

Відгук офіційного рецензента

- завідувача кафедри сімейної медицини, кардіології та медицини невідкладних станів ФПДО ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», доктора медичних наук, професора
Соломенчук Тетяни Миколаївни

на дисертаційну роботу **Савуляк Галини Романівни**
«Клініко-патогенетичні аспекти ураження нирок у пацієнтів з множинною мієломою», поданої до разової спеціалізованої вченої ради 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»

Актуальність теми дослідження зумовлена високою поширеністю швидко прогресуючої ниркової дисфункції, яка виникає до половини пацієнтів з множинною мієломою (ММ), часто - вже у дебюті захворювання. Складність проблеми полягає не лише у гетерогенності патогенетичних механізмів ураження нирки, серед яких домінуючим є токсичний вплив легких ланцюгів на канальці нирок з розвитком т.з. «мієломної нирки», але й у важкості виявлення ранніх порушень функції нирок саме на рівні канальців. Традиційні маркери - креатинін та ШКФ, є малоінформативними на ранніх етапах «мієломної нирки», оскільки відображають переважно гломерулярне пошкодження і реагують лише при втраті понад 50% функціонуючих нефронів. Це зумовлює гостру потребу в пошуку новітніх біомаркерів, здатних верифікувати патологічний тубулярний процес на доклінічному етапі. Серед них доволі перспективними вважаються NGAL (нейтрофільний ліпокалін, асоційований з желатиназою) та FGF-23 (фактор росту фібробластів 23). Додаткової ваги дослідженню надає необхідність вивчення впливу постковідного синдрому на клінічний перебіг ММ. Характерний для нього істотний протромбогенний стан також посилює ниркову дисфункцію і впливає на

клінічний перебіг множинної мієломи. Авторкою представленої роботи для її виконання використано сучасний підхід до цифрової обробки первинних даних - моделювання машинного навчання (XGBoost), що дозволило персоналізувати прогноз, оптимізувати стратегію нефропротекції, розробити індивідуалізовані алгоритми покращення якості життя пацієнтів з ММ, і що також істотно підвищує ступінь її актуальності.

Таким чином, вважаю, що тема і мета представленої роботи є актуальною як для сучасної науки, так і практичної охорони здоров'я.

Зв'язок теми дисертації з науковими програмами. Дисертаційна робота є фрагментом 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.

2. Обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх новизна, повнота викладу в опублікованих працях.

Для досягнення мети і вирішення поставлених завдань авторкою дисертаційної роботи проведено комплексне обстеження достатньої кількості хворих на ММ, яке виконувалось згідно основних положень Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (2000) і наказу МОЗ України. З усіма учасниками були підписані інформовані згоди. Дисертанткою опрацьовано оригінальний дизайн дослідження, затверджений комісією з питань етики ЛНМУ, чітко сформульовані критерії включення та виключення пацієнтів, що дозволило отримати достовірні дані.

Загалом, дисертаційне дослідження відзначається високим рівнем наукової обґрунтованості, методологічної системності та практичної значущості. Статистична обробка одержаних первинних даних відповідає сучасним вимогам до наукових досліджень в галузі медицини. Узагальнення отриманих результатів та їх інтерпретація є коректними, а первинна документація повністю узгоджується із даними, наведеними в дисертаційній роботі, що підтверджує її високу наукову цінність.

Новизна наукових положень, висновків, рекомендацій. Дисертанткою отримано нові дані, що становлять наукову і практичну цінність. Зокрема, доведено, що у пацієнтів із вперше діагностованою множинною мієломою розвиток нефропатії виявляється не лише протеїнурією, але й достовірним підвищенням рівнів сироваткового NGAL та FGF-23. Це дозволяє використовувати ці показники в якості ранніх індикаторів тубулоінтерстиціального пошкодження та кістково-мінеральних порушень.

Отримано нові дані щодо взаємозв'язків функціонального стану нирок та маркерами агресивності пухлини (M-протеїн, β 2-мікроглобулін).

Доведено, що перенесена коронавірусна хвороба формує у хворих на ММ особливий «протромбогенний статус» із тривалим підвищенням рівня D-димеру, що створює додаткові ризики мікроциркуляторних порушень у нирках.

Науково обґрунтовано та вперше розроблено математичну предиктивну модель на основі алгоритму машинного навчання XGBoost. Визначено вісім ключових факторів ризику (включаючи рівні альбуміну, NGAL та еритроцитів), сукупний аналіз яких дозволяє прогнозувати розвиток ураження нирок з точністю 92,3% ще на доклінічному етапі.

