

## РЕЦЕНЗІЯ

докторки медичних наук, професорки **СИДОРЧУК Лариси Петрівни**, завідувачки кафедри сімейної медицини Буковинського державного медичного університету МОЗ України на дисертаційну роботу **ГОВОРНЯН Анастасії Василівни** «Віддалені кардіоваскулярні наслідки коронавірусної хвороби та модель їх прогнозування на основі штучного інтелекту», подану у разову спеціалізовану вчену раду Буковинського державного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України ДФ 76.600.108 на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

### **Актуальність вибраної теми дисертації.**

Пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19), спричиненої вірусом SARS-CoV-2, стала однією з найсерйозніших медико-соціальних проблем сучасності, наслідки якої продовжують мати суттєвий вплив на систему охорони здоров'я всіх країн світу досі. Упродовж останніх років накопичено значну кількість даних, які свідчать про те, що перенесена COVID-19-інфекція може призводити до тривалих порушень з боку різних органів і систем, серед яких особливе місце займають серцево-судинні ускладнення (ССУ). Встановлено, що у частини пацієнтів після перенесеної COVID-19-асоційованої пневмонії зберігаються ознаки системного запалення, порушення коагуляційного гомеостазу та ендотеліальної дисфункції, які можуть тривалий час персистувати (long-COVID, post-COVID) після завершення гострого періоду, формувати вторинний імунодефіцит і бути підґрунтям для розвитку віддалених кардіоваскулярних подій.

Особливої уваги потребує проблема стратифікації ризику таких ускладнень у постгоспітальному періоді, оскільки традиційні популяційні шкали оцінки серцево-судинного ризику (ССР) не завжди адекватно відображають індивідуальний прогноз у пацієнтів, які перенесли COVID-19. У зв'язку з цим виникає потреба у пошуку нових підходів до прогнозування несприятливих кардіоваскулярних подій (КВП), які б враховували постінфекційні патологічні механізми, включаючи системне запалення, ендотеліальну активацію та тромбозапальні процеси.

Водночас стрімкий розвиток цифрових технологій і методів штучного інтелекту відкриває нові можливості для аналізу складних клінічних даних і створення високоточних прогностичних моделей. Використання алгоритмів

машинного навчання та нейронних мереж у клінічній медицині дозволяє інтегрувати численні клінічні, лабораторні та інструментальні показники, що може суттєво підвищити точність індивідуального прогнозування\_\_і сприяти впровадженню принципів персоналізованої медицини.

У цьому контексті дисертаційна робота Говорнян Анастасії Василіни, присвячена дослідженню віддалених серцево-судинних наслідків перенесеної COVID-19-асоційованої пневмонії, визначенню їх клініко-лабораторних детермінант та розробці моделі прогнозування на основі штучного інтелекту, є безумовно актуальною як з наукової, так і з практичної точки зору. Отримані результати мають важливе значення для поглиблення розуміння патогенезу постковідних кардіоваскулярних ускладнень, оптимізації тривалого спостереження за такими пацієнтами та вдосконалення підходів до індивідуалізованої оцінки ризику несприятливих подій.

#### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Дисертантка є співвиконавцем фрагментів двох НДР кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету (БДМУ): інтенсивності системного запалення та ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з поєднаним перебігом серцево-судинних та бронхообструктивних захворювань, ураженням опорно-рухового апарату та хронічними дерматозами» (2020-2024) (№ державної реєстрації 0120U101550) та «Коморбідність в клініці внутрішніх хвороб: особливості перебігу захворювань, діагностичні підходи з використанням штучного інтелекту та превентивні стратегії в час глобальних викликів» (2025-2029) (№ державної реєстрації 0125U001449).

#### **Обґрунтованість наукових положень і висновків, сформульованих у дисертації, достовірність одержаних результатів.**

Наукові положення дисертації ґрунтуються на достатньому обсязі матеріалу. Авторкою виконано проспективне повздовжнє когортне дослідження (2021-2024 рр) із 18-місячним наглядом загалом за 317 пацієнтами (154 - жінок, 163 - чоловіків) після стаціонарного лікування COVID-19-асоційованої пневмонії (у тч у 90 осіб вивчали біохімічні маркери, D-димер, ІЛ-6, hsCRP, молекулу міжклітинної адгезії - тяжкий перебіг – у 71% осіб; середньої важкості – у 24%, критичний – у 5% хворих. У більшості пацієнтів госпіталізація супроводжувалася оксигенотерапією.

