

## **ВІДГУК**

офіційного опонента доктора медичних наук,  
професора **Саковича Василя Микитовича**  
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.**

### **Актуальність обраної теми дисертації.**

Цукровий діабет (ЦД) входить в групу метаболічних захворювань, супроводжується постійною гіперглікемією та за поширеністю займає четверте місце в світі після серцево-судинних, онкологічних і хронічних респіраторних захворювань. За даними Міжнародної федерації діабету прогнозована захворюваність на ЦД до 2045 року збільшиться майже в 1,5 рази. До 90% людей, що хворіють на ЦД мають ЦД 2-го типу (ЦД2).

Факторами ризику нетравматичних спонтанних крововиливів в структури ока є оклюзія вен сітківки з їх розривом, вітреоретинальна тракція в результаті відшарування заднього скловидного тіла, розрив макроаневризми сітківки, ексудативна вікова дегенерація жовтої плями, міопія високого ступеню та ДР. Основними причинами гемофтальму є ПДР, що виникає при ЦД2, оклюзія вен сітківки, васкуліти та хоріоїдальні васкулопатії, мікроаневризма сітківки, травма та внутрішньочерепні крововиливи. Гемофтальм посідає одне з перших місць серед усіх інтра- та післяопераційних уражень ока через мікроциркуляторні порушення як передніх, так і задніх сегментів ока.

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%. Наявність інтравітреальних геморагій ускладнює динамічне спостереження за станом очного дна в післяопераційному періоді та гальмує репаративні процеси.

Рівень Ang-1 у скловидному тілі при ПДР суттєво збільшений. З іншого боку, Ang-2 є негативним модулятором активності TIE-2, який індукується гіпоксією та ішемією і є конкурентним інгібітором Ang-1. Пригнічення Ang-1 з боку Ang-2 дестабілізує судинну мережу ока, підвищує чутливість до прозапальних цитокінів, які підвищують проникність вітреоретинального бар'єру.

В умовах діабетичної ретинопатії (ДР) та ЦД2 формується патологічне коло за участі Ang-1 і Ang-2 у формуванні вітреального гемофтальму.

Таким чином, вдосконалення медичної допомоги пацієнтам на діабетичну ретинопатію та цукровий діабет 2 типу, шляхом прогнозування розвитку операційного та післяопераційного гемофтальму на підставі вивчення ролі системи ангіопетинів є важливим та актуальним завданням сучасної офтальмології і визначило актуальність представленого наукового дослідження.

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

Виконана науково-дослідна робота є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри офтальмології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика на тему: «Клінічне та експериментальне обґрунтування діагностики, лікування та профілактики рефракційних, дистрофічних, травматичних і запальних захворювань органа зору» (№ держреєстрації 0116U002821, 2016-2020 рр.) та «Розробка нових методів діагностики, лікування та профілактики рефракційних, запальних, дистрофічних і травматичних захворювань органа зору та їх клініко-експериментальне обґрунтування» (№ держреєстрації 0120U105324, 2020-

2025 pp.), автор є співвиконавцем тем.

### **Наукова новизна дослідження та одержаних результатів.**

Дисертантом Литвиненком Сергієм Сергійовичем завдяки сучасним методам дослідження та статистичної обробки даних доповненні 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 була отримана 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;  $p=0,044$ ).

Аспірантом Литвиненком Сергієм Сергійовичем встановлено, що ризик післяопераційного гемофтальму був асоційований із зростанням вмісту Ang-2 у рідині скловидного тіла, яка була отримана під час вітректомії при всіх стадіях ДР, що підтверджено побудовою відповідних регресійних моделей.

### **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.**

Робота має чітку практичну направленість. Серед ключових практичних аспектів дисертаційного дослідження найбільш вагомими є обґрунтування впровадження в практику багатофакторної логістичної регресійної моделі 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.

Результати дисертації впроваджені в роботу закладів охорони здоров'я. Аспірантом Литвиненком Сергієм Сергійовичем отримано 5 актів впровадження.

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

Дисертаційна робота є комплексним медико-соціальним дослідженням,

виконаним на належному методологічному рівні. На користь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, свідчить застосування автором адекватних та сучасних методів досліджень, що базуються на достатньому фактичному матеріалі, є достовірними, відповідають поставленій меті та завданням дослідження і дозволили їх повну реалізацію. Дослідження було проведено по 118 пацієнтам (чоловіки і жінки) з ЦД2 та ДР основної групи та 31 пацієнту без цукрового діабету групи порівняння.

Робота відповідає сучасним вимогам до проведення наукових медичних досліджень. Наукові положення і висновки, сформульовані в дисертації, адекватні поставленим завданням, логічно пов'язані з одержаними результатами дослідження.

