

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора Саковича Василя Микитовича на дисертаційну роботу Сука Святослава Анатолійовича «Діабетичний макулярний набряк при непроліферативній діабетичній ретинопатії і цукровому діабеті 2 типу (сучасні аспекти етіології, патогенезу, клініки, діагностики та прогнозування)», що представлена на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність 14.01.18 – «Офтальмологія») у спеціалізовану вчену раду Д26.613.05 у Національному університеті охорони здоров'я імені П.Л. Шупика МОЗ України

Актуальність теми дисертації.

У ХХІ столітті цукровий діабет (ЦД) набув глобальних масштабів та став однією з головних причин інвалідності у світі, зокрема і сліпоти.

Діабетичний макулярний набряк (ДМН) — одна з найчастіших причин зниження центрального зору у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу. ДМН може розвиватися на будь-якому етапі діабетичної ретинопатії або бути самостійною патологією. Патогенез діабетичного макулярного набряку є багатофакторним, основними факторами з яких є активація запальних механізмів, порушенням ендотеліальної функції та зміна онкотичного тиску в тканинах ока. Унаслідок підвищеної проникності судин рідина накопичується в ділянці макули, що суттєво впливає на гостроту зору.

Незважаючи на наявність сучасних методів діагностики та лікування — медикаментозного, лазерного, хірургічного — проблема рецидивів та резистентності залишається актуальною. Частота повторного виникнення набряку може сягати до 60% у різні терміни після лікування.

Тема дисертаційної роботи є надзвичайно актуальною, оскільки стосується одного з найчастіших ускладнень цукрового діабету 2 типу — діабетичного макулярного набряку при непроліферативній ретинопатії. Ця патологія є однією з провідних причин зниження центрального зору серед осіб працездатного віку, що обумовлює її високу клінічну та соціальну значущість. Актуальність дослідження зумовлена як поширеністю захворювання, так і потребою в удосконаленні підходів до раннього виявлення, методів прогнозування та вдосконалення підходів до лікування ДМН.

Дисертація присвячена вирішенню актуальної проблеми сучасної офтальмології — підвищення ефективності діагностики та прогнозування діабетичного макулярного набряку (ДМН) при непроліферативній діабетичній ретинопатії (НПДР) за цукрового діабету (ЦД) 2 типу шляхом дослідження

особливостей клінічного перебігу, проявів за даними оптичної когерентної томографії (ОКТ) та ангіо-ОКТ, розробки нових діагностичних та прогностичних критеріїв, дослідження нових патогенетичних чинників ДМН, і на підставі отриманих результатів – розробки математичних моделей прогнозування.

Ступінь обґрунтування наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність.

У дисертаційній роботі чітко сформульована мета та визначені основні задачі дослідження. Аналізі матеріалу дисертаційної роботи показав, що дослідження виконані на сучасному науковому рівні, опрацьовано великий обсяг первинних джерел інформації. Достатня для статистичної обробки кількість клінічних обстежень 203 пацієнтів (360 очей) з непроліферативною діабетичною ретинопатією (НПДР) та цукровим діабетом 2 типу з української популяції, кількості імунологічних досліджень (82 пацієнта, 145 очей) дозволяють вважати отримані результати достовірними. Статистичний аналіз отриманих результатів виконаний з використанням широкого спектру методів, дисперсійного і регресійного аналізу, побудови регресійних моделей - ROC-діаграм та застосування методів математичного моделювання, що повністю підтверджує достовірність отриманих результатів.

Наукові положення, висновки, наведені рекомендації, які сформульовані в дисертації, одержані на достатньому фактичному клінічному матеріалі, логічно витікають з одержаних результатів та підтверджені надійними методами сучасної статистичної обробки, та слід вважати об'єктивними та науково обґрунтованими, мають надзвичайно важливе теоретичне і практичне значення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.

Дисертаційна робота Сука С.А. була виконана в рамках науково-дослідних робіт кафедри офтальмології НУОЗ України імені П.Л. Шупика: «Клініко-імунологічне обґрунтування нових методів діагностики та лікування діабетичного макулярного набряку у пацієнтів з непроліферативною і препроліферативною діабетичною ретинопатією і цукровим діабетом 2 типу» (номер державної реєстрації 0115U005363, 2015-2020 роки), «Клінічне та експериментальне обґрунтування діагностики, лікування та профілактики рефракційних, дистрофічних, травматичних і запальних захворювань органа зору» (номер державної реєстрації 0116U002821, термін виконання 2016-2020 роки), «Розробка нових методів діагностики, лікування та профілактики рефракційних, запальних, дистрофічних і травматичних захворювань органу зору та їх клініко-експериментальне обґрунтування» (номер державної реєстрації 0120U105324, 2020-2025 роки).