Загалом проспективне спостереження 18 місяців включало аналіз медичної документації (амбулаторних карт, епікризів, результатів інструментальних досліджень), телефонні та очні консультації з метою виявлення кінцевих точок дослідження – великих кардіоваскулярних подій – MACE (ГКС, гострий мозковий інсульт, ТЕЛА), та інших – вперше діагностованої АГ, аритмії, міокардит, кардіоміопатії, ХКС. Для оцінки важкості стану пацієнтів на момент госпіталізації використано шкалу NEWS2, розроблену Королівським коледжем лікарів (2017), яку застосовано було і для подальшої стратифікації серцево-судинного ризику (ССР). Стратифікацію довгострокового 10-річного ССР першої фатальної або нефатальної серцево-судинної події здійснювали за оновленими європейськими шкалами SCORE2 та SCORE2-Diabetes. Об'єкт і предмет дослідження відповідають обраній темі.

Достовірність результатів забезпечена комплексом взаємодоповнюючих сучасних методів дослідження, проведених на високому методологічному рівні, що включали: клінічні, інструментальні, лабораторні, імуноферментні, статистичні та методи машинного навчання/ШІ (AI), які дозволили авторці не лише описати явище, а й формалізувати оцінку ризику.

Окремої позитивної оцінки заслуговує застосування сучасного статистичного інструментарію. Статистичну обробку даних та її подальший аналіз виконано у середовищі Python: параметричний, непараметричний, кореляційний; однофакторний аналіз ANOVA; метод Каплана-Майєра з побудовою кривих виживаності, багатофакторний регресійний аналіз часових кінцевих точок за моделлю пропорційних ризиків Кокса; моделювання прогнозу віддалених наслідків – методом логістичної регресії; причинно-орієнтований аналіз на основі "propensity" – для оцінки асоціацій терапевтичних стратегій методом overlap weighting; оцінка дискримінації за ROC-аналізом; калібрування моделей – із використанням bootstrap-корекції та Brier score похибки. Додатково прогнозували віддалені наслідки коронавірусної хвороби – шляхом розробки моделі на основі згорткової нейронної мережі (CNN) в середовищі Python. Використані методи сучасної статистики значною мірою підвищують достовірність одержаних висновків. На сьогодні такі методи є прогресивними, а віртуозність їх застосування у даній роботі викликає повагу до дисертантки за їх опанування.

Все це дозволяє стверджувати, що наведені результати та сформульовані висновки, практичні рекомендації мають достатній рівень вірогідності та є

достатньо обґрунтовані. Весь статистичний матеріал подано в 30 рисунках і 9 таблицях.

Шість висновків відповідають поставленим завданням і підтверджуються результатами проведених досліджень. Три практичних рекомендації логічно випливають із отриманих результатів, є обґрунтовані і можуть бути використані, як керівництво до дії для практичної охорони здоров'я.

Дослідження виконано з дотриманням міжнародних морально-етичних стандартів та принципів GCP, що додатково свідчить про належну якість отриманих наукових результатів. Комісією з біоетики Буковинського державного медичного університету МОЗ України порушень етичних норм під час проведення досліджень не встановлено (протокол №5 від 19.02.2026 року).

### **Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.**

Робота є клінічним дослідженням за напрямком внутрішні хвороби, результати якого дозволили зробити вагомий вклад у вивченні патогенетичних і клінічних особливостей віддалених кардіоваскулярних наслідків коронавірусної хвороби, а також створити моделі їх прогнозування на основі штучного інтелекту.

Високий науковий рівень дисертації також підтверджується продуманим дизайном дослідження, чіткими критеріями включення і невключення, сучасною методологією, вивіреними кінцевими точками великих КВП МАСЕ та іншими, глибиною наукового пошуку, аналітичними підходами, практичною цінністю для сфери охорони здоров'я.

