

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ректор ДНП «Львівський національний
медичний університет
імені Данила Галицького»

д.м.н., професор

Орест ЧЕМЕРИС

«13» листопада 2026р.



**ВИСНОВОК ПРО НАУКОВУ НОВИЗНУ, ТЕОРЕТИЧНЕ ТА
ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ**

Савуляк Галини Романівни

здобувача ступеня доктора філософії

**«Клініко-патогенетичні аспекти ураження нирок у пацієнтів з
множинною мієломою»**

за спеціальністю: 222 - Медицина

(галузь знань: 22 - Охорона здоров'я)

Актуальність. Множинна мієлома (ММ) – це злоякісне новоутворення, морфологічним субстратом якого є плазмоцити, що продукують моноклональний імуноглобулін. Однією з ключових і найнебезпечніших ознак ММ є ураження нирок, яке діагностується у 20-50% пацієнтів на момент встановлення діагнозу та розвивається майже у 85% хворих протягом життя. Гостре ураження нирок та хронічна хвороба нирок є провідними причинами захворюваності та смертності в цій популяції, суттєво погіршуючи прогноз та обмежуючи терапевтичні можливості.

Незважаючи на значний прогрес у лікуванні ММ завдяки впровадженню нових класів препаратів, ниркова дисфункція залишається слабкою ланкою терапії ММ. Своєчасна діагностика, точне визначення механізму ураження та моніторинг функції нирок є критично важливими для вибору оптимальної стратегії лікування та покращення виживаності пацієнтів.

Актуальність проблеми ураження нирок при ММ визначається насамперед високою поширеністю цього ускладнення. За даними міжнародних реєстрів, приблизно половина пацієнтів має певну ступінь ниркової недостатності вже на момент дебюту захворювання. Наявність ниркової дисфункції є незалежним несприятливим прогностичним фактором. Вона асоційована зі зменшенням загальної виживаності та виживаності без прогресування.

Недоліки традиційних маркерів, таких як рівень креатиніну та розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), добре відомі. Рівень креатиніну починає зростати лише після втрати близько 50% функції нирок, що робить його маркером вже наявного, а не початкового ураження. Це зумовлює нагальну потребу в пошуку та валідації нових, більш специфічних і чутливих біомаркерів, що дозволило б ідентифікувати ураження нирок на субклінічному етапі. У цьому контексті дослідження ролі таких маркерів, як фактор росту фібробластів 23 (FGF-23) та ліпокалін, асоційований з желатиназою нейтрофілів (NGAL), є надзвичайно актуальним і перспективним напрямом сучасної нефрології.

Дослідження їхньої клінічної значущості у пацієнтів з ММ є високоактуальним, оскільки може кардинально змінити підходи до ранньої діагностики, стратифікації ризиків, моніторингу відповіді на лікування та, зрештою, покращити результати лікування цієї складної категорії хворих.

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.

Особистий внесок здобувача.

7

Дисертаційне дослідження є самостійною завершеною науковою роботою здобувача. Авторка самостійно проаналізувала сучасну наукову літературу та провела патентний пошук за темою дисертації, визначила методи дослідження, які використовувалися під час роботи. Здобувачка особисто обстежила та провела анкетування учасників, брала активну участь у лікуванні хворих на множинну мієлому, здійснила первинну обробку результатів досліджень, сформувала електронну базу даних та групи пацієнтів, підбрала та застосувала відповідні методи статистичної обробки, обрала способи візуалізації даних, проаналізувала отримані результати, власноруч написала усі розділи дисертації та сформулювала висновки. У друкованих працях, що опубліковані за результатами дисертаційного дослідження, використано матеріал авторки, а співавтори здійснювали участь у діагностично-лікувальному процесі та забезпечували консультативно-технічну допомогу.

Новизна дослідження та одержаних результатів.

