

# Облікова картка дисертації

## I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0826U000577

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 17-03-2026

Статус: Запланована

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:



## II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Савуляк Галина Романівна

2. Halyna R. Savuliak

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: доктор філософії

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 222

Назва наукової спеціальності: Медицина

Галузь / галузі знань: охорона здоров'я

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: медицина

Дата захисту: 23-04-2026

Спеціальність за освітою: лікувальна справа

Місце роботи здобувача:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

### **III. Відомості про організацію, де відбувся захист**

**Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради):** PhD 12111

**Повне найменування юридичної особи:** Державне некомерційне підприємство "Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького"

**Код за ЄДРПОУ:** 02010793

**Місцезнаходження:** вул. Пекарська, Львів, 79010, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров'я України

**Ідентифікатор ROR:**

### **IV. Відомості про підприємство, установу, організацію, в якій було виконано дисертацію**

**Повне найменування юридичної особи:** Державне некомерційне підприємство "Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького"

**Код за ЄДРПОУ:** 02010793

**Місцезнаходження:** вул. Пекарська, Львів, 79010, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров'я України

**Ідентифікатор ROR:**

### **V. Відомості про дисертацію**

**Мова дисертації:** Українська

**Коди тематичних рубрик:** 76.29.15, 76.29.29, 76.01

**Тема дисертації:**

1. Клініко-патогенетичні аспекти ураження нирок у пацієнтів з множинною мієломою
2. Clinical and pathogenetic aspects of renal impairment in patients with multiple myeloma

**Реферат:**

1. Актуальність теми дослідження зумовлена проблемою високої поширеності ниркової дисфункції (НД), яка безпосередньо впливає на прогноз та якість життя пацієнтів з множинною мієломою (ММ). Складність діагностики та лікування ураження нирок при ММ спричинена гетерогенністю патогенетичних механізмів, а традиційні маркери НД, такі як рівень креатиніну та швидкість клубочковї фільтрації (ШКФ), реагують, коли уражено понад 50 % функціонуючих нефронів, та відображають гломерулярне пошкодження, нівелюючи тубулярний стрес, що є в основі мієломної нефропатії. Робота базувалася на результатах комплексного обстеження 116 пацієнтів з діагнозом ММ та функціональним станом за шкалою ECOG 0-2 бали.

Дисертаційне дослідження проводилось як відкрите проспективне дослідження, порівняльне в паралельних групах. Результати роботи поглиблюють знання про спільні патогенетичні механізми прогресування ММ та формування НД. 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 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/1,73м<sup>2</sup> проти 88,00 (64,75;102,00) мл/хв/1,73м<sup>2</sup>; 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 p2-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 альбумін-креатинінового співвідношення (АКС) у сечі (11,40 (5,60; 45,40) мг/л проти 45,40 (11,40; 136,20) мг/л; p=0,002). Виявлено, що підвищення рівня 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 в збереженні 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 p2-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 ШКФ, підвищення креатиніну, сечовини та АКС у сечі) та профілем агресивності мієломи (підвищення p2-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, p2-мікроглобулін та загальний білірубін, продемонструвала на тестовій вибірці високу дискримінаційну здатність в площі під ROC-кривою AUC = 0,846 та точність 92,3 %. При цьому модель забезпечила стовідсоткову чутливість у виявленні пацієнтів з ураженням нирок. Визначено, що найбільш вагомим предиктором у моделі є показник АКС (відносна важливість 100,0), а наступними в NGAL (60,46) та рівень еритроцитів (51,99). Уточнено наукові дані про клініко-лабораторні відмінності у пацієнтів з ММ залежно від наявності НД, визначеної за ШКФ<60 мл/хв/1,73м<sup>2</sup>. Доведено, що зниження фільтраційної функції нирок асоціюється не лише з біохімічними змінами, а й з достовірним погіршенням соматичного статусу пацієнтів.

