

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

завідувача кафедри терапії, сімейної та екстреної медицини післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету, доктора медичних наук, професора Федорова Сергія Валерійовича на дисертаційну роботу ХАМУЛЯК Христини Михайлівни на тему: **“ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ НЕСТАБІЛЬНОЇ СТЕНОКАРДІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ПОСТКОВІДНИМ СИНДРОМОМ, ЗАЛЕЖНО ВІД ФАКТОРУ КУРІННЯ”**,

подану на здобуття ступеня доктора філософії у разову спеціалізовану вчену раду ДФ 35.600.161 ДНТ “Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького”, що утворена згідно з наказом ректора № 231-з від 23.04.2026 року, на підставі рішення Вченої ради ДНТ “Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького” (протокол № 4-ВР від 22.04.2026 року) для розгляду та проведення разового захисту на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань — 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 — «Медицина».

Актуальність теми дисертаційного дослідження. Більше ніж через 4 роки після початку пандемії COVID-19 мільйони осіб у світі продовжують страждати від довгострокових наслідків інфекції, спричиненої SARS-CoV-2. Проте, незважаючи на тисячі наукових публікацій (у тому числі 170 систематичних оглядів), які згадують «довгий COVID», «наслідки COVID-19», «хронічний COVID-19» або «пост-COVID-19 стан» у своїх заголовках або анотаціях, багато клініцистів досі не впевнені, як оцінювати та лікувати осіб із пост-COVID-19 станом. Причини цієї невизначеності включають суперечливі визначення, існування кількох можливих патофізіологічних механізмів, відсутність одного загальноприйнятого й доступного біомаркера, який можна було б використовувати для діагностики, моніторингу та досліджень, а також зміни в природному перебігу цього стану з часом, спричинені, наприклад, еволюцією вірусу, вакцинацією та новими терапевтичними засобами.

Оцінки поширеності тривалого COVID-19 після гострої інфекції коливаються від 50–85% для невакцинованих людей, які були госпіталізовані, від 10–35% для невакцинованих людей, які не були госпіталізовані, та від 8–12% для вакцинованих осіб (Bowe V., et al., 2024). Епідеміологічні дослідження виявили, що деякі демографічні групи (наприклад, жінки віком 35–50 років, особи з

низьким соціально-економічним статусом), особи з певними медичними станами (включаючи цукровий діабет 2 типу, алергії, історію поствірусної втоми, астму, хронічне обструктивне захворювання легень, серцеву недостатність та хронічну хворобу нирок), особи, які перенесли більш тяжке гостре захворювання, люди з високим ІМТ та невакциновані особи, мають вищий ризик розвитку довгого COVID, порівняно з іншими, а також із більшою ймовірністю матимуть тяжкі симптоми (Devis H., et al., 2024).

Сучасні докази свідчать про поширеність серцево-судинних ускладнень не лише під час гострої фази коронавірусної хвороби, але й у довгостроковій перспективі. У гострій фазі серцево-судинні ускладнення можуть включати запальні стани, такі як міокардит і перикардит, а також тромботичні події, такі як гострий інфаркт міокарда, інсульт, тромбоз глибоких вен і тромбоемболія легеневої артерії, вазоспазм, аритмії та серцева недостатність. Ці ускладнення можуть тривати від кількох місяців до років, створюючи труднощі у діагностиці та веденні (Huang LV., et al., 2025). За оцінками, понад 20% пацієнтів з тривалим COVID-19 відчувають серцеві симптоми, що свідчить про те, що потенційно 2–5% усіх осіб, інфікованих COVID-19, можуть у перспективі презентувати серцево-судинні ускладнення COVID-19 (Huang LV., et al., 2025).

Коронавірусна хвороба призводить до швидкого прогресування атеросклерозу. Так, у дослідженні Фуданського університету в Китаї використали коронарну КТ-ангіографію для відстеження змін бляшок у більше ніж 800 пацієнтів. У порівнянні з тими, хто не був інфікований, особи з перенесеним COVID-19 мали швидший прогрес атеросклеротичних бляшок, особливо некальцифікованого, високого ризику типу, який найімовірніше розірветься (Dai N., et al., 2025). Ці пацієнти майже втричі частіше зазнавали серйозних подій, таких як інфаркт міокарда або потреба у реваскуляризації ураженої ділянки. Результати свідчать про те, що інфекція SARS-CoV-2 прискорює атеросклероз та дестабілізує коронарні бляшки, забезпечуючи прямий механізм підвищеного ризику майбутніх серцево-судинних подій.

