

ВІДГУК

офіційного опонента

завідувача кафедри терапії, кардіології та нефрології Навчально-Наукового Інституту післядипломної освіти Харківського національного медичного університету, доктора медичних наук, професора

Більченка Олександра Вікторовича

про дисертаційну роботу Савуляк Галини Романівни

на тему: «Клініко-патогенетичні аспекти ураження нирок у пацієнтів з множинною мієломою» подану на здобуття ступеня доктора філософії у разову спеціалізовану вчену раду ДФ35.600.157 ДНП «ЛНМУ імені Данила Галицького», що утворена згідно з наказом ректора №83-з від 26.02.2026 року із змінами згідно наказу 171-з від 26.03.2026 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 дослідження

Ураження нирок є важливим ускладненням множинної мієломи (ММ) і пов'язане не лише з гіршими клінічними результатами, але й з нижчою якістю життя, особливо при прогресуванні до термінальної стадії ниркової недостатності. Основними механізмами ураження нирок при ММ є нефропатія легких ланцюгів (Light chain cast nephropathy, LCCN), що є характерним для мієломи захворюванням, та є результатом надмірного вироблення моноклональних вільних легких ланцюгів (FLC), які перевищують абсорбційну здатність клітин проксимальних каналців (Wang L, et al. 2024). Окрім LCCN, порушення функції нирок при ММ може бути наслідком відкладення моноклональних імуноглобулінів (Dimopoulos M.A., et al. 2023), що призводить до розвитку амілоїдозу (типи AL, AH та AHL), моноклонального фібрилярного гломерулонефриту, проліферативного гломерулонефриту з відкладеннями моноклональних імуноглобулінів

(PGNMID), та мікротубулярних відкладень (Bridoux F, et al. 2024, Wang L, et al. 2024). Також пошкодження нирок при ММ може виникати через порушення регуляції комплементу та пошкодження мікросудин через розвиток С3-гломерулопатії, тромботичної мікроангіопатії (Bridoux F, et al., 2024) та численні непрямі механізми. Нова ера терапії ММ, яка принесла інгібітори протеасом, імуномодуючі препарати, моноклональні антитіла та, останнім часом, клітинну терапію, призвела до збільшення виживання та стійкої гематологічної відповіді, що в свою чергу, збільшило кількість хворих з ММ та термінальними захворюваннями нирок, які потребують ниркову замісну терапію (НЗТ), в тому числі, трансплантацію нирок (Rodrigues N, et al., 2025).

Проте, сучасна терапія хронічних хвороб нирок (ХХН) (KDIGO 2024) дозволяє відтермінувати потребу в НЗТ при ранньому початку до 25 років додатково, та уникати її у більшості хворих. Раннім вважається початок оптимальної терапії ХХН при швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) більше ніж 75 мл/хв/1.73 м², тобто тоді, коли діагноз ХХН встановлений не на підставі зниження ШКФ, а за наявності інших маркерів, таких як альбумінурія, маркери тубулярного пошкодження та інші. Когортні дослідження виявляють від 20 до 50% хворих з ураженням нирок серед хворих з ММ в залежності від визначення, серед яких тільки третина має зниження ШКФ (Mohyuddin G.R., et al. 2021). Тому критично важливим є пошук та використання ранніх маркерів ушкодження нирок, зокрема ліпокаїну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів (NGAL) та FGF-23, які дозволяють виявити тубулоінтерстиціальне пошкодження на ранньому етапі, коли фільтраційна функція залишається ще на достатньому рівні. Окремим фактором є аналіз впливу пандемії COVID-19 на клінічний перебіг множинної мієломи та її вплив на ниркову дисфункцію що додає цінності представленому дослідженню.

Окремим підтвердженням високого рівня актуальності дисертаційної роботи є перехід до персоналізованих терапевтичних стратегій через впровадження цифрових технологій у клінічну практику. Застосування

сучасних алгоритмів машинного навчання, зокрема моделі XGBoost, дозволяє трансформувати традиційні діагностичні протоколи у систему персоналізованої медицини. Такий підхід забезпечує високоточне прогнозування індивідуальних ризиків, що безпосередньо відповідає пріоритетним завданням сучасної охорони здоров'я щодо підвищення виживаності та покращення якості життя пацієнтів із системними злоякісними новоутвореннями.

Системний аналіз тематики, медичної та соціальної значущості доводить безумовну актуальність проаналізованої дисертаційної роботи Савуляк Галини Романівни.