2. The relevance of the research topic is due to the problem of high prevalence of renal dysfunction (RD), which directly affects the prognosis and quality of life of patients with multiple myeloma (MM). The complexity of diagnosis and treatment of kidney damage in MM is caused by the heterogeneity of pathogenetic mechanisms, and traditional markers of RD, such as creatinine levels and glomerular filtration rate (GFR), respond when more than 50 % of functioning nephrons are affected, and reflect glomerular damage, leveling tubular stress, which is the basis of myeloma nephropathy. The study was based on the results of a comprehensive examination of 116 patients diagnosed with MM and functional status according to the ECOG scale of 0-2 points. The dissertation research was conducted as an open prospective study, comparative in parallel groups. The results of the study deepen our understanding of the common pathogenetic mechanisms of MM progression and the development of renal dysfunction. Scientific data on the characteristics of MM progression depending on treatment status and its effect

on renal function have been supplemented. A comparative analysis has shown that patients with NDMM have significantly more pronounced signs of kidney damage compared to patients who have received specific therapy. In particular, the NDMM group had significantly lower GFR (64,00 (54,75;85,25) ml/min/1,73m<sup>2</sup> vs. 88,00 (64,75;102,00) ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; p=0,010) and higher creatinine levels (91,60 (80,70; 122,12) μmol/l vs. 77,90 (59,33; 93,65) μmol/l; p=0,014) and urea (6,75 (4,73; 7,85) mmol/l vs. 5,31 (4,08; 6,90) mmol/l; p=0,039). It was also found that specific antitumor therapy exerts a nephroprotective effect by reducing the tumor burden, as confirmed by significantly lower levels of  $\kappa$ 2-microglobulin in treated patients (2,52 (2,14; 3,24) mg/l vs. 3,86 (2,19; 5,01) mg/l in the NDMM group; p=0,019) and a decrease in the level of ACR in urine (11,40 (5,60; 45,40) mg/l vs. 45,40 (11,40; 136,20) mg/l; p=0,002). It has been established that an increase in the level of NGAL is an early and sensitive marker of tubular kidney damage in patients with MM. Serum NGAL concentration was significantly higher in patients with NDMM (197,72 (173,23; 221,21) pg/ml) compared to patients undergoing treatment (178,33 (145,71; 210,95) pg/ml; p=0,0025), indicating active tubular stress at the onset of the disease. Scientific data has been supplemented to show that previous coronavirus disease has a long-term effect on the clinical and laboratory profile of patients with MM, forming a specific «post-COVID phenotype» with a key laboratory feature of this cohort  $\kappa$  preservation of prothrombotic status, manifested by a significant increase in D-dimer levels (621,0 (290,0; 894,0) ng/ml vs. 250,0 (182,5; 387,5) ng/ml; p=0,0003). Correlations between NGAL levels and traditional markers of renal function have been demonstrated: a positive correlation with creatinine (r=0,25; p<0,05) and urea (r=0,24; p<0,05) and a negative correlation with GFR (r=-0,28; p<0,05), as well as with the tumor burden marker  $\kappa$ 2-microglobulin (r=0,24; p<0,05), which justifies the use of NGAL for monitoring the effectiveness of therapy. Using rank canonical correlation analysis, the existence of a single pathogenetic cluster combining indicators of renal filtration capacity and markers of tumor activity was mathematically proven. In particular, a statistically significant canonical relationship (R=0,497; p=0,013) between the profile of renal damage (decreased GFR, increased creatinine, urea, and ACR in urine) and the profile of myeloma aggressiveness (increased  $\kappa$ 2-microglobulin, M-protein, and decreased hemoglobin). This confirms the systemic nature of the interaction between the tumor clone and the renal parenchyma, where kidney damage is not just a complication but an indicator of high tumor burden. For the first time, it has been established that the use of an 8-factor machine learning model based on the gradient boosting algorithm (XGBoost) allows for highly accurate prediction of kidney damage in patients with MM. The developed model, which includes predictors such as ACR, NGAL, red blood cell count, urine creatinine, uric acid, saturation,  $\kappa$ 2-microglobulin, and total bilirubin, demonstrated high discriminatory ability in the test sample—area under the ROC curve AUC = 0,846 and accuracy of 92,3 %. At the same time, the model provided 100 % sensitivity in identifying patients with kidney damage. It was determined that the most significant predictor in the model is the ACR index (relative importance 100,0), and the following  $\kappa$  NGAL (60,46) and red blood cell count (51,99). Scientific data on clinical and laboratory differences in patients with MM depending on the presence of RD, determined by GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, have been clarified.

