

ВІДГУК

офіційного опонента

доктора медичних наук, професора **Коновалової Наталії Валеріївни**

на дисертаційну роботу **Ковальчук Наталії Ярославівни**

«Оптимізація діагностики та прогнозування оклюзій артерій сітківки після хірургічних втручань на клапанах серця»,

подану до спеціалізованої вченої ради ДФ 26.613.227, утворену у Національному університеті охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика і затверджену на засіданні вченої ради (протокол № 5 від 14.05.2025 р.) з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор, професор кафедри офтальмології Національного медичного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика Панченко Юлія Олександрівна.

1. Актуальність теми дисертаційної роботи.

Дисертаційна робота Ковальчук Н.Я. присвячена актуальному питанню сучасної медицини, а саме – оклюзії артерій сітківки, яка досі залишається складною медичною і соціальною проблемою. Це одна із найнебезпечніших форм гострої ішемії сітківки, що приводить до раптової, та незворотної втрати зору. Дана патологія характеризується більш високою частотою виникнення саме у пацієнтів після кардіохірургічних втручань. Високі ризики тромбоемболічних ускладнень (1,8 на 100 000 у осіб до 80 років, та 10,08 на 100 000 у осіб 80-84 роки за даними Ardila Jurado E, Sturm V et al, 2022), пов'язані із поширенням серцево-судинної патології та супутньої патології, переважанням дегенеративної етіології клапанних вад серця, старінням населення та безальтернативною потребою кардіохірургічного лікування у таких пацієнтів. Оптимізація діагностики та прогнозування оклюзій артерій сітківки після хірургічних втручань на клапанах серця шляхом вивчення ролі компонентів плазміноген/плазмінової системи та матриксних металопротеаз у пацієнтів із клапанними вадами серця після кардіохірургії – важливий крок до розуміння точок терапевтичного впливу для запобігання ризику артеріальних оклюзій та розробки заходів профілактики постопераційної втрати зору у пацієнті після кардіохірургічних втручань з приводу клапанних вад серця та є перспективним

напрямок наукових досліджень для сучасної офтальмології. Робота викликає неабиякий інтерес і відповідає сучасним вимогам медицини загалом.

2. Зв'язок теми дисертації з державними і галузевими науковими програмами.

Дисертаційна робота була виконана на кафедрі офтальмології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика і є фрагментом науково-дослідної роботи «Розробка нових методів діагностики, лікування та профілактики рефракційних, запальних, дистрофічних і травматичних захворювань органа зору та їх клініко-експериментальне обґрунтування» (номер державної реєстрації 01200105324, термін виконання 2020-2025 роки), в яких дисертант була співвиконавцем.

3. Ступінь обґрунтованості отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, які сформульовані у дисертації.

У науковій праці чітко та лаконічно сформульовані мета та завдання дослідження, які спрямовані на вирішення актуального завдання сучасної офтальмології - оптимізації діагностики та прогнозування оклюзій артерій сітківки після хірургічних втручань на клапанах серця шляхом вивчення ролі компонентів плазміноген/плазмінової системи та матриксних металопротеаз. Усі положення, висновки, рекомендації, що містяться в дисертації, науково обґрунтовані, достовірні, логічно витікають із результатів досліджень. Робота виконана на сучасному науково-методичному рівні із застосуванням принципів доказової медицини. Методики, використані автором в дослідженні, актуальні. Наукові положення, висновки, рекомендації, які сформульовані в дисертації одержані на достатньому фактичному матеріалі. У процесі дослідження було обстежено 380 пацієнтів, що є достатнім для статистичної обробки і дозволяє вважати отримані результати достовірними. Методи статистичного аналізу, які були використані в роботі, адекватні. Статистичний аналіз результатів дослідження проведений на сучасному рівні, коректно. Вірогідність отриманих наукових результатів підтверджена на практиці в основній групі та групі контролю. Наведені в роботі таблиці та рисунки переконливі. Висновки конкретні і підтверджуються результатами дослідження.

4. Наукова новизна результатів дисертаційного дослідження.

Вперше виявлені та обґрунтовані фактори ризику розвитку оклюзії артерій сітківки різної локалізації (гілки центральної артерії сітківки, центральної артерії сітківки, зі збереженою циліоретинальною артерією). Виділено фактори

високого ризику: вік пацієнта старше 60-ти років, виконання протезування клапанів механічними протезами класичним доступом із використанням штучного кровообігу. До факторів низького ризику віднесено: вік до 60 років, виконання пластики клапанів біологічними імплантатами із використанням міні-доступу або доступом через стегнову артерію.