Статистична обробка одержаного матеріалу виконана на заставах доказової медицини та містить сучасні і актуальні для дослідження методи, які дозволили отримати ґрунтовні та вірогідні висновки.

Виконаний обсяг досліджень, їх характер, аналіз та обробка дозволяють вважати результати і висновки, отримані дисертантом, вірогідними.

**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» побудована в класичному стилі, відповідно Державним стандартам і діючим вимогам МОН України.

Дисертація викладена на 127 сторінках друкованого тексту, включає 19 таблиць та ілюстрована 17 рисунками. Список літератури містить 178 джерел, що свідчить про актуальність обраної теми для вітчизняної та світової офтальмології.

Робота складається з анотацій, вступу, трьох розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, додатків.

У «Вступі» дисертант всесторонньо обґрунтував актуальність теми дисертації, її зв'язок з науковими програмами. Чітко сформульовані мета і завдання дослідження, наукова новизна та практичне значення роботи,

вказані дані про апробацію отриманих результатів та публікацій за темою дисертації. Вступ написаний за встановленими вимогами, містить всі необхідні підрозділи. Зауваження до розділу відсутні.

Розділ 1 «Огляд літератури» викладений на 19 сторінках. Дисертант дав вичерпну характеристику стану проблеми прогнозування і профілактики гемофтальму після вітреоретинальних втручань у пацієнтів на діабетичну ретинопатію і цукровий діабет 2 типу за даними сучасної світової літератури. В короткому резюме автор чітко і переконливо вказує на невирішені аспекти даної проблеми, які витікають з аналізу літературних джерел. Зауваження до розділу відсутні.

У розділі 2 «Дизайн дослідження. Матеріал і методи дослідження», який викладено на 11 сторінках, наведено дизайн клінічних досліджень. Хоча зазначити що всі клінічні процедури проводилися згідно вимог існуючих положень про захист прав людини та правил біомедицини. Дисертант всесторонньо обґрунтував та послідовно описав методи досліджень та статистичної обробки, що дозволяє зробити висновок про обізнаність та високий професійний рівень здобувача. Зауваження до розділу відсутні.

Розділ 3 дисертації присвячено аналізу особливостей розвитку гемофтальму після вітреоретинальних втручань у пацієнтів з діабетичною ретинопатією та цукровим діабетом 2 типу. Розділ викладено на 8 сторінках. Розділ має чіткий, лаконічний вислів, розташування тексту уміло перемежовується таблицями.

За результатами проведених досліджень автором встановлено, що впродовж трьох місяців після закритої субтотальної вітректомії у 33,1% пацієнтів розвинувся післяопераційний гемофтальм, що частіше відбувалося при ПДР (39,0%). У 71,4% випадків наявність доопераційного гемофтальму при ПДР супроводжувалася розвитком й післяопераційного гемофтальму. Стаття не впливала на частоту розвитку післяопераційного гемофтальму ( $p=0,844$ ). При різних стадіях ДР його розвиток мав однакову частоту за статтю (від 30,4% до 38,5% у чоловіків та від 20,0% до 40,0% у жінок). Пацієнти, в яких розвивався післяопераційний гемофтальм були старшими за пацієнтів без такого на 9,3 років ( $p<0,001$ ), що однаковою мірою стосувалося

як чоловіків, так і жінок. Пацієнти з післяопераційним гемофтальмом мали більший стаж ЦД2, ніж без нього (на три роки;  $p=0,007$ ), що при стратифікації за статтю було підтверджено для чоловіків: чоловіки з гемофтальмом мали довший стаж ЦД2 ніж без гемофтальму (на сім років;  $p=0,026$ ). Зауваження до розділу відсутні.

Розділ 4 дисертації присвячено аналізу вмісту у скловидному тілі ангіопоетинів при діабетичній ретинопатії у пацієнтів на цукровий діабет 2 типу. Розділ складає 18 сторінок; текст викладено науковим стилем із ґрунтовним доданням таблиць, діаграм та рисунків.

Згідно до отриманих даних встановлено наступне: вміст у скловидному тілі ангіопоетинів при діабетичній ретинопатії та цукровому діабеті 2 типу був багаторазово збільшеним у порівнянні з контрольною групою (у 5,7-10,2 рази;  $p<0,001$ ).

