацію регуляторних механізмів. Залишкова функція нирок є критичним фактором, що модулює ці рівні, тоді як вплив модальності діалізу менш визначений.

Підтверджено очікувані позитивні кореляції між рівнями фосфору та ПТГ, а також між ПТГ, фосфором та маркерами уремії. Виявлено негативні кореляції між віком та рівнями ПТГ ($R=-0,41$) і фосфору ($R=-0,39$), що вказує на тенденцію до більш виражених порушень у молодших пацієнтів.

Доведено, відсутність статистично значущих кореляцій між FGF23 та ключовими маркерами мінерально-кісткового обміну – рівнями фосфору і паратгормону, що свідчить про ймовірне глибоке порушення фізіологічних регуляторних зв'язків в умовах лікування ГД. Це, в свою чергу, вказує на те, що FGF23, незважаючи на його екстремально високі рівні, ймовірно, не може використовуватись як надійний ізольований діагностичний маркер для оцінки поточного стану фосфорного обміну чи активності вторинного гіперпаратиреозу у пацієнтів на гемодіалізі. Дане спостереження підкреслює необхідність комплексного підходу до діагностики МКП у цієї категорії хворих та потребує подальшого вивчення, зокрема з урахуванням потужності дослідження для виявлення можливих слабких зв'язків. У пацієнтів, які лікуються ГД встановлено достовірні позитивні кореляційні зв'язки між рівнем FGF23 та маркерами уремії, а також вперше встановлений зв'язок FGF23 зі зниженням залишкової функції нирок.

Розділ 5 “КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ АНЕМІЇ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК 5 СТАДІЇ, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ ГЕМОДІАЛІЗОМ” фокусується на анемії та гепсидині, експериментально доводячи феномен функціонального дефіциту заліза. Метою даного розділу є дослідження клініко-патогенетичних особливостей анемії у пацієнтів на ПГД з акцентом на роль гепсидину як ключового регулятора обміну заліза. У розділі доведена вплив препаратів заліза на збільшення гемоглобіну, та збільшення феритину та гепсидину. Автор констатує негативний ефект введення препаратів заліза у пацієнтів, які лікуються ГД - це збільшення концентрації гепсидину. Це свідчить про те, що ін'єкції заліза чинять потужний та значущий вплив на концентрацію прозапальних маркерів, але не на рівень гемоглобіну в даній когорті пацієнтів. Проведене дослідження демонструє, що центральною мішенню для терапії анемії у пацієнтів, які лікуються ГД має бути не просто поповнення запасів заліза, але і подолання гепсидинової блокади. Подальше перевантаження організму залізом є не лише неефективним для корекції анемії, а й потенційно небезпечним через ризики залізо-токсичності.

Це робить інгібітори HIF-PH (пролілгідроксилази фактора, індукованого гіпоксією) не просто альтернативою, а патогенетично обґрунтованою терапією першого вибору в таких клінічних ситуаціях. Механізм їх дії спрямований безпосередньо на головну причину проблеми – стабілізація HIF, що призводить до зниження синтезу гепсидину в печінці. Одночасно стимулюється ендогенний синтез еритропоєтину нирками та печінкою.

Автор робить висновки, які мають чисто теоретичне припущення, а не витікають із власних досліджень. Крім того, лікування препаратами заліза, проводилося не за рекомендаціями KDIGO-2012 з лікування анемії у хворих, які лікуються ГД. Навіть нова настанова KDIGO, яка планувалася до випуску 2025 (поки не надрукована) терапію залізом розглядає, як терапію першої лінії при насиченні трансферину (TSAT) $\leq 30\%$ та рівні феритину ≤ 500 нг/мл.

Аналіз та узагальнення (Розділ 6) систематизує дані та порівнює їх зі світовими тенденціями. Висновки та практичні рекомендації є конкретними та логічними. Оформлення роботи відповідає чинним вимогам. Завершують роботу аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки та практичні рекомендації.

У підсумку всі розділи дисертації відповідають змісту роботи, викладені послідовно та детально. Представлений у розділах матеріал проілюстрований достатньою кількістю таблиць та рисунків. Наприкінці кожного розділу є коротке резюме із підсумками проведених досліджень.