Варто зазначити гарну якість опублікованих статей, де детально висвітлено ключові фрагменти роботи. Загалом наукові публікації Говорнян Анастасії Василівни вичерпно відображають основні положення дисертації, засвідчують її публічне оприлюднення, що відповідає вимогам щодо здобуття ступеня доктора філософії та підтверджує зрілість здобувачки як самостійного науковця.

### **Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях.**

Наукова новизна дисертаційної роботи полягає у комплексному вирішенні актуального завдання внутрішньої медицини – покращенні результатів прогнозування віддалених кардіоваскулярних наслідків коронавірусної хвороби, на підставі створених моделей за допомогою ШІ, навчених нейромереж.

Вперше кількісно охарактеризовано частоту, структуру та часові закономірності віддалених серцево-судинних подій після COVID-19-асоційованої пневмонії (за 18 місяців спостереження ССП зареєстровано загалом майже у 39% пацієнтів; домінували MACE – майже 14%, порушення ритму – 8,5%, уперше діагностована артеріальна гіпертензія – 7%, серцева недостатність – 5,0%; меншу частку становили хронічний коронарний синдром зі стенокардією, міокардит і кардіоміопатії). Авторкою показано, що серцево-судинні наслідки формуються часто у перші 6-12 місяців після виписки, мають клінічно неоднорідний характер, що має не лише описове, але й самостійне прогностичне значення.

Уточнено роль детермінант індивідуального ризику, насамперед маркерів системного запалення, коагуляційних порушень та ендотеліальної дисфункції.

Поглиблено патогенетичне розуміння проблеми за рахунок аналізу hsCRP та D-димеру, IL-6, розрахункового NLR (Neutrophil to Lymphocyte Ratio) зі встановленням тісного прямого кореляційного зв'язку між ними.

Вперше оцінено вплив постгоспітальних терапевтичних стратегій (застосування нових оральних антикоагулянтів (НОАК) - ривароскабану 10 мг/добу, ІНЗКТГ 2-го типу, чи антиагрегантів (ацетилсаліцилової кислоти 75-100 мг/добу)) на віддалений прогноз, що суттєво посилює прикладний характер роботи.

Найбільш інноваційним компонентом дисертації є створення та оцінка моделі індивідуального прогнозування ССП на основі згорткової нейронної мережі. Запропонована модель продемонструвала високу дискримінаційну здатність (ROC-AUC 0,9221) і орієнтована на практичну персоналізовану стратифікацію ризику для пацієнтів у постковідному періоді.

Основний зміст дисертації повністю відображено у 14 наукових працях, що свідчить про повноту оприлюднення результатів дослідження та її ключових висновків. До переліку публікацій входять 6 статей: 4 статті у наукових фахових виданнях України, з яких 2 – у фахових журналах категорії Б, одна – в українському виданні, що цитується наукометричною базою SCOPUS (Q4) (загалом 3 статті основного списку), ще одна українська стаття – цитується базою даних WOS (огляд літератури); 2 статті в іноземних фахових виданнях. Також робота загалом оприлюднена на форумах різних рівнів, у тч і міжнародному, про що свідчать 8 тезів, одні з яких опубліковані в іноземному журналі з високим індексом цитування у наукометричній базі SCOPUS кuartиль Q1. У всіх працях зі співавторами

здобувачці належить основний творчий доробок, технічне виконання роботи та аналіз результатів.

### **Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.**

Теоретичне значення роботи полягає у поглибленні сучасних уявлень про механізми формування віддаленого кардіоваскулярного ризику після COVID-19 (конкретизовано роль системного запалення, гіперкоагуляції та ендотеліальної дисфункції у формуванні несприятливих серцево-судинних подій, а також розширено наукове розуміння часової динаміки їх реалізації у постгоспітальному періоді). В роботі доведено обмеження традиційних популяційних шкал ризику в постковідному періоді.

*Практичне значення.* Авторка рекомендує посилити кардіоваскулярне спостереження впродовж першого року після виписки, особливо у перші 6 місяців; включити до програми нагляду маркери системного запалення, коагуляційних порушень та ендотеліальної дисфункції, а також виділяти групи підвищеного ризику КВП для більш інтенсивного амбулаторного контролю.

Створена здобувачкою модель прогнозування КВП на основі штучного інтелекту може розглядатися як інструмент підтримки клінічних рішень для пріоритизації пацієнтів дуже високого ризику.