У ряді досліджень повідомлялося, що куріння є фактором ризику несприятливих наслідків гострої інфекції SARS-CoV-2 і, здається, також відіграє

роль у посередництві симптомів після COVID-19. За іншими даними (дослідження UK Household Longitudinal Study), Куріння не було незалежним предиктором тривалого COVID після корекції на демографічні та соціально-економічні фактори. Зв'язок між курінням і тривалим COVID, здавалося, частково опосередковувався через наявні хронічні захворювання або інвалідність. Поточні курці повідомляли про вищу частоту втоми, м'язових болів, задишки, кашлю та головного болю порівняно з некурцями, але жодна з цих різниць не була статистично значущою (Adebeese Y. et al., 2025).

Таким чином, тема дисертаційного дослідження щодо прогнозування перебігу нестабільної стенокардії в постковідних пацієнтів залежно від статусу курця є актуальною.

Зв'язок теми дисертації з науковими програмами. Дисертаційна робота Хамуляк Христини Михайлівни є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри сімейної медицини, кардіології та медицини невідкладних станів факультету післядипломної освіти ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» «Вплив артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2 типу, надмірної маси, куріння та субклінічного гіпотиреозу на виникнення гострих і хронічних форм ішемічної хвороби серця», № державної реєстрації 0120U105778, співвиконавцем якої є дисертантка. Тема дисертації затверджена на засіданні факультетської вченої ради ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» (протокол № 12-10 від 25.10.2022 року).

Обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх новизна, повнота викладу в опублікованих працях. Дисертаційне дослідження виконано, як відкрите контрольоване порівняльне дослідження у паралельних групах із залученням 147 пацієнтів із встановленим діагнозом НС, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні кардіології та реперфузійної терапії ВП «Лікарня Святого Пантелеймона» КНП «Перше територіальне медичне об'єднання м. Львова» та у Львівському обласному державному клінічному лікувально-діагностичному кардіологічному центрі упродовж 2022–2026 років.

Методологія дослідження передбачала використання наступних методів: загальноклінічні (збір скарг, анамнезу куріння та коронавірусної хвороби, фізикальне обстеження); лабораторні (загальний аналіз крові, визначення рівнів глюкози, глікованого гемоглобіну, ліпідного спектру, ФГ, СРБ, NT-proBNP, розрахунок лейкоцитарних індексів системного запалення — NLR, MLR, SII, SIRI, AISI); інструментальні (електрокардіографія, ехокардіографія, ДМАТ); статистичні (описова статистика, порівняльний аналіз, кореляційний та регресійний аналіз, розрахунок відношення шансів, ROC-аналіз).

Результати наукової роботи в достатній мірі висвітлені в публікаціях та в виступах на наукових форумах.

Отже, проведене дослідження ґрунтується на комплексному багатofакторному аналізі клінічних, лабораторних та інструментальних даних, що забезпечило отримання достовірних і репрезентативних результатів щодо впливу статусу курця на прогноз перебігу нестабільної стенокардії в постковідних пацієнтів. Сформульовані висновки та практичні рекомендації є обґрунтованими та мають важливе значення для вдосконалення персоналізованих підходів до лікування таких пацієнтів та прогнозування розвитку ускладнень.

Новизна наукових положень, висновків, рекомендацій. Авторкою доповнені дані та розширені наукові уявлення щодо особливостей метаболічного статусу, активності системного та лейкоцитарної ланки запалення, добової регуляції АТ, структурно-функціонального стану міокарда, ускладнень госпітального перебігу НС і прогнозування їх виникнення у хворих з PACS і фактором куріння. Встановлено, що найбільш несприятливі порушення метаболічного статусу спостерігаються у хворих на НС з поєднанням PACS та куріння (найвищі середні рівні ЗХС, ТГ, індексу атерогеності, HbA1c та СК, найнижчі рівні ХС ЛПВЩ).

