

## ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук,  
професора **Бездітка Павла Андрійовича**  
на дисертаційну роботу **Литвиненка Сергія Сергійовича**  
**«Прогнозування і профілактика гемофтальму після вітреоретинальних  
втручань у пацієнтів на діабетичну ретинопатію  
і цукровий діабет 2 типу»**,  
поданої в разову спеціалізовану вчену раду ДФ 26.613.116  
при Національному університеті охорони здоров'я України  
імені П. Л. Шупика МОЗ України  
на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я»  
за спеціальністю 222 «Медицина» (наукова спеціальність «Офтальмологія»)

**Науковий керівник:** чл.-кор. НАМН України, професор, доктор медичних наук, завідувач кафедри офтальмології Національного медичного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика **Риков Сергій Олександрович**.

### Обґрунтування вибору теми дослідження.

У 2018 році захворюваність на цукровий діабет (ЦД) в світі досягла 422 млн. людей, при чому лише за останні 40 років їх кількість збільшилась в чотири рази. До 2030 року близько 440 мільйонів осіб у віковій групі 20-79 років будуть страждати на ЦД у всьому світі (поширеність 7,7%). Відомо, що 9 з 10 людей, що хворіють на ЦД мають ЦД 2-го типу (ЦД2).

Гемофтальм посідає одне з перших місць серед усіх інтра- та післяопераційних уражень ока через мікроциркуляторні порушення, як передніх, так і задніх сегментів ока. Частота післяопераційних крововиливів в скловидне тіло становить 7 випадків на 100 000 населення щорічно. У пацієнтів з ЦД2 та наявною діабетичною проліферативною ретинопатією (ПДР) крововилив у скловидне тіло є найбільш розповсюдженим ускладненням після або під час вітректомії *pars plana* і спостерігається від 12% до 63%.

Встановлено, що в умовах діабетичної ретинопатії (ДР) та ЦД2 формується патологічне коло за участі Ang-1 і Ang-2 у формуванні вітреального гемофтальму. Перспективним є встановлення взаємовідносин

ангіопоетинів (Ang-1 і Ang-2) при ДР різних стадій для визначення їх ролі у гемофтальмі при вітреоретинальних втручаннях.

У зв'язку з цим, підвищення ефективності вітреоретинальних втручань у пацієнтів на діабетичну ретинопатію та цукровий діабет 2 типу шляхом прогнозування розвитку операційного та післяопераційного гемофтальму на підставі вивчення ролі системи ангіопоетинів є актуальним завданням сучасної офтальмології, рішення якого дозволить оптимізувати тактику медичної допомоги пацієнтам з діабетичною ретинопатією.

**Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами.**

Дисертаційна робота виконана на кафедрі офтальмології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України як фрагмент науково-дослідних робіт: «Клінічне та експериментальне обґрунтування діагностики, лікування та профілактики рефракційних, дистрофічних, травматичних і запальних захворювань органа зору» (№ держреєстрації 0116U002821), термін виконання 2016-2020 роки та «Розробка нових методів діагностики, лікування та профілактики рефракційних, запальних, дистрофічних і травматичних захворювань органу зору та їх клініко-експериментальне обґрунтування» (№ держреєстрації 0120U105324), термін виконання 2020-2025 роки. Автор був співвиконавцем і виконував фрагменти дослідження.

**Наукова новизна одержаних результатів дослідження.**

Аспірантом Литвиненком Сергієм Сергійовичем доповнені наукові дані щодо факторів ризику розвитку гемофтальму після вітреоретинальних втручань. Встановлено, що стать не впливала на частоту розвитку післяопераційного гемофтальму ( $p=0,844$ ); за віком пацієнти з гемофтальмом були старшими на 9,3 років ( $p<0,001$ ) та мали більший стаж ЦД2 (на три роки;  $p=0,007$ ), що при стратифікації за статтю було підтверджено для чоловіків (на сім років;  $p=0,026$ ).