Результати роботи поглиблюють знання про спільні патогенетичні механізми прогресування ММ та формування ниркової дисфункції. Доповнено наукові дані про особливості перебігу ММ залежно від статусу лікування та його впливу на функціональний стан нирок. У ході порівняльного аналізу доведено, що пацієнти з вперше діагностованою множинною мієломою (ВДММ) мають достовірно більш виражені ознаки ураження нирок порівняно з пацієнтами, які отримували специфічну терапію. Зокрема, у групі ВДММ зафіксовано достовірно нижчу ШКФ (64,00 (54,75;85,25) мл/хв/1,73м² проти 88,00 (64,75;102,00) мл/хв/1,73м²; p=0,010) та вищі рівні креатиніну (91,60 (80,70; 122,12) мкмоль/л проти 77,90 (59,33; 93,65) мкмоль/л; p=0,014) і сечовини (6,75 (4,73; 7,85) ммоль/л проти 5,31 (4,08; 6,90) ммоль/л; p=0,039). Також встановлено, що специфічна протипухлинна терапія реалізує нефропротективний ефект через зменшення пухлинного навантаження, що підтверджується достовірно нижчим рівнем β2-мікроглобуліну у лікованих пацієнтів (2,52 (2,14; 3,24) мг/л проти 3,86 (2,19; 5,01) мг/л у групі ВДММ;

($p=0,019$) та зниженням рівня АКС у сечі (11,40 (5,60; 45,40) мг/л проти 45,40 (11,40; 136,20) мг/л; $p=0,002$).

Встановлено, що підвищення рівня ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів (NGAL), є раннім та чутливим маркером тубулярного ушкодження нирок у хворих на ММ. Концентрація сироваткового NGAL була достовірно вищою у пацієнтів з ВДММ (197,72 (173,23; 221,21) пг/мл) порівняно з пацієнтами на етапі лікування (178,33 (145,71; 210,95) пг/мл; $p=0,0025$), що свідчить про активний тубулярний стрес у дебюті захворювання.

Доповнено наукові дані про те, що перенесена коронавірусна хвороба має довготривалий вплив на клініко-лабораторний профіль пацієнтів з ММ, формуючи специфічний «постковідний фенотип» з ключовою лабораторною особливістю цієї когорти – збереженням протромбогенного статусу, який проявляється достовірним підвищенням рівня D-димеру (621,0 (290,0; 894,0) нг/мл проти 250,0 (182,5; 387,5) нг/мл; $p=0,0003$).

Доведено наявність кореляційних зв'язків між рівнем NGAL та традиційними маркерами ниркової функції: позитивна кореляція з креатиніном ($r=0,25$; $p<0,05$) і сечовиною ($r=0,24$; $p<0,05$) та негативна – зі ШКФ ($r=-0,28$; $p<0,05$), а також з маркером пухлинного навантаження $\beta 2$ -мікроглобуліном ($r=0,24$; $p<0,05$), що обґрунтовує доцільність використання NGAL для моніторингу ефективності терапії.

За допомогою рангового канонічного кореляційного аналізу математично доведено існування єдиного патогенетичного кластера, що об'єднує показники фільтраційної здатності нирок та маркери пухлинної активності. Зокрема, виявлено статистично значущий канонічний зв'язок ($R=0,497$; $p=0,013$) між профілем ниркового пошкодження (зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), підвищення креатиніну, сечовини та альбумін-креатинінового співвідношення у сечі (АКС)) та профілем агресивності мієломи (підвищення $\beta 2$ -мікроглобуліну, М-протеїну та зниження гемоглобіну). Це підтверджує системний характер взаємодії між пухлинним

клоном та нирковою паренхімою, де ураження нирок виступає не просто ускладненням, а індикатором високого пухлинного навантаження.

Уперше встановлено, що використання 8-факторної моделі машинного навчання на основі алгоритму градієнтного бустингу (XGBoost) дозволяє з високою точністю прогнозувати ураження нирок у пацієнтів з ММ. Розроблена модель, яка включає такі предиктори як АКС, NGAL, кількість еритроцитів, креатинін сечі, сечова кислота, сатурація, β 2-мікроглобулін та загальний білірубін, продемонструвала на тестовій вибірці високу дискримінаційну здатність – площа під ROC-кривою $AUC = 0,846$ та точність 92,3%. При цьому модель забезпечила 100% чутливість у виявленні пацієнтів з ураженням нирок. Визначено, що найбільш вагомим предиктором у моделі є показник АКС (відносна важливість 100,0), за яким слідує NGAL (відносна важливість 60,46) та рівень еритроцитів (відносна важливість 51,99).