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

Дисертаційна робота є фрагментом 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 системи у клініці та в експерименті» (державний реєстраційний № 0120U002142; терміни виконання 2020-2024 рр.). Дисертантка є співвиконавцем теми.

3. Новизна дослідження та одержаних результатів.

Наукова новизна роботи полягає у поглибленні та систематизації знань про патогенетичні механізми прогресування множинної мієломи та розвиток ушкодження нирок. В представленому дослідженні вперше було розроблено та теоретично обгрунтовано високоефективну 8-факторну прогностичну модель на основі алгоритму машинного навчання (XGBoost), яка дозволяє з високою чутливістю та специфічністю передбачати ураження нирок, використовуючи комплекс клініко-лабораторних показників. Провідними детермінантами в цій моделі визначено альбумін-креатинінове співвідношення, рівень ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів (NGAL), та параметри еритропоезу.

Вперше на достатньому клінічному матеріалі доведено, що сироватковий рівень NGAL є раннім та високочутливим маркером тубулярного ушкодження у хворих на ММ, що відображає активний тубулярний стрес ще на ранньому етапі захворювання. Встановлена наявність кореляційних зв'язків NGAL із традиційними маркерами азотемії та β_2 -мікроглобуліном дозволяє використовувати цей показник як інструмент моніторингу ефективності терапії.

Важливим теоретичним внеском стало математичне доведення існування єдиного патогенетичного кластера за допомогою рангового канонічного кореляційного аналізу. Встановлено статистично значущий зв'язок між профілем ниркового пошкодження та показниками агресивності пухлини, що підтверджує системний характер взаємодії між пухлинним клоном і нирками. Це дозволяє розглядати ураження нирок не лише як ускладнення, а як невід'ємний індикатор активності пухлинного процесу.

Новизну дослідження доповнює виявлення специфічного «постковідного фенотипу» у пацієнтів з ММ, що характеризується тривалим збереженням протромбогенного статусу. Встановлено, що перенесена коронавірусна хвороба суттєво змінює лабораторний профіль хворих, зумовлюючи стійке підвищення рівня D-димеру, що необхідно враховувати при виборі тактики супровідної терапії. Крім того, уточнено особливості клінічного статусу пацієнтів із ураженням нирок, де доведено асоціацію зниження фільтраційної здатності нирок із вираженістю задишки, діареї та тяжкістю анемічного синдрому.

Доповнено наукові дані щодо нефропротективного ефекту сучасної протипухлинної терапії, яка за рахунок редукції пухлинної маси призводить до достовірного зниження маркерів тубулярного стресу та покращення траєкторії падіння функції нирок.

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

Достовірність отриманих результатів базується на достатньому обсязі вибірки (116 пацієнтів), що є достатнім обсягом для отримання статистично значущих результатів у дослідженнях такої нозології, як множинна мієлома. Дизайн дослідження визначено як відкрите проспективне порівняльне в паралельних групах. Чіткі критерії включення та виключення пацієнтів мінімізували вплив сторонніх чинників на результати дослідження, що гарантує об'єктивність отриманих даних. У роботі використано сучасні верифіковані методи дослідження: імуноферментний аналіз для визначення біомаркерів (NGAL, FGF-23), стандартні біохімічні методи та оцінку гематологічних показників. Всі методи відповідають міжнародним протоколам діагностики ММ.

Високий рівень достовірності результатів забезпечується адекватними методами статистичного аналізу. Дисертанткою застосовано параметричні та непараметричні методи статистичного аналізу в залежності від характеру розподілу варіант у вибірці з використанням професійного середовища R, як програмного середовища та мови програмування для статистичних обчислень, графічної візуалізації та аналізу даних. Також використовувались такі методи статистичного аналізу: побудова ROC-кривих для визначення діагностичної цінності маркерів, кластерний аналіз та використання передових алгоритмів машинного навчання (XGBoost).

Висновки дисертаційної роботи відображають основні результати дослідження, є змістовними та обґрунтованими, повністю відповідають меті та завданням дисертаційної роботи.

5. Практичне значення одержаних результатів

Практична значущість роботи полягає в оптимізації діагностичного алгоритму та персоналізації підходів до ведення пацієнтів із множинною мієломою. Обґрунтовано необхідність розширення стандартного протоколу

обстеження шляхом впровадження визначення рівня NGAL як маркера раннього тубулярного ушкодження. Це дозволяє діагностувати тубулярні ураження на ранньому етапі, коли показники фільтраційної функції нирок (ШКФ) ще залишаються в межах норми, що забезпечує можливість вчасного призначення оптимальної терапії ХХН та збереження якомога довше функції нирок та відтермінування потреби в НЗТ .