Аспірантом Литвиненком Сергієм Сергійовичем встановлено, що вміст

ангіопоетинів у скловидному тілі, що було отримано під час вітректомії, був багаторазово збільшеним у порівнянні з контролем (у 5,7-10,2 рази;  $p < 0,001$ ), що більшою мірою стосувалося Ang-2. Визначено прямий корелятивний зв'язок зростання вмісту ангіопоетинів із збільшенням віку, тривалості діабету, балу за шкалою ETDRS, вмісту у крові глікованого гемоглобіну та їх від'ємний зв'язок з гостротою зору ( $p < 0,01$ ), що вказувало на патогенетичну роль ангіопоетинів у розвитку та прогресуванні ДР при ЦД2.

Аспірантом Литвиненком Сергієм Сергійовичем вперше встановлено, що за наявності післяопераційного гемофтальму вміст Ang-2 у скловидному тілі був більшим при всіх стадіях ДР (в 1,1-1,3 рази;  $p < 0,05$ ), ніж без гемофтальму, тоді як вміст Ang-1 був більшим тільки при ПДР (в 1,1 рази;  $p = 0,044$ ).

#### Теоретичне значення результатів дослідження.

Аспірантом Литвиненком Сергієм Сергійовичем уточнено дані щодо частоти післяопераційного гемофтальму після вітректомії у пацієнтів з ДР та ЦД2. Встановлено, що протягом трьох місяців після вітректомії у 33,1% пацієнтів розвинувся післяопераційний гемофтальм, що частіше відбувалося при проліферативній діабетичній ретинопатії (39,0%). У більшості випадків (71,4%) наявність доопераційного гемофтальму супроводжувалася розвитком й післяопераційного гемофтальму.

Встановлено, що підвищення вмісту у крові глікованого гемоглобіну (HbA1c) та значення балу за шкалою ETDRS є факторами ризику для розвитку післяопераційного гемофтальму.

Аспірантом Литвиненком Сергієм Сергійовичем встановлено, що на ризик виникнення післяопераційного гемофтальму позитивно впливали вік, стадія ретинопатії, ступінь компенсації діабету та вміст у крові глікованого гемоглобіну, що підтверджено побудовою регресійної моделі прогнозу післяопераційного гемофтальму (чутливість моделі 89,7%, специфічність 84,8%).

**Практичне значення результатів дослідження.**

Аспірантом Литвиненком Сергієм Сергійовичем виявлено фактори ризику розвитку гемофтальму після операції вітректомії при ДР та ЦД2, до яких відносяться наявність доопераційного гемофтальму (ВШ=5,66; 95% ВІ 1,05-30,6), вік (ВШ=1,18 на кожний рік; 95% ВІ 1,10-1,26), тривалість ЦД2 (ВШ=1,06 на кожний рік; 95% ВІ 1,01-1,18), вміст у крові глікованого гемоглобіну (ВШ=1,40 на кожний відсоток; 95% ВІ 1,20-1,64).

Запропоновано і впроваджено в практику багатофакторну логістичну регресійну модель прогнозу розвитку післяопераційного гемофтальму, до якої увійшли чотири факторні ознаки: вік, стадія ДР, ступінь компенсації ЦД2 за вмістом у крові глікованого гемоглобіну та вміст у крові глікованого гемоглобіну з чутливістю 89,7% та специфічністю – 84,8%.

Аспірантом Литвиненком Сергієм Сергійовичем встановлені межові рівні вмісту Ang-2 у скловидному тілі, що було видалено під час вітректомії, що достеменно прогнозували післяопераційний гемофтальм: при початковій непроліферативній ретинопатії – більше 1246 пг/мл, при помірній або тяжкій непроліферативній ретинопатії – більше 2806 пг/мл і при проліферативній ретинопатії – більше 4610 пг/мл.

Наукові та практичні положення дисертації були впроваджені в навчальний процес на кафедрах офтальмології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України і Дніпровського державного медичного університету МОЗ України.

Отримані практичні результати дослідження були впроваджені в діяльність КП «Дніпропетровська обласна клінічна офтальмологічна лікарня» (м. Дніпро), ТОВ «Медичний центр «ОЧІ КЛІНІК» (м. Київ), медичного центру «ЛАЗЕР Плюс» (ПП «Львів Сапфір», м. Львів).