Також було встановлено, що за стадіями діабетичної ретинопатії спостерігалось збільшення їх вмісту від початкової непроліферативної діабетичній ретинопатії до проліферативної діабетичній ретинопатії, що більшою мірою стосувалося Ang-2; за статтю вміст у скловидному ангіопоетинів суттєво не відрізнявся. Відзначено більший вміст ангіопоетинів у пацієнтів з 3 ступенем тяжкості ЦД2 у порівнянні з пацієнтами з 2 ступенем. Також рівень ангіопоетинів зростав відповідно до стану компенсації ЦД2 за рівнем у крові глікованого гемоглобіну ( $p<0,001$ ), що більшою мірою стосувалося Ang-2.

Кореляційний аналіз Спірмена показав 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 ( $p<0,01$ ). Зауваження до розділу відсутні.

Розділ 5 дисертації присвячено аналізу ризиків виникнення післяопераційного гемофтальму у пацієнтів з діабетичною ретинопатією та цукровим діабетом 2 типу. Розділ складає 22 сторінки; текст викладено науковим стилем із ґрунтовним доданням таблиць, діаграм та рисунків.

Зауваження до розділу відсутні.

Розділ 6 «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» викладений на 14 сторінках. Автор всебічно аналізує отримані ним результати та порівнює їх з даними сучасної світової літератури з досліджуваної проблеми. Сформульовані при цьому твердження мають чіткий, вичерпний характер і сумнівів не викликають. Також автором сформульовані подальші можливі шляхи вирішення проблеми підвищення ефективності лікування пацієнтів на діабетичну ретинопатію та цукровий діабет 2 типу.

Наприкінці дисертаційної роботи зроблені 8 висновків, які у повному обсязі відображають результати досліджень, є вичерпними і послідовними. Висновки повністю відповідають меті та завданням дослідження і стисло відображають результати проведеної роботи.

Публікації по матеріалах дисертації повністю відповідають вимогам МОН України.

В цілому робота виконана на високому методологічному рівні. Принципових зауважень немає. Після ознайомлення з роботою виникли декілька запитань:

1. Яка патогенетична роль ангіопоетинів у розвитку та прогресуванні ДР при ЦД 2?

2. Чому, на Вашу думку, за наявності післяопераційного гемофтальму вміст Ang-2 у склистому тілі був більшим ніж Ang-1?

3. Який найбільш вагомий прозапальний фактор розвитку ДР при ЦД2?  
Зауваження.

В роботі зустрічаються поодинокі орфографічні, пунктуаційні та стилістичні помилки.

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

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

Основні результати дисертації опубліковані 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.

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

Дисертація є особистою науковою працею здобувача. 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).**

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації. Розглянувши матеріали дисертації здобувача наукового ступеню доктора філософії Литвиненка Сергія Сергійовича на тему: «Прогнозування і профілактика гемофтальму після вітреоретинальних втручань у пацієнтів на діабетичну ретинопатію і цукровий діабет 2 типу» встановлено, що при комп'ютерному тестуванні електронної форми дисертації та наявних за її темою публікацій через програму «Anti Plagiarism» та за допомогою системи Strike Plagiarism не виявлено академічного плагіату в наданих матеріалах дисертації. Текст наданих матеріалів дисертації Литвиненка Сергія Сергійовича є оригінальним.

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

Отримані автором результати дисертаційного дослідження можуть застосовуватися у науковій і навчальній роботі профільних і суміжних кафедр медичних вищих навчальних закладів України.

Результати дослідження впроваджені в роботу закладів охорони здоров'я: КП «Дніпропетровська обласна клінічна офтальмологічна лікарня» (м. Дніпро), ТОВ «Медичний центр «ОЧІ КЛІНІК» (м. Київ), медичного центру «ЛАЗЕР Плюс» (ПП «Львів Сапфір», м. Львів).

Основні положення роботи включені в програму лекцій і практичних занять кафедр офтальмології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України і Дніпровського державного медичного університету МОЗ України.

**Відповідність дисертації спеціальності та профілю спецради.**

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 наукової спеціальності 14.01.18 «Офтальмологія». Дисертація повністю відповідає профілю спеціалізованої вченої ради.

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

Дисертаційна робота Литвиненка Сергія Сергійовича «Прогнозування і профілактика гемофтальму після вітреоретинальних втручань у пацієнтів на діабетичну ретинопатію і цукровий діабет 2 типу», подана 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 закінченим науковим дослідженням, яка містить нові положення і нові науково обґрунтовані результати, що, в цілому, 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, за об'ємом та рівнем досліджень, наукової новизни результатів, теоретичної та практичної цінності отриманих даних, об'єктивності та обґрунтованості висновків, беручи до уваги особистий внесок здобувача, дисертаційна робота Литвиненка Сергія Сергійовича «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:

професор кафедри офтальмології

Дніпровського державного медичного

університету МОЗ України

доктор медичних наук,

професор