Дисертантка довела, що у хворих на НС при наявності PACS і фактору куріння реєструється не лише найвищий рівень СРБ, але й надвисокі значення основних лейкоцитарних маркерів запалення, лейкоцитів, нейтрофілів, MCV та нижчий MCHC. Найвищу відсоткову перевагу середніх рівнів показників крові у

цих осіб продемонстрували сукупні лейкоцитарні індекси SII, SIRI та AISI, що доводить важливість комплексної оцінки взаємодії різних гематологічних параметрів у запальному процесі, як важливої ланки прогресування атерогенезу і маркеру надвисокого серцево-судинного ризику.

Доповнені знання про те, що фактор куріння незалежно погіршує стан регуляції АТ, як у пацієнтів із PACS, так і без PACS, серед яких зафіксовано достовірно вищі денні та нічні рівні САТ і ДАТ, істотно більші середні значення ІЧ САТ та ІЧ ДАТ у денний та нічний час, достовірно більші частки пацієнтів із перевищенням цільових значень АТ та патологічними фенотипами добової регуляції АТ.

Авторкою вперше встановлено, що куріння істотно посилює несприятливі структурно-функціональні зміни міокарда, але особливо помітно - в підгрупі хворих на НС та PACS, серед яких виявляються достовірно найнижчі середні рівні ФВ ЛШ, формування найбільш несприятливого - ексцентричного типу гіпертрофічного ремоделювання.

Розширено відомості про особливості перебігу НС у госпітальний у осіб із супутнім PACS, залежно від фактору куріння. Уперше у хворих на НС доведено, що поєднання PACS і фактору куріння чинить сильний синергічний вплив на основні ланки прогресування ІХС, зростання ризику розвитку її гострих форм та ускладнень, про що свідчать найбільш виражені проатерогенні розлади кардіометаболічного статусу, поглиблення системного і клітинного запалення, порушення добової регуляції АТ з частішим виникненням патологічних циркадних профілів тиску, погіршення структурно-функціонального стану міокарда із зростанням рівнів NT-проBNP та частішим формуванням найбільш несприятливих геометричних моделей ЛШ.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження. Встановлені у роботі результати істотно розширюють наукові уявлення щодо патогенетичного значення поєднання PACS і фактору куріння у прогресуванні проатерогенних порушень метаболічного профілю, активації системного і клітинного запалення, поглибленні розладів добової регуляції АТ і структурно-функціонального стану міокарда, збільшенні ризику госпітальних серцево-

судинних ускладнень НС. Встановлені під час проведення дослідження незалежні предиктори ризику розвитку госпітальних ускладнень НС (наявність PACS, статус куріння, інтенсивність куріння та рівень NT-proBNP) повинні враховуватись при виборі стратегії лікування і заходів вторинної профілактики гострої ІХС. Отримані результати вказують на важливість детального збору анамнезу для виявлення ознак PACS і фактору куріння з оцінкою його інтенсивності (пачко-роки) у всіх хворих на ІХС з метою проведення активних заходів з негайної відмови пацієнтів від куріння.

Розробки широко впроваджені в лікувальну роботу закладів охорони здоров'я, а також використовуються під час викладання дисциплін терапевтичного профілю.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.

За структурою дисертаційна робота Хамуляк Христини повністю відповідає сучасним вимогам МОН України до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії. Вона складається з анотації, вступу, огляду літератури, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури (серед яких 17 кирилицею та 167 латиницею) та додатків. Дисертація викладена українською мовою на 199 сторінках друкованого тексту, обсяг основного тексту становить 123 сторінки. Робота проілюстрована 25 таблицями та 31 рисунками.

Анотація написана українською та англійською мовами, повністю відображає суть проведеного дослідження. Авторка стисло викладає суть досліджуваної проблеми та отримані результати.

Вступ. Наведена переконлива аргументація обраної тематики наукового дослідження. Мета і завдання дослідження мають логічну побудову та відображають етапи вирішення проблеми. У науковій новизні дослідження чітко відокремлені ті положення, які дисертантка отримала вперше; у практичній значимості дослідження показана можливість імплементації отриманих даних у реальну клінічну практику.