**Ступінь обґрунтування та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Дисертаційна робота Литвиненка Сергія Сергійовича виконана на сучасному науково-методичному рівні із застосуванням принципів

доказової медицини та відповідає існуючим вимогам щодо проведення клінічних досліджень. Наукові положення, висновки, рекомендації, які викладені у роботі одержані на достатньому фактичному матеріалі. Методи статистичного аналізу, використані в роботі, адекватні, проведені на сучасному рівні за допомогою стандартних програм статистичного аналізу.

Дослідження проводили з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи щодо прав людини та біомедицину; принципів біоетики та законодавчих норм. Вірогідність отриманих результатів отримана на практиці в основних та групах порівняння. Рисунки і таблиці, які наведені в роботі переконливі. Висновки і практичні рекомендації конкретні науково обґрунтовані, логічно пов'язані з одержаними результатами дослідження і дозволяють вважати їх повністю обґрунтованими.

**Оцінка змісту, оформлення та обсягу дисертації, її завершеність в цілому, зауваження щодо оформлення.**

Дисертаційна робота Литвиненка Сергія Сергійовича «Прогнозування і профілактика гемофтальму після вітреоретинальних втручань у пацієнтів на діабетичну ретинопатію і цукровий діабет 2 типу» викладена на 127 сторінках друкарського тексту. Стиль викладення в ній матеріалів досліджень, наукових положень і висновків забезпечують легкість і доступність їх сприйняття. Дисертаційна робота написана грамотно, відповідно до існуючих стилістичних стандартів. Робота містить анотацію, зміст, перелік умовних позначень, вступ, 6 розділів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, додатків. Матеріали дисертації ілюстровано 19 таблицями і 17 рисунками. Список літератури містить 178 джерел, що свідчить про актуальність обраної теми для вітчизняної та світової офтальмології.

У «Вступі» стисло викладена актуальність теми дисертації, сформульовані мета і завдання дослідження, відображена загальна характеристика роботи. Вступ написано за загальноприйнятою схемою. Зауважень до розділу немає.

Розділ 1 «Огляд літератури» присвячено висвітленню сучасного стану проблеми цукрового діабету, діабетичної ретинопатії та гемофтальму, у тому числі після вітреоретинальних втручань у пацієнтів на діабетичну ретинопатію і цукровий діабет 2 типу, а також роль системи ангіопоетинів у цих процесах. Зауважень до розділу немає.

У розділі 2 «Дизайн дослідження. Матеріал і методи дослідження» наведено дизайн клінічних досліджень. Клінічні обстеження, які проводилися дисертантом відповідають вимогам існуючих положень про захист прав людини та правил біомедицини. В розділі представлені дані загальної характеристики хворих; перелічені методи офтальмологічного обстеження пацієнтів; описаний метод визначення вмісту ангіопоетинів. Обґрунтовано та послідовно описано методи досліджень і розробки математичних моделей, статистичної обробки, що дозволяє зробити висновок про обізнаність та високий професійний рівень здобувача. Зауважень до розділу немає.

Розділ 3 дисертації присвячений аналізу клінічних та офтальмологічних показників досліджуваних пацієнтів, який дозволив встановити, що підвищення вмісту у крові глікованого гемоглобіну (HbA1c) та балу за школою ETDRS є факторами ризику для розвитку післяопераційного гемофтальму у пацієнтів з ПДР. Розділ має чітке викладення матеріалу, ілюстрований рисунками та таблицями, наприкінці містить резюме та перелік публікацій автора, які відображають його вміст. Зауважень до розділу немає.

Розділ 4 дисертації присвячений вивченню вмісту у скловидному тілі ангіопоетинів при ДР та ЦД2. Одним з висновків розділу стала наявність достеменних прямих кореляційних зв'язків вмісту у скловидному тілі ангіопоетинів з віком, тривалістю ЦД2, балом шкали ETDRS, вмістом у крові HbA1c та їх від'ємний зв'язок з МГЗК. Рисунки та таблиці повністю відображають обсяг та значимість проведених досліджень. Наприкінці розділу резюме та перелік публікацій автора, в яких висвітлено основні

результати. Зауважень до розділу немає.