Для клінічної практики запропоновано інноваційний інструмент стратифікації ризику — 8-факторну модель машинного навчання (XGBoost), яка на основі доступних біохімічних та гематологічних показників (АКС, NGAL, β_2 -мікроглобулін, рівень еритроцитів тощо) дозволяє з високою точністю прогнозувати розвиток ураження нирок. Впровадження цієї моделі сприяє персоналізованому підходу до лікування, дозволяючи виділити групи пацієнтів, які потребують інтенсивного моніторингу.

Доведено доцільність використання динамічного контролю рівнів NGAL та альбумін-креатинінового співвідношення як надійних критеріїв оцінки ефективності специфічної протипухлинної терапії та збереження функції нирок.

Крім того, надано рекомендації щодо ведення пацієнтів із «постковідним фенотипом», на підставі встановлена схильність цієї категорії хворих до тривалої гіперкоагуляції та підвищеного тромботичного ризику, що обумовлює необхідність посиленого моніторингу системи гемостазу та профілактики тромбозу. Отримані результати можуть бути впроваджені в роботу гематологічних та нефрологічних відділень для підвищення якості діагностики та ефективності лікування хворих на ММ.

Основні результати дисертаційної роботи впроваджені та використовуються у практичній роботі гематологічного відділення КНП «Львівське ТМО 2», ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини Національної академії медичних наук України», відділенні нефрології та діалізу ВП «Лікарня Святого Пантелеймона» КНП «1 територіальне медичне

об'єднання м. Львова», центрі терапії ВП «Лікарня Святого Пантелеймона» КНП «1 територіальне медичне об'єднання м. Львова».

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.

6. Оцінка структури та змісту дисертації.

Дисертаційна робота Савуляк Г.Р. виконана на високому науково-методичному рівні та має структуру, яка відповідає вимогам до звітів про наукові дослідження, загальним обсягом 170 сторінок. Рукопис містить анотації Державною та англійською мовами, огляд літератури, розділ з описом матеріалів і методів, три розділи власних досліджень, узагальнення результатів, висновки, практичні рекомендації та список використаних джерел (191 публікація).

Робота належним чином ілюстрована (24 таблиці та 20 рисунків), що забезпечує наочність і доказовість викладеного матеріалу. Оформлення дисертації повністю відповідає чинним нормативним вимогам МОН України. Структура роботи є логічною, чітко відображає основні етапи виконання наукового дослідження.

У вступі авторка чітко формулює мету та завдання дослідження, обґрунтовує вибір об'єкта та предмета. Особливу увагу привертає висока методологічна грамотність у визначенні наукової новизни та практичної значущості.

У першому розділі (Огляд літератури) проведено системний аналіз та узагальнення всієї доступної інформації за темою дослідження. Дисертантка висвітлює еволюцію поглядів на патогенез мієломної нефропатії, детально зупиняючись на механізмах тубулоінтерстиціального пошкодження. Такий підхід забезпечив логічну послідовність викладу та створив надійний

теоретичний фундамент для формулювання гіпотези, яка перевірялась у власному науковому дослідженні, представлено у наступних розділах роботи. В окремому розділі проаналізовані публікації, які стосуються особливостей перебігу ММ у хворих, які перенесли COVID-19.

Другий розділ (Матеріали та методи) Дизайн дослідження відповідав меті та завданням, дисертаційне дослідження проводилась як відкрите проспективне, порівняльне в паралельних групах. Вибірка хворих включених в дослідження становила 116 осіб, розподіл на групи порівняння проводився з дотриманням принципів репрезентативності, отримані групи є співставними за основними характеристиками. Для статистичної обробки даних використовувалась мова програмування R та алгоритми машинного навчання (XGBoost), що свідчить про високий рівень статистичної обробки та аналізу даних. Це дозволило авторці застосувати інструменти прогнозу аналітики, що забезпечило високий рівень достовірності отриманих наукових даних.

Карта досліджень та форма інформованої згоди були схвалені комісією з питань етики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького: протокол № 11 від 17 листопада 2025 року.