Загалом, результати роботи достатньо широко представлені та апробовані на міжнародних наукових форумах, а також висвітлені у публікаціях. Таким чином, дисертаційне дослідження **Савуляк Галини Романівни «Клініко-патогенетичні аспекти ураження нирок у пацієнтів з множинною мієломою»** виконане на сучасному науково-методичному і методологічному рівні. Положення дисертації,

висновки і практичні рекомендації, які виносяться на захист, відповідають фактичному матеріалу, є логічними та аргументованими, містять наукову новизну і мають вагоме практичне значення.

3. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.

Дисертанткою обґрунтована діагностична цінність та доцільність включення в алгоритм обстеження хворих на ММ визначення сироваткового NGAL з метою раннього виявлення тубулярної дисфункції та початку нефропротективної терапії. Запропоновано використання розробленої моделі XGBoost для персоніфікованої стратифікації пацієнтів за ризиком розвитку ниркової дисфункції.

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».

4. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.

Структура дисертації Савуляк Галини Романівни повністю відповідає сучасним вимогам МОН України до дисертацій на здобуття ступеня PhD. Дисертаційна робота написана державною мовою та має чітку, логічну структуру. Загальний обсяг рукопису становить 170 сторінок, при цьому основна частина дослідження викладена на 108 сторінках. Робота включає всі обов'язкові компоненти: вступну частину, критичний огляд наукової літератури, опис методології, три розділи з представленням власних результатів, аналітичне узагальнення, висновки та рекомендації для практичної медицини. Список літератури є ґрунтовним і містить 191 джерело (21 кирилицею та 170 латиницею), що свідчить про глибоке вивчення авторкою сучасних світових тенденцій.

Результати власного дослідження інформативно відображені у 24 таблицях та 20 рисунках, що полегшують візуальне сприйняття отриманих даних.

В анотації, яка представлена українською та англійською мовами, стисло викладено короткий зміст дисертації, результати дослідження та основні положення, які виносяться на захист, наведено перелік опублікованих праць за темою роботи.

У **Вступі** (10 сторінок) дисертантка розкриває наукову проблему через призму актуальності, формулює чітку мету та конкретні завдання. Наведено відомості про наукову новизну, практичне впровадження результатів та особистий внесок здобувачки.

Розділ 1 «Огляд літератури» (24 сторінки) демонструє системний підхід до вивчення коморбідності ММ та патології нирок. Авторка детально аналізує сучасні уявлення про етіопатогенез мієломної нефропатії (1.1, 1.2), окремо розглядаючи вплив пандемії COVID-19 на клінічний перебіг хвороби (1.3). Особливу увагу приділено патогенетичній ролі новітніх біомаркерів — фактора росту фібробластів-23 (1.4) та ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів (1.5). В огляді чітко окреслені саме ті питання і проблеми, які потребують більш поглибленого вивчення і є предметом даного дисертаційного дослідження. Огляд літератури добре структурований, змістовний, свідчить про знання дисертантом проблематики власного наукового пошуку та про зацікавленість автора в обраній темі.

Розділ 2 «Матеріал та методи дослідження» (15 сторінок) містить методологічний фундамент роботи. У розділі представлено чітко сформульовані критерії включення/виключення пацієнтів у дослідження, подано детальну характеристику вибірки пацієнтів (2.1), описано етапи та методику клініко-лабораторного обстеження (2.2). Окремим підрозділом (2.3) винесено обґрунтування використання сучасних методів статистичного аналізу та засад біоетики (2.4).

Третій розділ (24 сторінки) присвячений комплексному порівняльному аналізу клініко-лабораторних показників, функціонального стану нирок та специфічних біомаркерів у пацієнтів із ММ. Автором проведено ґрунтовне порівняння пацієнтів залежно від етапу лікування (3.1), верифіковано діагностичне значення концентрацій NGAL та FGF-23 (3.2), та оцінено наслідки перенесеного COVID-19 для даної категорії хворих (3.3).

Четвертий розділ (14 сторінок) присвячений пошуку клініко-лабораторних паралелей. Авторка висвітлює динаміку біохімічних показників залежно від ступеня ниркової дисфункції (4.1) та представляє результати кореляційного аналізу, що пов'язує функцію нирок із системними змінами в організмі (4.2). Результати дослідження підкреслюють багатофакторну патофізіологію мієломи та висвітлюють важливість інтеграції як клінічних симптомів, так і комплексу лабораторних показників.

П'ятий розділ (5 сторінок) представляє особливий інтерес, оскільки описує створення математичної моделі прогнозування. Використання алгоритму машинного навчання XGBoost дозволило авторці розробити прогностичну систему на основі восьми найбільш значущих факторів. Запропонований підхід дозволяє виявляти ураження нирок на якісно новому рівні, забезпечуючи своєчасність лікувальних втручань та покращення прогнозу хворих на множинну мієлому.