8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів.

Зважаючи на те, що результати дисертаційного дослідження мають значне теоретичне та практичне значення, вони можуть бути використані як у навчальному процесі здобувачів вищої освіти в галузі охорони здоров'я, так і в практичній роботі нефрологічних та діалітичних відділень для покращення моніторингу пацієнтів. Зокрема, важливим є впровадження оцінки ризику втрати залишкової функції нирок на основі рівня FGF23.

9. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

Перевірка дисертаційної роботи Бардаша Владислава Олександровича на наявність академічного плагіату здійснювалася з використанням спеціалізованого програмного забезпечення Plagiarism Detector v. 2939. Згідно зі Звітом оригінальності від 23.11.2025 року, показники становлять:

Оригінальність тексту: 97.63%

Плагіат (текстові збіги): 1.31%

Цитати: 1.05%

Виявлені незначні текстові збіги стосуються загальнонавчальної наукової лексики, назв установ, бібліографічних описів та фрагментів власних публікацій автора. За результатами перевірки ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації чи фальсифікації у дисертаційній роботі не виявлено. Дисертація є самостійним науковим дослідженням, що відповідає вимогам академічної доброчесності.

10. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача. Принципових зауважень до дисертаційної роботи немає. Разом з тим, у порядку наукової дискусії виникають наступні запитання:

1. У роботі встановлено сильний кореляційний зв'язок між рівнем FGF23 та втратою залишкової функції нирок (діурезу). Як Ви вважаєте, чи є FGF23 лише пасивним маркером зниження кількості нефронів, чи показником активації остеоцитів та остеобластів, де він найбільше синтезується? Чи він може чинити безпосередній токсичний вплив на залишкову паренхіму нирок, прискорюючи її склерозування? Чи знайшли ви зв'язок між FGF-23 та анемією.
2. Хотілося б почути відповідь на основні показання до призначення препаратів заліза у хворих, які лікуються гемодіалізом. І скажіть, чому ви їх не застосовували у своєму дослідженні. Чи вважаєте ви, що високий феритин є протипоказом для введення препаратів заліза?
3. Пацієнти з полікістозом нирок у Вашому дослідженні мали нульову частоту резистентної артеріальної гіпертензії. З чим ви це пов'язуєте, чи можливо усі пацієнти були з нефректоміями?

4. Як ви можете пояснити однакову частоту анемії у хворих різної етіології, в той час як показники ПТГ істотно не відрізнялися. Як відомо, високий ПТГ є причиною резистентної анемії у хворих, які лікуються ГД.

5. У Ваших рекомендаціях використовуються слова більше, менше, частіше, хотілося б почути їх більшу конкретизацію.

6. З якими авторами перегукується ваш висновок про відсутність статистично значущих кореляцій між FGF23 та ключовими маркерами мінерально-кісткового обміну – рівнями фосфору і паратгормону.

Запитання носять дискусійний характер і не знижують загальної високої оцінки роботи.

11. Висновок про відповідність дисертації 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 завершеним самостійним науковим дослідженням, яке вирішує актуальну наукову задачу – покращення діагностики та прогнозування перебігу ХХН 5 стадії. У дисертаційній роботі використані сучасні методи діагностики, проведено глибокий статистичний аналіз, наявна наукова новизна, що дозволило сформулювати наукову новизну та корисні практичні рекомендації. Висновки є конкретними та обґрунтованими, повністю відповідають поставленій меті й завданням. Основні результати дослідження оприлюднені у наукових публікаціях, впроваджені у практичну діяльність хірургічних відділень.

Робота виконана на високому науково-методичному рівні, за актуальністю, новизною, обґрунтованістю наукових положень та практичним значенням відповідає вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. №44

(зі змінами), а її автор, Бардаш Владислав Олександрович, заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – «Медицина».



Офіційний опонент доктор медичних наук, професор Дудар І. О.

16. 12. 2025



Дудар
ЗАСВІДЧУЮ
ОФІЦІЙНИЙ СЕКРЕТАР УНІВЕРСИТЕТУ
Білошан
12 2025