Доповнено наукові данні про частоту (11,12%) та клінічні особливості оклюзій артерій сітківки після кардіохірургічних втручань у пацієнтів з клапанною хворобою серця. При аналізі типів артеріальних оклюзій зафіксовано розвиток всіх типів оклюзій на 3 добу, на 10 добу та через 3 місяці спостерігалася тільки оклюзія ЦАС – 0,66% та 0,41% відповідно. Через 1 рік було діагностовано тільки оклюзію гілки ЦАС – 0,32%.

Вперше у пацієнтів із судинною оклюзією вивчений механізм активації плазміноген/плазмінової системи, у вигляді 3 кратного збільшення ІАП-1, зменшення П-а2-АП у 4-6 разів, активації ММР-9 у 2,5 рази на тлі незначного підвищення інгібітор ТІМР-3. Цей стан системи підтверджує зниження фібринолізу на тлі активного тромбоутворення, що створює передумови до мікроемболій сітківки.

Вперше сформована концепція реалізації механізмів судинної оклюзії під час кардіохірургічних втручань та пластики клапанів серця. Вперше показано, що лабораторні параметри ліпідограми не мали достовірної різниці у пацієнтів із оклюзією артерій сітківки на тлі оперативного втручання з приводу клапанної патології серця у порівняння із показниками відносно здорових осіб аналогічного віку та статі. Вперше виявлена невисока діагностична та прогностична цінність показників коагулограми, як патогенетичних чинників судинної емболії у пацієнтів кардіохірургічного стаціонару, яка, ймовірно, обумовлена антикоагулянтною терапією.

5. Практичне значення отриманих результатів.

В практику запропоновано розроблену методику прогнозування розвитку оклюзій артерій сітківки у пацієнтів після кардіохірургічних втручань на підставі дослідження вмісту в крові плазміну та індукованої протеолізом активності ММР-9. Для прогнозування виникнення мікроемболій сітківки у пацієнтів треба враховувати потенційну активність плазміну, фібрину, як чинників активації ММР. При широкому операційному полі, сукупність цих факторів буде сприяти швидкому відриву тромбу, замість його послідовному лізису у продукти деградації фібрину, і призводити до артеріальної оклюзії.

6. Повнота викладу матеріалу дисертації в опублікованих працях.

Матеріали дисертаційної роботи були представлені та заслухані на науково-практичній конференції дитячих офтальмологів та оптометристів України з міжнародною участю «Своє дитинство треба бачити`2021/22/23» (2021, Бугаз; 2022, 2023, Київ); на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Рефракційний пленер`22/23» (2022, 2023, Київ); на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Філатовські читання-2023» (2023, Одеса). Основні результати дисертації опубліковані у 10 наукових працях, які відповідають вимогам Постанови Кабінету міністрів України № 44 від 12.01.2022 р. «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», зокрема 4 статті в журналах з «Переліку наукових фахових видань України», з них 1 стаття – у виданні, яке входить до наукометричної бази SCOPUS; 6 робіт – тези у матеріалах науково-практичних конференцій, з'їздів, симпозіумів, де засвідчена апробація матеріалів дисертації.

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

7. Оцінка структури, змісту та форми дисертаційної роботи.

Дисертація оформлена відповідно до Державних стандартів і діючих вимог МОН України. Анотація викладена двома мовами і в достатній мірі висвітлює основні результати проведеного дослідження із зазначенням їх наукової новизни та практичного значення. Вступ містить аргументацію щодо актуальності обраної теми досліджень, чітко сформульовану мету та 6 завдань дослідження відповідно до об'єкту та предмету дослідження, перераховано застосовані наукові методи, відображено наукову новизну та практичну значимість отриманих результатів, а також наведено дані про структуру і обсяг дисертації та її зв'язок з науковими програмами, висвітлено обсяг апробації результатів дисертаційного дослідження та особистий внесок авторки, надано список публікацій.

У першому розділі авторкою представлений сучасний огляд літератури, який містить проміжні висновки і чітко окреслює коло невирішених і дискусійних запитань, які необхідно детально і всебічно дослідити. Об'єм даного розділу є достатнім. Більшість посилань складають роботи останніх 5 років.

У другому розділі наведені дизайн, матеріали та методи дослідження. Розділ містить характеристику пацієнтів, включених у дослідження, критерії

включення, невключення для пацієнтів. Методи, використані у дослідженні, сучасні та відповідають завданням роботи. Описані методики відповідають встановленим вимогам і протоколам.

