

ВІДГУК

офіційного опонента

завідувачки кафедри внутрішньої медицини №1 Полтавського державного медичного університету, доктора медичних наук, професорки

Маслової Ганни Сергіївни

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

Актуальність дисертаційної роботи Г.Р. Савуляк зумовлена стійкою тенденцією до зростання захворюваності на множинну мієлому (ММ) у структурі онкогематологічної патології та високою частотою інвалідизації пацієнтів через розвиток органної дисфункції. Нефропатія є одним із найбільш тяжких ускладнень ММ. Відповідно до сучасних статистичних даних від 20% до 50% хворих на ММ мають ураження нирок уже на етапі верифікації діагнозу, а у значної частини пацієнтів гостре пошкодження нирок стає першим клінічним проявом хвороби.

Особлива гострота проблеми полягає в тому, що традиційні методи оцінки ниркової функції, такі як визначення рівня креатиніну сироватки та розрахунок швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), не можна вважати ранніми індикаторами ураження нирок. Вони відображають уже наявне деструктивне пошкодження, коли можливості відновлення функції нирок суттєво обмежені. У цьому контексті пошук та впровадження новітніх, чутливих біомаркерів, таких як NGAL (нейтрофільний ліпокалін,

асоційований з желатиназою) та FGF-23 (фактор росту фібробластів 23), котрі здатні сигналізувати про тубулярний стрес та порушення мінерального обміну на доклінічному етапі, є критично важливим для клінічної практики.

Додаткової ваги дослідженню додає аналіз коморбідного фону сучасного пацієнта. Пандемія COVID-19 внесла суттєві корективи в перебіг хронічних захворювань, і вивчення впливу постковідного синдрому на нефрологічний статус хворих на ММ є піонерським напрямком. Поєднання імунодефіцитного стану, притаманного мієломи, з протромбогенними та запальними наслідками коронавірусної інфекції створює нові патогенетичні ланцюги ураження нирок, які потребують детального вивчення.

Також актуальність роботи підкреслюється необхідністю персоналізації терапевтичних підходів. Використання сучасних методів математичного моделювання та машинного навчання (алгоритм XGBoost) для прогнозування ризиків дозволяє трансформувати стандартні протоколи у стратегію прецизійної медицини. Таким чином, дисертаційна робота Савуляк Г.Р., метою якої було удосконалення діагностики та прогнозування порушення ниркової функції у пацієнтів з множинною мієломою на підставі клініко-анамнестичних та інструментально-лабораторних досліджень, безпосередньо відповідає запитам сучасної охорони здоров'я щодо покращення виживаності та якості життя пацієнтів із онкогематологічними захворюваннями.

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

Отримано нові дані щодо діагностичної цінності NGAL як чутливого індикатора тубулярного пошкодження при ММ. Доведено, що підвищення рівня NGAL передуює зниженню швидкості клубочкової фільтрації, що дозволяє використовувати його як «ранній маркер» для ідентифікації пацієнтів, які потребують негайної нефропротекції та інтенсифікації протипухлинної терапії.

Вперше досліджено патогенетичний вплив постковідного синдрому на перебіг ММ та його вплив на ниркову дисфункцію. Авторка встановила, що перенесена інфекція SARS-CoV-2 виступає як додатковий фактор ризику, що зумовлює тривалу ендотеліальну дисфункцію та протромбогенний статус (підвищення рівня D-димеру), поглиблюючи ішемічні та запальні процеси в паренхімі нирок.

Розширено розуміння ролі FGF-23 у розвитку мінерально-кісткових порушень на фоні ниркової недостатності при ММ. Хоча суттєвої різниці між групами не було виявлено, автором доведено патогенетичний зв'язок між маркерами кісткового метаболізму та функціональним станом нирок, що важливо для комплексної терапії хворих.

Уточнено динаміку маркерів ниркового пошкодження під впливом специфічної терапії. Математично підтверджено, що досягнення гематологічної відповіді прямо корелює з нормалізацією рівня β 2-мікроглобуліну та зниженням альбумін-креатинінового співвідношення, що свідчить про високий потенціал відновлення функції нирок при вчасному лікуванні.