Огляд літератури складається з п'яти підрозділів, де авторка подає результати сучасних досліджень досліджень, присвячених PACS та його впливу

на серцево-судинну систему, із врахуванням мультифакторного характеру патогенезу PACS, що включає персистуюче системне запалення, ендотеліальну дисфункцію, порушення ліпідного обміну та нейрогуморальну активацію та вказує на актуальності проведення комплексного дослідження, спрямованого на вивчення особливостей клінічного перебігу, метаболічних та запальних змін, а також структурно-функціональних характеристик серця та судин у пацієнтів із нестабільною стенокардією, які перенесли COVID-19, з урахуванням впливу куріння.

Розділ 2 присвячений характеристиці дизайну дослідження, клінічним особливостям обстеженого контингенту пацієнтів та використаним методам дослідження. Наведено умови проведення даного відкритого контрольованого порівняльного дослідження у паралельних групах, критерії включення та виключення, а також етичні аспекти його виконання.

Детально описаний дизайн дослідження, використані методики обстеження та статистичної обробки даних.

Розділ 3 присвячений вивченню особливостей прозапального та метаболічного профілю в хворих на нестабільну стенокардію залежно від статусу курця. Відмічені системні метаболічні порушення та виразні прояви низькоградієнтного запалення в досліджуваних пацієнтів.

Розділ 4 присвячений оцінці змін добового профілю артеріального тиску в хворих на нестабільну стенокардію залежно від статусу курця. Авторкою показано, що PACS і куріння мають незалежний та взаємопосилюючий вплив на порушення добового профілю АТ у пацієнтів із НС, що проявляється підвищенням рівнів добового, денного та нічного АТ, збільшенням ІЧ гіпертензії, порушенням ДІ та формуванням патологічного циркадного ритму, зростанням частки осіб із перевищенням цільових значень АТ, з максимально несприятливими змінами у пацієнтів з їх поєднанням.

Розділ 5 відображає дослідження структурно-функціонального стану серця в когорті хворих на нестабільну стенокардію з урахуванням анамнезу коронавірусної хвороби та статусу курця. У ньому показано, що PACS і куріння мають незалежний та взаємопосилюючий вплив на структурно-функціональний

стан серця у пацієнтів із НС, що проявляється більш вираженим ремоделюванням міокарда, зниженням систолічної функції та активацією нейрогуморальних механізмів, з максимальними патологічними показниками змінами у пацієнтів із PACS та курінням.

Розділ 6 характеризує етапи прогнозування ризику розвитку ускладнень у досліджуваної когорти пацієнтів. Шляхом статистичного аналізу авторка встановила, що PACS і куріння мають незалежний та взаємопосилюючий вплив на ризик розвитку госпітальних серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із НС, що проявляється значним зростанням частоти ускладнень та підвищенням ризику їх розвитку.

Розділ 7 «Аналіз та узагальнення результатів» викладений в класичній аналітичній манері, що демонструє здатність авторки до критичного осмислення результатів, їхньої інтерпретації з урахуванням літературних даних, виділення нових оригінальних наукових положень.

Висновки (шість) та практичні рекомендації (чотири) чітко структуровані, сформульовані у вигляді наукових тез, логічно впливають із поставлених завдань, мають практичну значимість для системи охорони здоров'я.

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

Таким чином, результати аналізу дисертаційної роботи та її окремих розділів дають підстави вважати, що представлена до розгляду праця є завершеним самостійним науковим дослідженням, виконаним на належному науково-методичному рівні. За структурою, змістом та оформленням дисертація відповідає чинним вимогам Міністерства освіти і науки України до дисертаційних робіт, затвердженим наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 року.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях.

За матеріалами дослідження опубліковано 25 наукових праць: 12 статей (із них 5 – у фахових виданнях України, 2 із них індексовані у наукометричній базі Web of Science та 1 у наукометричній базі Scopus), 1 стаття опублікована

у закордонному виданні, індексованому у наукометричній базі Web of Science) та 12 тез.

Особистий внесок здобувача.