У **Шостому розділі** (12 сторінок) здобувачка здійснює критичний аналіз власних даних, зіставляючи їх із результатами міжнародних досліджень, підводить підсумки роботи, окреслює нові положення, які вдалось встановити в процесі виконання роботи, наводить аргументоване обґрунтування виявленим закономірностям і фактам. Викладена у розділі інформація свідчить про глибоке осмислення обраної для власного дослідження наукової проблеми із врахуванням дискусійних питань та перспективних напрямків подальших досліджень.

Дисертація завершується логічно обґрунтованими **висновками**, практичними рекомендаціями та списком використаних джерел, що містить достатню кількість сучасних літературних посилань.

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.

Особистий внесок здобувача. Спільно з науковим керівником визначені ключові напрямки, мета і завдання дослідження, дизайн, обрані методи дослідження, сформульовані висновки і практичні рекомендації. Авторка самостійно проаналізувала сучасну наукову літературу, брала участь в обстеженні та лікуванні хворих на ММ, здійснила первинну обробку результатів досліджень, сформувала електронну базу даних, статистично опрацювала результати. Разом із співавторами написала та оформила наукові публікації. Запозичень ідей співавторів не було.

Таким чином, дисертаційна робота Савуляк Галини Романівни відповідає існуючим вимогам та є завершеним науковим дослідженням, результати якого становлять наукову новизну, мають теоретичне і практичне значення.

5. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Результати представленого дисертаційного дослідження можуть бути рекомендовані до впровадження у наукову і навчальну роботу кафедр ЗВО, які здійснюють підготовку здобувачів вищої освіти зі спеціальності «Медицина», проводять освітню діяльність з метою підвищення кваліфікації лікарів-інтерністів (гематологів, нефрологів, терапевтів, сімейних лікарів), а також можуть бути використані у практичній роботі закладів охорони здоров'я, що надають допомогу хворим нефрологічного профілю та пацієнтам з множинною мієломою.

6. Відсутність порушень академічної доброчесності.

Перевірка на наявність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності, проведена уповноваженим органом Університету, показала

відсутність ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації. Текст представлених матеріалів дисертації є оригінальним на 96,2% та не містить порушень академічної доброчесності, про що видана довідка встановленого зразку.

Відповідність дисертації спеціальності та профілю спецради. Дисертація відповідає паспорту спеціальності «Медицина» і профілю одноразової спеціалізованої вченої ради.

7. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.

Представлена дисертаційна робота за актуальністю обраної теми, обсягом проведених досліджень, обґрунтованістю висновків, новизною, теоретичним і практичним значенням в цілому заслуговує на позитивну оцінку. Суттєвих зауважень не виявлено. Із незначних зауважень звертають на себе увагу доволі складні речення, які часто використовує дисертантка в описі результатів роботи, деякі невдалі вислови і слова; невивірені скорочення, т.з. «механічні» орфографічні, пунктуаційні чи граматичні помилки.

Крім того, на мій погляд, при проведенні аналізу даних в межах 2-го етапу дослідження зручніше було використовувати інше маркування груп хворих: не - 1 і 2 група, а напр. група А і група Б.

Виявлені неістотні недоліки не знижують наукової цінності дисертаційного дослідження. Дисертація виконана на високому науковому рівні, проте під час ознайомлення виникли наступні запитання до дисертантки:

1. Чи використовували Ви для оцінки функції нирок визначення цистатину-С та ШКФ на його основі?
2. Які нефропротекторні ЛЗ приймали пацієнти, включені у дослідження і яка ефективність їх призначення щодо функції нирок при множинній мієломі?
3. Чи були проаналізовані Вами взаємозв'язки ліпокаліну і фактору росту фібробластів 23 з рівнями D-димера у хворих з постковідним синдромом? Якщо така кореляція вивчалась, якими були її результати?

**Висновок про відповідність дисертації вимогам, які висуваються до
наукового ступеня доктора філософії**

За актуальністю, методичним рівнем виконання, новизною та практичним значенням отриманих результатів, обґрунтованістю наукових положень і висновків, їхньою достовірністю та повнотою викладу в публікаціях дисертаційна робота **Савуляк Галини Романівни «Клініко-патогенетичні аспекти ураження нирок у пацієнтів з множинною мієломою»**, що виконана під керівництвом професора Складярова Є.Я., повністю відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України № 44 від 12.01.2022 «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» в галузі знань 22(1) Охорона здоров'я за спеціальністю 222 (12) - Медицина», а її виконавиця заслуговує на присудження ступеня доктора філософії.

Рецензент:

Завідувач кафедри сімейної медицини,

кардіології та медицини невідкладних станів ФПДО

ДНТ «ЛНМУ імені Данила Галицького»,

доктор медичних наук, професор



Підпис	
Свідчую	М. П. Чес. Т. М.
Провідний фахівець відділу кадрів ДНТ "ЛНМУ імені Данила Галицького"	

Соломенчук Т.М.