Одержані результати впроваджені в практичну діяльність закладів охорони здоров'я Чернівців (КНП МП2, ОКНП ЛШМД), КНП «Надвірнянська центральна районна лікарня» Надвірнянської міської ради (Івано-Франківська область) та КНП Волочинська багатoproфільна лікарня» (Хмельницька область).

### **Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності.**

Поставлені в дисертації наукові завдання виконані авторкою повністю на високому науково-методичному рівні, з опануванням методології наукової діяльності і зазначенням ступеня самостійності виконання роботи, що засвідчує набуття необхідних теоретичних знань, умінь, навичок, загальних і фахових компетентностей самостійної дослідниці, необхідних для наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – "Медицина", в галузі знань 22 "Охорона здоров'я".

### **Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.**

Робота написана у науковому стилі з використанням літературної української мови. Рукопис складається традиційно згідно вимог Наказу МОН України №40 від

12.01.2017 р.: з анотації (українською та англійською мовами), вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів, двох розділів власних досліджень, аналітичного узагальнення, висновків, практичних рекомендацій та додатків. Загальний обсяг основного тексту становить 157 сторінок (загальний обсяг 239 сторінок). Робота ілюстрована 9 таблицями та 30 рисунками, частина яких винесена у додатки.

*Анотація* дисертаційної роботи наведена двома мовами – українською та англійською, що відповідає міжнародним стандартам підготовки наукових праць на здобуття ступеня доктора філософії. У цьому розділі авторка лаконічно, але вичерпно розкриває сутність вирішеного актуального науково-практичного завдання внутрішньої медицини: покращенні результатів прогнозування віддалених серцево-судинних наслідків після COVID-19-асоційованої пневмонії за допомогою створених ШІ моделей та нейромереж.

У *першому розділі* проведено ґрунтовний аналіз епідеміології COVID-19 та серцево-судинних захворювань, наведено еволюцію віддалених наслідків COVID-19 у тч кардіо-васкулярних, систематизовано сучасні погляди на патогенез розвитку. Авторка обґрунтовує можливості ШІ у прогнозуванні віддалених наслідків у кардіології та за COVID-19, описує відомі моделі прогнозу.

*Другий розділ* розкриває комплексний дизайн дослідження, включає проспективний аналіз і повздовжнє тривале спостереження 18 місяців за 317 пацієнтами, які перебували на лікуванні в КНП "Центральна міська клінічна лікарня" ЧМР та амбулаторному етапі одужання. Використання валідних та відтворюваних методик забезпечує високу репрезентативність та доказовість отриманих результатів. Статистичний аналіз посилюється залученням нейромереж та програм ШІ.

У *третьому розділі* авторка деталізує довготривалі серцево-судинні наслідки, деталізує клінічно-лабораторні детермінанти COVID-19-асоційованої пневмонії та стратифікує групи ризику, доводячи закономірне зростання частоти ССП у найближчі 6 місяців після перенесеного COVID-19. Аналізуються біохімічні показники, маркери ендотеліальної активації та системного запалення на появу ССП, а також вплив постгоспітальних терапевтичних стратегій на серцево-судинні наслідки COVID-19,

*Четвертий розділ* присвячений глибокому аналізу, розробці та клінічній інтерпретації моделей штучного інтелекту для індивідуальної оцінки ризику

серцево-судинних подій після COVID-19. Описано підготовку клініко-лабораторного набору даних, протокол навчання моделей штучного інтелекту і згорткової нейронної мережі, також надається оцінка їх прогностичної ефективності.

У «Аналіз та узагальнення результатів» авторка ґрунтовно аналізує отримані результати та порівнює їх із загальносвітовими даними. Авторка переконливо позиціонує власну розроблену модель, як високopersпективний інструмент внутрішньо валідованої ризик-стратифікації, який потребує ще зовнішньої валідації та калібрування перед впровадженням у ширшу практику. Відверто вказуються слабкі та сильні сторони даних моделей, в контексті валідності отриманих результатів.

Роботу фіналізують шість «Висновків» і чотири «Практичні рекомендації», де дисертантка логічно підсумовує результати наукового пошуку, що повністю відповідають поставленим завданням дослідження та чітко регламентує алгоритми для впровадження в клінічну практику.