Уточнено наукові дані про клініко-лабораторні відмінності у пацієнтів з ММ залежно від наявності ниркової дисфункції, визначеної за ШКФ < 60 мл/хв/1,73м². Доведено, що зниження фільтраційної функції нирок асоціюється не лише з біохімічними змінами, а й з достовірним погіршенням соматичного статусу пацієнтів. У групі з НД (n=25) частота виявлення задишки була у 2,5 рази вищою та діареї – у 1,6 рази вищою, порівняно з пацієнтами зі збереженою функцією нирок (n=80). Також у цих пацієнтів спостерігалися більш глибокі порушення гемопоезу (гемоглобін 115,0 (95,0; 128,0) г/л проти 128,0 (118,0; 138,0) г/л; $p < 0,001$) та значно вищий рівень β 2-мікроглобуліну (5,7 (3,5; 7,2) мг/л проти 3,4 (2,1; 5,8) мг/л; $p < 0,001$).

Запропоновано визначення ризику ураження нирок на основі комплексного підходу, що включає оцінку не тільки гломерулярної функції (ШКФ, креатинін), але й маркерів тубулярного ушкодження (NGAL), пухлинного навантаження (β 2-мікроглобулін) та системних проявів (рівень еритроцитів). Виявлено тенденцію до підвищення рівня фактора росту фібробластів-23 (FGF-23) у пацієнтів з ВДММ (79,69 (49,18; 301,95) пг/мл) порівняно з лікованими (55,89 (40,25; 114,20) пг/мл).

Теоретичне значення отриманих результатів.

Доведено доцільність використання сучасних біомаркерів (цистатину С, ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів (NGAL), для ранньої діагностики ниркової дисфункції, що дозволяє виявити порушення на етапі «тубулярного стресу», коли традиційні показники (креатинін, ШКФ) залишаються в межах норми. Теоретичні положення використовуються у навчальному процесі на кафедрі терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО та кафедрі сімейної медицини, кардіології та медицини невідкладних станів ФПДО ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького».

Практичне значення одержаних результатів. У цьому дослідженні визначена необхідність розширення стандартного алгоритму обстеження пацієнтів із ММ шляхом включення маркерів раннього тубулярного ушкодження, зокрема NGAL.

Доведено, що ефективна протипухлинна терапія виступає потужним фактором відновлення функціонального стану нирок, а зниження рівня NGAL та АКС у динаміці може слугувати надійним критерієм ефективності лікування та відновлення тубулярної функції.

Результати дослідження вказують на доцільність проведення оцінки ризику розвитку ниркової дисфункції з використанням розробленої 8-факторної моделі машинного навчання (XGBoost), яка базується на найбільш значущих предикторах: АКС у сечі, рівні NGAL, кількості еритроцитів, рівні β 2-мікроглобуліну та ін. Застосування цієї моделі в клінічній практиці забезпечує вищу діагностичну точність порівняно зі стандартними підходами, дозволяючи персоналізовано стратифікувати пацієнтів.

Практикуючому лікарю варто враховувати вплив коморбідного постковідного синдрому на клінічний перебіг множинної мієломи. Встановлено, що наявність в анамнезі перенесеного COVID-19 асоціюється з достовірно важчим суб'єктивним станом та тривалим збереженням

протромбогенного потенціалу, що вимагає посиленого моніторингу системи гемостазу та профілактики тромботичних ускладнень у цієї категорії хворих

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».

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Підтверджується теоретичною розробкою базових положень, результатами апробації, відповідністю клінічних результатів, відповідністю результатам інших авторів. Усі документи оформлені згідно з вимогами, результати досліджень проаналізовано сучасними статистичними методами. Зауважень щодо первинної документації немає. При порівнянні узагальнених даних із фактичними матеріалами виявлено їх повну відповідність. Аналіз опублікованих праць свідчить, що матеріали дисертації висвітлені в ній повноцінно і не повторюються. Основні положення дисертації апробовано на науково-практичних конференціях.

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.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:

1. Савуляк Г.Р., Новак В.Л., «Епідеміологічні дані, етіологія, патогенез, фактори ризику, клінічні прояви, сучасні методи діагностики і лікування, прогнозування перебігу Множинної мієломи». Журнал «Морфологія» 2024;18(1):6-18. DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2024.1.6-18>

2. Halyna R. Savuliak, Vladyslav O. Bardash, Tetiana A. Maksymets, Mykhaylo V. Perepelytsya, Zoryana M. Kit, Natalia V. Karpyshyn, Eugen Ya. Sklyarov., «Clinical and laboratory correlates of kidney function in multiple myeloma patients» *Wiadomości Lekarskie Medical Advances* 2025;(6):1019-1025 DOI: <https://doi.org/10.36740/WLek/207359> *Scopus*

3. Савуляк Г.Р., Максимець Т.А., Скляров Є.Я., «Особливості перебігу та зміни лабораторних показників у пацієнтів з множинною мієломою після перенесеної коронавірусної інфекції». Журнал «Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія» 2025, 103(1): 5–12 DOI: <https://doi.org/10.25040/ecpb2025.01-02.005>.