Розділ 5 дисертації присвячений вивченню ризику виникнення післяопераційного гемофтальму у пацієнтів з ДР та ЦД2, що включало аналіз вивчених клінічних та офтальмологічних показників і ангіопоетинів. Для прогнозування ризику розвитку гемофтальму були побудовані математичні моделі, що включали однофакторні моделі логістичної регресії (вік, тривалість ЦД2, наявність доопераційного гемофтальму та вміст у крові HbA1c) і багатофакторну логістичну регресійну модель з чотирма факторними ознаками: вік, стадія ДР, а також ступінь компенсації ЦД2 за вмістом у крові HbA1c та вміст у крові HbA1c. Розділ має чітке викладення матеріалу, ілюстрований рисунками та таблицями, наприкінці містить резюме та перелік публікацій автора, які відображають його вміст. Зауважень до розділу немає.

У розділі 6 «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» проаналізовані отримані результати, проведено порівняння їх з відомими даними сучасної світової та вітчизняної літератури з теми дисертації, зроблені конкретизуючі висновки та практичні рекомендації.

Робота написана у науковому стилі, грамотною літературною мовою. Всі розділи дисертації написані чітко із дотриманням структури роботи відповідно до дизайну дослідження.

Висновки, які наведені в дисертації, повністю відповідають меті поставленим на початку дослідження завданням, є вичерпними і послідовними.

Всі публікації за матеріалами роботи відповідають вимогам МОН України. В цілому робота виконана на високому методологічному рівні. Принципових зауважень немає.

Під час вивчення роботи виникли наступні питання:

1. Яким чином спостерігається взаємодія Ангіопоетину-1 та Ангіопоетину-2 з тирозин-протеїн кініновим рецептором 2 типу (TIE-2)?
2. Яка взаємодія між ангіопоетином-1 і ангіопоетином-2 в умовах

діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2 типу?

*Зауваження.* В роботі зустрічаються поодинокі орфографічні, пунктуаційні та стилістичні помилки.

Зазначені питання та зауваження не носять принциповий характер і незнижують наукової цінності дисертації.

**Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.**

Основні результати дисертації Литвиненка Сергія Сергійовича викладені в 8 наукових працях, зокрема 4 статті у наукових фахових виданнях України відповідно до «Переліку наукових фахових видань України, дозволених для публікації результатів дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня доктора філософії», з них 1 видання, яке входить до наукової бази SCOPUS. Крім того опубліковано 4 тез доповідей – в матеріалах науково-практичних конференцій, з'їздів, конгресів, симпозіумів, включаючи 1 іноземну, що засвідчують апробацію матеріалів дисертації.

Матеріали дисертаційної роботи були оприлюднені на: науково-практичній конференції з міжнародною участю «Філатовські читання-2021» (Одеса, 2021); ІХ науково-практичні конференції дитячих офтальмологів та оптометристів України з міжнародною участю «Своє дитинство треба бачити`21»: (Бугаз Одеської області, 2021); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Рефракційний пленер`21» (Київ, 2021); міжнародній конференції «Multidisziplinäre Forschung: Perspektiven, Probleme Und Muster» (Wien, Republik Österreich, 2021).

**Особистий внесок здобувача в одержання наукових результатів, що виносяться на захист.**

Дисертація є науковою роботою, що виконана здобувачем особисто.

Формулювання напрямку досліджень, мети та завдань виконано спільно з науковим керівником – членом-кореспондентом НАМН України, доктором медичних наук, професором С. О. Риковим.



Пошук та аналіз літературних джерел та їх аналітичний огляд, а також патентний пошук дисертант виконав особисто.

Обстеження та курація хворих, ведення протоколів та первинної документації автором зроблено самостійно. Дисертант безпосередньо брав участь у виконанні 118 вітреоретинальних операцій.

Лабораторні дослідження були виконані в Науково-дослідному інституті експериментальної та клінічної медицини (директор – д.мед.н., професор Л. В. Натрус) Національного медичного університету імені О. О. Богомольця МОЗ України при безпосередній участі дисертанта.