Виявлено специфічні кластерні зв'язки між клінічними характеристиками пацієнта (вік, стадія за ISS) та лабораторними показниками агресивності пухлинного процесу, що дозволило виділити окремі фенотипи перебігу ММ із високим ризиком ниркових ускладнень.

Вперше у вітчизняній гематології застосовано методи машинного навчання (алгоритм XGBoost) для предиктивної аналітики ураження нирок. Авторкою розроблено математичну модель, яка на основі 8 клініко-лабораторних показників дозволяє з високою точністю ($AUC=0,846$)

прогнозувати розвиток нефропатії. Це трансформує підхід від констатації факту пошкодження нирок до стратегії випереджального моніторингу.

4. Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій

Достовірність отриманих результатів базується на достатньому обсязі вибірки. Автором обстежено 116 пацієнтів з ММ, що є достатнім обсягом для отримання статистично значущих результатів у дослідженнях даної нозології. 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 підтверджується використанням професійного середовища R. Дисертанткою застосовано не лише класичні параметричні та непараметричні критерії, а й складні методи аналізу: побудову ROC-кривих для визначення діагностичної цінності маркерів, кластерний аналіз та використання передових алгоритмів машинного навчання (XGBoost). Висновки дисертації повністю відповідають поставленим завданням та отриманим даним.

5. Практичне значення одержаних результатів

Практичне значення дисертаційного дослідження полягає у розробці та впровадженні нових підходів до ранньої діагностики субклінічного ураження нирок, а саме тубулярного стресу у пацієнтів із вперше діагностованою ММ. Рекомендовано, окрім рутинних показників (креатинін, ШКФ), визначати рівень NGAL у сироватці крові, підвищення якого передуює зниженню фільтраційної функції та вказує на активну нефротоксичність легких ланцюгів.

Для стратифікації ризику розвитку та прогресування ниркової недостатності рекомендовано використовувати комплексний підхід, що включає одночасну оцінку альбумін-креатинінового співвідношення в сечі (маркер гломерулярного пошкодження), рівня NGAL (маркер тубулярного стресу) та вираженості анемічного синдрому (рівень еритроцитів та гемоглобіну), оскільки синергія цих факторів є найбільш точним предиктором несприятливого ниркового прогнозу.

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

Дисертація Савуляк Г.Р. побудована за традиційним планом, викладена на 170 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 191 джерел. Робота проілюстрована 24 таблицями та 20 рисунками.

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

У вступі автор 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 глибокий аналіз сучасних світових та вітчизняних джерел. Розділ складається з п'яти підрозділів, у яких дисертантка висвітлює еволюцію поглядів на етіологію, патогенез, клінічні особливості ММ, розглядає сучасні підходи до її діагностики та лікування. Особливу увагу авторка приділяє патогенезу формування мієломної нефропатії, детально зупиняючись на механізмах тубулоінтерстиціального пошкодження. У третьому підрозділі детально проаналізовані особливості перебігу ММ та механізми мієломного ураження нирок після перенесеної коронавірусної хвороби.

Важливо, що автор виділяє «білі плями» у сучасних знаннях, зокрема щодо ролі нових біомаркерів «раннього ураження» нирок, а саме FGF-23 та NGAL, у діагностиці мієломної нефропатії, що логічно підводить до необхідності власного дослідження.

Другий розділ (Матеріали та методи) демонструє високий рівень підготовки дизайну дослідження. Автором проведена загальна оцінка груп пацієнтів, що включені у дослідження (n=116), детально описані використані лабораторні та інструментальні методики. Особливої позитивної оцінки заслуговує підрозділ, присвячений математичним методам: використання мови програмування R та алгоритмів машинного навчання свідчить про сучасний міждисциплінарний підхід автора.

Третій розділ (результати власних досліджень) присвячений вивченню факторів ризику, структури та особливостей ураження нирок у пацієнтів з ММ. У порівняльному аспекті продемонстровані клініко-демографічні та лабораторні відмінності профілів хворих із первинно діагностованою ММ та пацієнтів, які отримували специфічну терапію. Доведено, що куріння та зловживання алкоголем належать до коморбідних факторів, які підвищують ризик формування мієломної нефропатії. До додаткових нефротоксичних

факторів, пов'язаних з ММ, дисертанткою було зазначено гіперурикемію та М-протеїн.