Бібліографічний покажчик нараховує 260 найменувань, з яких 252 подано латиницею (майже 97%), що підкреслює ґрунтовне опрацювання дисертанткою світового наукового досвіду.

### **Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці**

З огляду на високу обґрунтованість отриманих даних, результати роботи рекомендуються для широкого впровадження в практичну діяльність терапевтичних, кардіологічних та пульмонологічних відділень закладів охорони здоров'я та центри первинної допомоги. Також наукові положення та розроблені алгоритми рекомендовано інтегрувати в навчально-педагогічний процес на профільних кафедрах провідних медичних закладів вищої освіти України.

За результатами дослідження рекомендовано видати практичні рекомендації для впровадження у закладах охорони здоров'я нейромережевої моделі, як компоненти системи підтримки клінічних рішень на амбулаторному етапі. Перспективним є її подальше мультицентрове тестування, розширення на інші клінічні популяції та інтеграція в цифрові маршрути постковідного спостереження.

### **Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.**

За результатами перевірки дисертаційної роботи програмою «StrikePlagiarism» встановлено, що текст є оригінальним, не виявлено плагіату, самоплагіату,

фабрикування, фальсифікування даних чи будь яких інших порушень принципів академічної доброчесності (оригінальність текстових даних – 99,64%).

### **Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача**

Зауважень принципового характеру до оформлення та змісту дисертації немає. Однак є певні побажання рекомендаційного характеру: для розширення екстраполяції отриманих результатів доцільна мультицентрова перевірка (зовнішня валідація) розробленої моделі; з метою посилення надійності та відтворюваності отриманих результатів було б доцільним порівняння точності розробленої моделі з класичними статистичними моделями (логістична регресія, Соx-аналіз).

Попри наведені зауваження, дисертаційна робота є актуальною, є клінічно спрямованою. Виявлені недоліки мають переважно дискусійний характер і не зменшують загальної наукової та практичної цінності дослідження.

Окремої позитивної оцінки заслуговує самостійне виконання авторкою блоку, присвяченого розробці моделі штучного інтелекту, що свідчить про володіння нею не лише клінічною, а й сучасною аналітичною методологією.

**У контексті наукової дискусії за матеріалами дисертаційного дослідження маю декілька питань:**

ході ретельного аналізу Вашої роботи окрему увагу викликала частина, що стосувалася побудови ШІ-моделі для оцінки кардіоваскулярного ризику. Чи могли б Ви детальніше пояснити, яким чином підбирали структуру моделі, які методи використовували та як оцінювали ефективність їх роботи?

к Ви оцінюєте перспективи практичного впровадження Ваших результатів дослідження в систему охорони здоров'я? Чи мають Ваші методи переваги над уже існуючими інструментами оцінки кардіоваскулярного ризику, і якщо так, то на якому рівні надання медичної допомоги вони були б найбільш ефективними, на Вашу думку?

### **Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.**

Дисертаційна робота Говорнян Анастасії Василівни на тему «Віддалені кардіоваскулярні наслідки коронавірусної хвороби та модель їх прогнозування на основі штучного інтелекту», подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», є завершеною науковою працею, в якій на підставі аналізу клінічних, лабораторних, біохімічних та аналітичних даних вирішено актуальне науково-практичне завдання сучасної медицини – покращення підходів до стратифікації та прогнозування

віддалених серцево-судинних наслідків після перенесеної COVID-19-асоційованої пневмонії.

Дисертаційна робота виконана на належному науково-методичному рівні і за актуальністю теми, обсягом проведеного дослідження, достовірністю одержаних результатів, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням, рівнем академічної добросовісності відповідає чинним вимогам, які висуваються до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії (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 наказу МОН України №40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації»), а її авторка Говорнян Анастасія Василівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

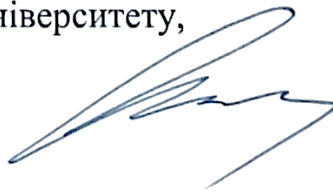
**Офіційний рецензент:**

завідувачка кафедри сімейної медицини

Буковинського державного медичного університету,

доктор медичних наук, професор

Сидорчук Л.П.



*Анастасія Говорнян*