Статистична обробка кількісних результатів дослідження виконана автором особисто. Регресійний аналіз та розробка прогностичних моделей були виконано за консультативної допомоги доцента кафедри менеджменту охорони здоров'я Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця МОЗ України к.фіз.-мат.н., доцента В. Г. Гур'янова.

У наукових працях, опублікованих за матеріалами дисертації в співавторстві, здобувачу належала провідна роль у формулюванні мети, завдань, методології дослідження, статистичній обробці та аналізі результатів.

*Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації).*

Проаналізувавши матеріали дисертації здобувача ступеня доктора філософії Литвиненка Сергія Сергійовича на тему: «Прогнозування і профілактика гемофтальму після вітреоретинальних втручань у пацієнтів на діабетичну ретинопатію і цукровий діабет 2 типу», не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації. Встановлено, що при комп'ютерному тестуванні електронної форми дисертації і наявних за її темою публікацій через програму «Anti-Plagiarism» та за допомогою системи StrikePlagiarism в наданих матеріалах дисертації не виявлено порушень академічної доброчесності. Робота визначається

самостійною та може бути допущеною до захисту.

**Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.**

Результати дисертаційного дослідження можуть застосовуватися у науковій і навчальній роботі профільних і суміжних кафедр медичних вищих навчальних закладів України. Впровадження отримані на кафедрах офтальмології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України і Дніпровського державного медичного університету МОЗ України.

Отримані практичні результати впроваджені в діяльність КП «Дніпропетровська обласна клінічна офтальмологічна лікарня» (м. Дніпро), ТОВ «Медичний центр «ОЧІ КЛІНІК» (м. Київ), медичного центру «ЛАЗЕР Плюс» (ПП «Львів Сапфір», м. Львів).

**Відповідність дисертації спеціальності та профілю спеціалізації.**

Дисертація Литвиненка Сергія Сергійовича на тему «Прогнозування і профілактика гемофтальму після вітреоретинальних втручань у пацієнтів на діабетичну ретинопатію і цукровий діабет 2 типу» повністю відповідає паспорту спеціальності 14.01.18 – офтальмологія. Дисертація повністю відповідає профілеві спеціалізованої вченої ради.

**Відповідність роботи вимогам, які пред'являються до ступеня доктора філософії.**

Дисертаційна робота Литвиненка Сергія Сергійовича на тему «Прогнозування і профілактика гемофтальму після вітреоретинальних втручань у пацієнтів на діабетичну ретинопатію і цукровий діабет 2 типу» представлена на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність «Офтальмологія») присвячена актуальній проблемі сучасної офтальмології, є закінченою науково-дослідною роботою, яка містить нові положення і нові науково-обґрунтовані результати в галузі офтальмології, що в сукупності розв'язують важливе науково-практичне завдання підвищення ефективності

вітреоретинальних втручань у пацієнтів на діабетичну ретинопатію (ДР) та цукровий діабет 2 типу (ЦД2) шляхом прогнозування та профілактики розвитку операційного і післяопераційного гемофтальму на підставі вивчення ролі системи ангіопоетинів. Виходячи з актуальності теми, за об'ємом та рівнем досліджень, наукової новизни результатів, теоретичної та практичної цінності отриманих даних, об'єктивності та обґрунтованості висновків, беручи до уваги отримані результати та особистий внесок здобувача, дисертаційна робота Литвиненка Сергія Сергійовича на тему «Прогнозування і профілактика гемофтальму після вітреоретинальних втручань у пацієнтів на діабетичну ретинопатію і цукровий діабет 2 типу», повністю відповідає вимогам пп. 6, 7, 8 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 12.01.2022 № 44 та наказу МОН України від 12.01.2017 № 40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а її автор, Литвиненко Сергій Сергійович, повністю заслуговує присвоєння ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (наукова спеціальність «Офтальмологія»).

**Офіційний опонент:**  
**завідувач кафедри офтальмології**  
**Харківського національного**  
**медичного університету МОЗ України**  
**доктор медичних наук,**  
**професор**



**П. А. Бездітко**