Дослідження маркерів FGF-23 та NGAL дозволило підтвердити, що проведення специфічного лікування хворим на ММ із досягнення відповіді на терапію приводить до зменшення пухлинної маси, відновлення функції нирок, як клубочкової так і тубулярної.

Авторкою продемонстрована роль постковідного синдрому у формування уражень нирок у пацієнтів із ММ, що є надзвичайно актуальним у постпандемічний період. Ключовою лабораторною відмінністю у хворих на ММ з постковідним синдромом стало достовірне підвищення рівня D-димера, що вказує на підвищений тромбогенний потенціал.

У чертвертому розділі (результати власних досліджень) дисертанткою детально проаналізовані клініко-лабораторні відмінності у пацієнтів з ММ залежно від функції нирок. Доведено, що наявність ниркової дисфункції у хворих на ММ асоціюється з із важчим клінічним перебігом онкогематологічного захворювання. За результатами рангового канонічного кореляційного аналізу авторкою математично підтверджено існування єдиного патогенетичного кластера, де зниження фільтраційної функції нирок (низька ШКФ, високі рівні креатиніну та сечовини, альбумінурія) тісно пов'язане з високою активністю пухлинного процесу (β 2-мікроглобулін, М-протеїн) та виснаженням ресурсів організму (анемія, гіпоальбумінемія), що обґрунтовує необхідність комплексного моніторингу цих показників для прогнозування перебігу захворювання.

П'ятий розділ (результати власних досліджень) присвячений прогнозуванню ураження нирок у пацієнтів з ММ. Математична модель прогнозування ризику, представлена автором, є завершеним інтелектуальним продуктом, готовим до клінічного використання.

Аналіз та узагальнення результатів містить глибоку наукову дискусію. Дисертантка порівнює власні дані з результатами провідних світових дослідників, аргументовано пояснює отримані кореляційні зв'язки та обґрунтовує запропоновані патогенетичні схеми.

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

Авторкою запропоновані практичні рекомендації, у яких запропоновано підвищення ефективності діагностики уражень норок у пацієнтів із ММ шляхом додаткового визначення рівня NGAL у сироватці крові, підвищення якого передуює зниженню фільтраційної функції та вказує на активну нефротоксичність легких ланцюгів, що має високу клінічну цінність.

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 норок у пацієнтів з множинною мієломою» перевірено на плагіат. Рівень оригінальності даного дослідження становить 96,2 %, співпадиння 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

Принципових зауважень до дисертаційної роботи немає. Слід відмітити незначні неточності у оформленні дисертаційної роботи та стилістичні помилки. У аналізі і узагальненні отриманих результатів автором повторно

була надана інформація щодо мети дослідження, характеристики пацієнтів, включених у дослідження. Вищезазначені зауваження та недоліки не носять принципового характеру і суттєво не зменшують позитивної оцінки дисертаційної роботи, не впливають на достовірність висновків.

Пропоную у порядку дискусії відповісти на наступні запитання:

1. У підрозділі «Матеріали і методи» Ви зазначаєте, що використовували гепатопротектори за потреби. Які саме гепатопротектори ви застосовували пацієнтам з множинною мієломою? Які покази до призначення гепатопротекторів були у хворих на множинну мієлому?
2. Серед хворих на множинну мієлому, які отримували специфічну терапію, яка кількість пацієнтів досягла часткової і мінімальної відповіді? Чи вплинуло недосягнення повної відповіді або дуже доброї відповіді на ефективність усунення ниркової дисфункції?
3. Чи спостерігали Ви посилення ступеню уражень нирок у пацієнтів із ММ на фоні специфічної терапії?
4. Як часто Ви рекомендуєте визначення NGAL у хворих на ММ з метою виявлення мієломного ураження нирок?

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

завідувачка кафедри внутрішньої
медицини №1 Полтавського
державного медичного університету,
доктор медичних наук, професорка

Маслова Г.С.



ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮ

*** Начальник відділу кадрів**

З. Г. Бойко