Дисертаційна робота є самостійно виконаним завершеним науковим дослідженням здобувачки. Науковий напрямок, мету та основні завдання роботи визначено спільно з науковим керівником. Авторкою самостійно проведено патентно-інформаційний пошук, аналіз сучасних наукових джерел та обгрунтовано актуальність обраної тематики. Також дисертанткою самостійно розроблено дизайн дослідження, здійснено відбір пацієнтів та проведено їх комплексне клініко-інструментальне обстеження із формуванням електронної бази даних. Авторкою опановано сучасні методи статистичної обробки даних, самостійно проведено статистичний аналіз отриманих результатів, їх систематизацію, інтерпретацію та узагальнення. На основі проведеного дослідження сформульовано основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації.

Усі розділи дисертаційної роботи написані дисертанткою особисто. Підготовка наукових публікацій здійснювалась за безпосередньої участі автора у співпраці зі співавторами, які брали участь у лікувально-діагностичному процесі та надавали консультативну допомогу. Порушень авторських прав чи конфлікту інтересів не встановлено.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці. Результати проведеного дослідження мають прикладну значущість і можуть бути впроваджені в практичну діяльність лікувально-профілактичних закладів для покращення діагностично-лікувальної тактики ведення хворих на нестабільну стенокардію, які перенесли COVID-19 та з урахуванням статусу курця. Авторка рекомендує до більш ширшого використання в рутинній практиці лейкоцитарних та інтегральних запальних індексів із метою прогнозування ускладнень.

Відсутність порушень академічної доброчесності.

Рукопис дисертаційної роботи Хамуляк Христини на етапі попереднього розгляду був перевірений на наявність текстових запозичень за допомогою

програмного забезпечення, рекомендованого ДНТ «ЛНМУ імені Данила Галицького» (довідка № 202/2026 від 16 квітня 2026 року). За результатами проведеної перевірки ознак академічного плагіату у дисертаційній роботі не виявлено.

Результати первинної антиплагіатної експертизи засвідчили високий рівень оригінальності представленого рукопису. Виявлені текстові співпадіння мають коректний характер, пов'язані переважно з використанням загальноприйнятої наукової термінології, бібліографічних описів, стандартних методичних формулювань та належним чином оформлених цитувань літературних джерел і інтернет-ресурсів. Проведена перевірка підтвердила, що дисертаційна робота містить результати власних наукових досліджень автора, виконаних із дотриманням принципів академічної доброчесності. Використані у роботі наукові положення, ідеї та результати інших авторів супроводжуються відповідними посиланнями на джерела інформації.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача. Суттєві зауваження до дисертації Хамуляк Христини Михайлівни відсутні. Зустрічаються окремі орфографічні та стилістичні помилки, які принципово не впливають на суть поданого матеріалу. У порядку дискусії виникли запитання:

1. Результати дослідження вказують на збережену фракцію викиду лівого шлуночка, проте середній вміст NT-проBNP у крові значно перевищував верхню межу референтних значень. У якій кількості пацієнтів була верифікована стадія С серцевої недостатності?
2. Чим можна пояснити виявлені Вами патологічні типи ремоделювання міокарда лівого шлуночка в пацієнтів із нестабільною стенокардією після перенесеної коронавірусної хвороби?
3. Із чим пов'язані вагомі порушення метаболічного профілю в обстежених Вами пацієнтів із із нестабільною стенокардією після перенесеної коронавірусної хвороби?

Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Хамуляк Христини Михайлівни «Прогнозування перебігу нестабільної стенокардії у пацієнтів з постковідним синдромом, залежно від фактору куріння» за своєю актуальністю, методичним рівнем виконання роботи, обсягом матеріалу, науковою новизною, ступенем обґрунтованості положень, практичним значенням отриманих результатів, повнотою їх викладу в опублікованих роботах, 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 від 12 січня 2022 року № 44 (зі змінами), а також вимогам наказу Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 року № 40 «Про затвердження вимог до оформлення дисертації», а її авторка заслуговує на присудження ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент,

завідувач кафедри терапії, сімейної та екстреної медицини ПО

Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України, доктор медичних наук, професор

Сергій ФЕДОРОВ