Третій розділ містить характеристику частоти, клінічних особливостей та факторів ризику оклюзій артерій сітківки та її гілок після кардіохірургічних втручань у пацієнтів з клапанною патологією серця в ранні та віддалені терміни спостереження. Описано стан пацієнтів у ранні (3-10 доба) та віддалені терміни спостереження (3 міс, 1 рік), їх офтальмологічні та морфо-функціональні показники, фактори ризику розвитку оклюзій.

Четвертий розділ містить дані про інформативність показників ліпідного метаболізму та коагуляційного гемостазу для прогнозування ризику розвитку оклюзій сітківки після кардіохірургічних втручань. Доведено, що параметри ліпідограми не мали достовірної різниці у пацієнтів із оклюзією артерій сітківки на тлі оперативного втручання з приводу клапанної патології серця у порівнянні із показниками відносно здорових осіб аналогічного віку та статі. Аргументовано невисоку діагностичну та прогностичну цінність показників коагулограми, як патогенетичних чинників судинної емболії у пацієнтів кардіохірургічного стаціонару, що обумовлена антикоагулянтною терапією.

У п'ятому розділі наведено роль компонентів плазміноген/плазмінової системи та матриксних металопротеаз у розвитку оклюзій артерій сітківки після кардіохірургічних втручань. Доведено, що висока функціональна активність плазміну та індивідуальна властивість сполучної тканини експресувати ММР-9 у поєднанні із недостатньою активністю інгібітору металопротеаз ТІМР-3 створює умови деградації судинного матрикса, який не утримує тромб для розчинення, а сприяє його відриву і подальшій оклюзії в судині меншого діаметру.

У шостому розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» подано стислий аналіз отриманих результатів. Висновки у кількості восьми є обґрунтованими, повністю впливають із змісту роботи, відповідають поставленим меті та завданням дослідження, зроблені на основі фактичного матеріалу з урахуванням статистичної достовірності отриманих результатів, тому не викликають сумнівів.

Практичні рекомендації чітко викладені і підкреслюють практичну спрямованість роботи та важливість її для оптимізації діагностики та прогнозування оклюзій артерій сітківки після хірургічних втручань на клапанах серця.

8. Особистий внесок здобувача.

Отримані дані є результатом самостійної роботи дисертанта. Автором особисто виконано аналіз наукової літератури. Також ним проведено формування груп спостереження, самостійно проведено їх клініко-лабораторне обстеження, виконано забір і підготовку матеріалу з наступною обробкою та аналізом. Особисто описано і проаналізовано результати дослідження, а також здійснено статистичну обробку отриманих даних. Автором особисто написано всі розділи дисертації. Наукові положення, розробки прикладного характеру, висновки та практичні рекомендації, що виносяться на захист, одержані автором самостійно і висвітлені в опублікованих працях.

9. Зауваження до роботи та до її оформлення.

Всі відповіді на питання та зауваження були отримані та враховані під час рецензування роботи. Зазначені зауваження і питання не носили принципового характеру(друкарські помилки) і не знизили наукової цінності дисертації.

10. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

Під час виконання дисертації аспірант Ковальчук Наталія Ярославівна дотримувалася принципів академічної доброчесності. За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації.

При оцінці наукової роботи виникли наступні запитання:

1. Чому зосередились саме на групі пацієнтів із клапанными вадами серця? Який вагомий фактор ризику виникнення оклюзій у даної групи пацієнтів?

2. Які фактори впливають на прогноз відновлення зору (тривалість, місце оклюзії, характер емболу)?

11. Інформація про реальний чи потенційний конфлікт інтересів

Конфлікту інтересів не маю.

12. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Ковальчук Наталії Ярославівни, подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина, присвячена актуальній проблемі сучасної

офтальмології, є закінченим науковим дослідженням, містить нові положення і нові науково обґрунтовані результати, що, в цілому, розв'язують важливе науково-практичне завдання – оптимізувати діагностику та прогнозування оклюзій артерій сітківки після хірургічних втручань на клапанах серця шляхом вивчення ролі компонентів плазміноген/плазмінової системи та матриксних металопротеаз.

Виходячи з актуальності, об'єму та рівня досліджень, наукової новизни результатів, теоретичної та практичної цінності отриманих даних, об'єктивності та обґрунтованості висновків, беручи до уваги особистий внесок здобувача, дисертаційна робота Ковальчук Наталії Ярославівни «Оптимізація діагностики та прогнозування оклюзій артерій сітківки після хірургічних втручань на клапанах серця» 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» і може бути представлена до офіційного захисту.

**Офіційний опонент спеціалізованої
вченої ради ДФ 26.613.227:
професор кафедри загальної,
дитячої та військової хірургії
з курсом урології і офтальмології
Одеського національного
медичного університету
доктор медичних наук, професор**

Наталія КОНОВАЛОВА