### **Державний реєстраційний номер ДіР:**

**Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки:** Науки про життя, нові технології профілактики та лікування найпоширеніших захворювань

**Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності:** Впровадження нових технологій та обладнання для якісного медичного обслуговування, лікування, фармацевтики

**Підсумки дослідження:** Нове вирішення актуального наукового завдання

### **Публікації:**

- Савуляк ГР, Максимець ТА, Склярів ЄЯ. Особливості перебігу та зміни лабораторних показників у пацієнтів з множинною мієломою після перенесеної коронавірусної інфекції. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія = Experimental and clinical physiology and biochemistry. 2025;(1-2):5-12.

- Савуляк ГР, Новак ВЛ, Епідеміологічні дані, етіологія, патогенез, фактори ризику, клінічні прояви, сучасні методи діагностики і лікування, прогнозування перебігу множинної мієломи (огляд літератури). Morphologia [Інтернет]. 2024;18(1):6-18.
- Savuliak HR, Bardash VO, Maksymets TA, Perepelytsya MV, Kit ZM, Karpushyn NV, Sklyarov Eu Ya. Clinical and laboratory correlates of kidney function in multiple myeloma patients. Wiadomości Lekarskie Medical Advances. 2025;78(6):1019-1025.
- Савуляк ГР, Склярів ЄЯ. Клініко-лабораторні відмінності у пацієнтів із множинною мієломою залежно від функції стану нирок. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2025;(3):131-136.
- Савуляк ГР, Максимець ТА. Вплив терапії множинної мієломи на відновлення функціонального стану нирок. Клінічна онкологія. 2025;15(3):157-160.

#### **Наукова (науково-технічна) продукція:**

**Соціально-економічна спрямованість:** поліпшення якості життя та здоров'я населення, ефективності діагностики та лікування хворих

#### **Охоронні документи на ОПІВ:**

**Впровадження результатів дисертації:** Впроваджено

**Зв'язок з науковими темами:** 0120U002142

## **VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)**

#### **Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Склярів Євген Якович
2. Eugen Y. Sklyarov

**Кваліфікація:** д.мед.н., професор, 14.01.02

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0001-9037-0969

#### **Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Державне некомерційне підприємство "Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького"

**Код за ЄДРПОУ:** 02010793

**Місцезнаходження:** вул. Пекарська, Львів, 79010, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров'я України

**Ідентифікатор ROR:**

## **VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів**

#### **Офіційні опоненти**

#### **Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Маслоva Ганна Сергіївна

2. Ganna S. Maslova

**Кваліфікація:** д. мед. н., професор, 14.01.02

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0002-4729-1736

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Полтавський державний медичний університет

**Код за ЄДРПОУ:** 43937407

**Місцезнаходження:** вул. Шевченка, Полтава, Полтавський р-н., 36011, Україна

**Форма власності:**

**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров'я України

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Більченко Олександр Вікторович

2. Oleksandr Bilchenko

**Кваліфікація:** д.мед.н., професор, 14.01.11

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0003-3313-2547

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Харківський національний медичний університет

**Код за ЄДРПОУ:** 01896866

**Місцезнаходження:** Проспект Науки, Харків, Харківський р-н., 61022, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров'я України

**Ідентифікатор ROR:**

**Рецензенти**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Ковальчук Галина Ігорівна

2. Halyna I. Kovalchuk

**Кваліфікація:** к. мед. н., доцент, 14.01.36

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0001-6590-8800

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Державне некомерційне підприємство "Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького"

**Код за ЄДРПОУ:** 02010793

**Місцезнаходження:** вул. Пекарська, Львів, 79010, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров'я України

**Ідентифікатор ROR:**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Соломенчук Тетяна Миколаївна

2. Tetiana M. Solomenchuk

**Кваліфікація:** д. мед. н., професор, 14.01.11

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0002-6153-0457

**Додаткова інформація:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6506172564>;

<https://scholar.google.com.ua/citations?hl=uk&user=1ipJzisAAAAJ>

**Повне найменування юридичної особи:** Державне некомерційне підприємство "Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького"

**Код за ЄДРПОУ:** 02010793

**Місцезнаходження:** вул. Пекарська, Львів, 79010, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров'я України

**Ідентифікатор ROR:**

## VIII. Заключні відомості

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові  
голови ради**

Радченко Олена Мирославівна

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові  
головуючого на засіданні**

Радченко Олена Мирославівна

**Відповідальний за підготовку  
облікових документів**

Савуляк Галина Романівна

**Реєстратор**

Юрченко Тетяна Анатоліївна

**Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є  
відповідальним за реєстрацію наукової  
діяльності**



Юрченко Тетяна Анатоліївна