Третій та четвертий розділи (Результати власних досліджень) представлено основний масив наукових даних. Авторка не просто фіксує відхилення показників, а вибудовує складні патогенетичні ланцюжки. Переконаливо доведено, **NGAL** є значно чутливішим індикатором ураження нирок, ніж рутинний креатинін, особливо у пацієнтів із вперше діагностованою мієломою. Надзвичайно актуальним є підрозділ, присвячений «постковідному фенотипу». Дисертантка вперше охарактеризувала стійкі зміни гемостазу та функції нирок у пацієнтів, що перенесли COVID-19, що має критичне значення для персоналізації лікування в сучасних умовах. Кільмінацією розділів є створення 8-факторної моделі, яка з точністю 92,3% дозволяє прогнозувати ниркові ускладнення, перетворюючи теоретичні розрахунки на дієвий клінічний інструмент.

П'ятий розділ (Аналіз та узагальнення результатів) У ньому дисертантка виявляє здатність до глибокої наукової дискусії, зіставляючи власні знахідки з результатами провідних світових дослідників. Авторка аргументовано пояснює виявлені кореляційні зв'язки та обґрунтовує запропоновані патогенетичні схеми взаємодії між пухлинною агресивністю та станом ниркової паренхіми. Це дозволяє стверджувати, що висновки дисертації базуються не лише на цифрах, а й на глибокому розумінні біологічних процесів.

Висновки повністю відповідають поставленим завданням, є лаконічними, але інформативними. Вони відображають основні результати роботи та підтверджують досягнення мети дослідження.

Додатки містять: список публікацій здобувача за темою дисертації (А) і акти впровадження у лікувальний та навчальний процес (Б).

Таким чином, аналіз дисертації в цілому та її окремих розділів свідчить про те, що представлена на відгук дисертаційна робота є закінченим оригінальним дослідженням, яке за своєю структурою та змістом повністю відповідає вимогам МОН України щодо вимог оформлення дисертаційних робіт (НАКАЗ №40 від 12.01.2017 року).

7. Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях.

За матеріалами дослідження опубліковано 12 наукових праць: 5 статей (із них 4 – у фахових виданнях України, 1 стаття опублікована за кордоном у виданні, індексованому у наукометричній базі Scopus) та 7 тез.

8. Відсутність порушень академічної доброчесності

Рукопис Савуляк Галини Романівни «Клініко-патогенетичні аспекти ураження нирок у пацієнтів з множинною мієломою» перевірено на плагіат. Рівень оригінальності даного дослідження становить 96,2 %, співпадіння 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. 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.

9. Дискусійні питання та зауваження.

Суттєвих зауважень до виконаної дисертаційної роботи немає, окрім наявності в роботі поодиноких незначних стилістичних помилок (таких як «рівень еритроцитів» замість «кількість еритроцитів»). Можливо можна було б не наводити рівень креатиніну у зв'язці з розрахунком на його підставі ШКФ, оскільки цей аналіз не несе додаткової важливої інформації, окрім ситуації розвитку гострого ураження нирок. Деякі таблиці, зокрема, таблиця 4.6 дещо перевантажені даними, можливо, частину цих даних краще було б представити графічно для легшого сприйняття інформації. Зауваження не є принциповими та не знижують якість проведеного дослідження, науково-практичної цінності дисертаційної роботи і не впливають на загальну позитивну оцінку роботи.

В процесі рецензування в межах наукової дискусії виникли наступні запитання:

1. Яка терапія ХХН проводилась в групі хворих з ШКФ менше 60 мл/хв/1.73 м² та чи могла вона впливати на результати дослідження, зокрема інгібітори НЗКТГ2 та блокатори РААС?
2. Чим Ви можете пояснити збільшення в 1.6 рази частоти діареї у хворих з ММ та ураженням нирок?
3. Чому в якості критерію ниркової недостатності використовувалась ШКФ <40 мл/хв?
4. Чи вважаєте Ви перспективним використання запропонованої моделі прогнозування у інших категорій хворих окрім хворих з ММ?

10. Висновок про відповідність дисертаційної роботи встановленим вимогам

Дисертаційна робота Савуляк Галини Романівни на тему «Клініко-патогенетичні аспекти ураження нирок у пацієнтів з множинною мієломою» є завершеною науковою працею, що містить нові науково обгрунтовані результати, які вирішують важливе науково-практичне завдання - оптимізацію ведення пацієнтів із множинною мієломою шляхом комплексного вивчення клініко-патогенетичних особливостей ураження нирок.

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 Савуляк Галини Романівни «Клініко-патогенетичні аспекти ураження нирок у пацієнтів з множинною мієломою» 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

Завідувач кафедри терапії, кардіології та нефрології
Харківського національного медичного університету
д.мед.н., професор

Олександр БІЛЬЧЕНКО