4. Савуляк Г.Р., Скляров Є.Я., «Клініко-лабораторні відмінності у пацієнтів з множинною мієломою залежно від функції стану нирок» Журнал «Здобутки клінічної і експериментальної медицини» 2025, № 3: 131-136 DOI: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2025.v.i3.15561>

5. Савуляк Г.Р., Максимець Т.А. «Вплив терапії множинної мієломи на відновлення функціонального стану нирок» Журнал «Клінічна онкологія» 2025, Т. 15, № 3 (59): 157–160 DOI: [10.32471/clinicaloncology.2663-466X.34821](https://doi.org/10.32471/clinicaloncology.2663-466X.34821)

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

6. Савуляк ГР. Загальна характеристика специфіки перебігу лімфопроліферативних захворювань на тлі коронавірусної хвороби. У: III International Scientific and Practical Conference «Grundlagen der modernen wissenschaftlichen forschung» [Internet]; 2023 Mar 31. Zurich, СНЕ; Збірник наукових праць ЛОГОΣ; 2023. С.189-191.

7. Савуляк ГР, Цяпка ОМ, Залокоцька ЛВ, Костик ХЯ. Особливості перебігу лімфопроліферативних захворювань на тлі коронавірусної хвороби. У: Сучасні проблеми гематології та трансфузіології: Збірник матеріалів до 80-річчя Войціцького Юрія Володимировича, кандидата медичних наук, завідувача консультативною поліклінікою ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України». Львів, Україна: ЗУКЦ; 2022. С. 131-135.

8. Савуляк Г.Р., Склярів Є.Я. «Рівні с-реактивного протеїну, фібриногену та d-димеру у пацієнтів з множинною мієломою та постковідним синдромом» Матеріали ХХ Конгресу Світової федерації українських лікарських товариств (СФУЛТ); 2024 Жовт. 24-26; Луцьк. Українські медичні вісті Т.16 №3-4 (100-101): С.50-51.
9. Савуляк Г.Р., Склярів Є.Я., «Функціональний стан нирок під час лікування пацієнтів з множинною мієломою» Матеріали II Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції «Towards a Holistic Understanding: Interdisciplinary Approaches to Tackle Global Challenges and Promotion of Innovative Solutions» 2025; С.178-179.
10. Савуляк Г.Р., Максимець Т.А., «Структура ураження нирок у хворих з множинною мієломою». Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні питання діагностики та лікування внутрішніх хвороб на прикладі клінічного випадку». Збірник Харківського національного медичного університету 2025; Бер., С.78-80.
11. Савуляк Г.Р., Склярів Є.Я., «Вплив ниркової дисфункції на клінічний перебіг та лабораторні показники у пацієнтів з множинною мієломою. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Внутрішня медицина 21 століття: інтеграція знань та практики» Львів. 2025 Черв., С.37-39.
12. Савуляк Г.Р., Максимець Т.А., Склярів Є.Я., «Розробка та валідація моделі машинного навчання для прогнозування ураження нирок у хворих на множинну мієлому». Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Наука, освіта та суспільство у цифрову епоху глобалізації: синергія заради майбутнього» 2025; Жовт. Сіетл, США, С.111-112.

Апробація результатів дисертації.

- 1.III International Scientific and Practical Conference «Grundlagen der modernen wissenschaftlichen forschung» [Internet]; 2023 Mar 31. Zurich, CHE; С.189-191.
(публікація)

2. Науково-практична конференція «Сучасні проблеми гематології та трансфузіології»; Львів, Україна: ЗУКЦ; 2022. С. 131-135. *(публікація)*
3. XX Конгрес Світової федерації українських лікарських товариств (СФУЛТ); 2024 Жовт. 24-26; Луцьк. Т.16 №3-4 (100-101): С.50-51. *(публікація)*
4. II Міжнародна науково-практична інтернет-конференції «Towards a Holistic Understanding: Interdisciplinary Approaches to Tackle Global Challenges and Promotion of Innovative Solutions» 2025; Бер., С.178-179. *(публікація)*
5. Науково-практична конференція «Актуальні питання діагностики та лікування внутрішніх хвороб на прикладі клінічного випадку» 2025; Бер., Харків, С.78-80. *(публікація)*
6. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Внутрішня медицина 21 століття: інтеграція знань та практики» 2025 Черв., С.37-39. Львів. *(публікація, стендова доповідь)*
7. Міжнародна науково-практична конференції «Наука, освіта та суспільство у цифрову епоху глобалізації: синергія заради майбутнього» 2025; Жовт. Сіетл, США, С.111-112. *(публікація)*

Відомості щодо проведення біоетичної експертизи дисертаційних досліджень. Проведення дисертаційного дослідження було схвалено комісією з питань етики наукових досліджень Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 1 від 23.01.2023, протокол № 11 від 17.11.2025).

Оцінка структури дисертації, її мови та стилю викладення.

Робота викладена українською мовою на 170 сторінках друкованого тексту (основний обсяг становить 108 сторінок). Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури (із 191 бібліографічних описів, серед яких 21 кирилицею та 170 латиницею) та додатків. Робота проілюстрована 24 таблицями та 20 рисунками.

Зауваження до дисертації щодо її змісту та оформлення. Принципових зауважень до змісту, оформлення та наукового рівня роботи немає.

Відповідність дисертації вимогам, що пред'являються до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії.

За формою та структурою дисертаційна робота відповідає вимогам щодо кваліфікаційної наукової праці, оформлена згідно вимогам наказу МОН України №44 від 12.01.2022.р. (зі змінами).

Ухвала наукового семінару кафедри

Заслухавши та обговоривши доповідь Савуляк Галини Романівни , а також за результатами попередньої експертизи представленої дисертації на фаховому семінарі кафедри терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО, прийнято висновок щодо дисертації «Клініко-патогенетичні аспекти ураження нирок у пацієнтів з множинною мієломою»:

1. Дисертація Савуляк Галини Романівни «Клініко-патогенетичні аспекти ураження нирок у пацієнтів з множинною мієломою» є завершеною науковою працею, виконаною на актуальну тему, яка містить нові науково обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують важливе наукове завдання.

2. В наукових публікаціях повністю відображені основні результати дисертації, з них 5 статей (із них 4 – у фахових виданнях України, 1 стаття опублікована за кордоном у виданні, індексованому у науково метричній базі Scopus) та 7 тез.

3. Дисертація відповідає вимогам наказу МОН України №40 від 12.01.2017р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертації», Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії (Постанова Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44).

4. З урахуванням наукової зрілості та професійних якостей Савуляк Г.Р. дисертація «Клініко-патогенетичні аспекти ураження нирок у пацієнтів з множинною мієломою»: рекомендується для подання до розгляду та захисту у спеціалізованій вченій раді.

За затвердження висновку проголосували :

«за» - 18,
«проти» - 0,
«утримались» - 0.

Рекомендується Вченій раді ЛНМУ утворити разову спеціалізовану вчену раду для розгляду та проведення разового захисту дисертації у складі:

Голова спеціалізованої Вченої ради: професорка кафедри внутрішньої медицини №2 ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» доктор медичних наук Радченко Олена Мирославівна.

Рецензент: завідувачка кафедри сімейної медицини, кардіології та медицини невідкладних станів ФПДО ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» доктор медичних наук, професорка Соломенчук Тетяна Миколаївна.

Рецензент: доцентка кафедри терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» кандидат медичних наук, Ковальчук Галина Ігорівна.

Опонент: завідувачка кафедри внутрішньої медицини №1 Полтавського державного медичного університету, доктор медичних наук, професорка Маслоva Ганна Сергіївна.

Опонент: завідувач кафедри терапії, кардіології та нефрології Навчально-Наукового Інституту післядипломної освіти Харківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Більченко Олександр Вікторович.

Голова засідання кафедри

терапії №1, медичної діагностики
та гематології і трансфузіології ФПДО

ДНП «Львівський національний
медичний університет імені Данила Галицького»

доктор медичних наук, професор



Бичков М. А.