Наукова новизна одержаних результатів.

Новизна проведених досліджень Сука С.А. захищена патентом України на винахід №123490 Україна, А61В3/00 G01N33/50. «Спосіб оцінки ризику прогресування діабетичного макулярного набряку у хворих на цукровий діабет 2 типу» Кирилюк М.Л., Сук С.А. (UA); заявник і патентовласник Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України (UA). – № u201910714; Заявл. 30.10.2019; Опубл. 25.08.20. Бюл. № 11.

Серед основних аспектів наукової новизни можна зазначити, що у дисертації Сука С.А. доповнені наукові дані щодо особливостей клінічного перебігу ДМН різних стадій за даними ОКТ. При ДМН всіх стадій встановлено статистично значущу залежність некоригованої гостроти зору (НKGЗ) та максимально коригованої гостроти зору (МКГЗ) від середньої товщини центральної області сітківки в квадранті 6*6 ($p<0,01$), мінімальної товщини сітківки в фовеа, середньої товщини сітківки у центрі макули ($p<0,01$), середньої товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару через ($p<0,01$), середньої товщини шару гангліонарних клітин ($p<0,01$), середньої товщини шару нервових волокон ($p<0,01$).

Автором розширено наукові дані щодо клінічного перебігу ДМН різних стадій тяжкості за даними ангіо-ОКТ. Достеменно встановлена залежність НKGЗ і МКГЗ від показників ангіо-ОКТ, а саме від середньої площі поверхні поверхневої та глибокої фовеальної аваскулярної зони та щільності судинного малюнка поверхневого та глибокого сплетіння при ДМН всіх стадій ($p\leq 0,01$) при ЦД 2 типу.

Сук С.А. вперше встановлено, що запропонований коефіцієнт мікроциркуляції у поверхневому капілярному сплетінні мав достеменне підвищення на 40% при ДМН 1, при ДМН 2 в 2 рази, при ДМН 3 в 3 рази у порівнянні з групою контролю та пацієнтами із ДМН 0 ($H=277,47$; $p<0,01$), коефіцієнт мікроциркуляції у глибокому капілярному сплетінні мав достеменне підвищення в 2 рази при ДМН1 та в 3 рази при ДМН 2 і ДМН 3 у порівнянні з групою контролю та пацієнтами із ДМН 0 ($H=320,53$; $p<0,01$). При збільшенні коефіцієнту мікроциркуляції в обох капілярних сплетіннях центральної зони сітківки знижувалися показники НKGЗ та МКГЗ на кожній стадії ДМН ($p\leq 0,05$).

Автором представлено новий напрямок наукових досліджень в клінічній офтальмології та оновлену патогенетичну концепцію розвитку ДМН на основі комплексної оцінки мікрогліальної активації, антиапоптотичної активності та стану ендотеліальної дисфункції, мікроциркуляції та ішемії.

Вперше показано, що у пацієнтів із ЦД 2 типу та ДМН вірогідно

збільшуються шанси виникнення не низької товщини NFL+GCL+IPL та NFL із зростанням рівня кластерину крові на кожен 1 мкг/мл при середньому ступеню вираженості зв'язку ($AUC=0.682$, $p=0.005$).

Сук С.А. вперше продемонстровано нові дані щодо вірогідного ($p=0,004$) збільшення шансів наявності не низького та високого значення $S_{\text{міжкапілярна}}$ із зростанням рівня фракталкіну на кожен 1 нг/мл при високому ступеню вираженості зв'язку ($AUC=0.777$, $p<0.001$; $AUC=0.721$, $p=0,004$ відповідно). При цьому показано, що шанси високого значення area thickness вірогідно ($p=0,03$) зменшуються у 10 разів на кожен 1 нг/мл фракталкіну при середньому ступеню вираженості зв'язку ($AUC=0.677$, $p=0.009$).

Автором вперше встановлено, що вміст s-ICAM в сироватці крові у пацієнтів з ДМН 0 статистично значимо ($p=0,01$) вище, ніж в об'єднаній групі пацієнтів ДМН 1-ДМН 3. Вперше виявлено, що шанси наявності не низького значення товщини NFL вірогідно ($p=0,04$) зменшуються із збільшенням рівня sICAM на кожен 1 нг/мл при середньому ступеню вираженості зв'язку ($AUC=0.650$, $p=0,033$). При цьому виявлено негативну вірогідну кореляцію між концентрацією sICAM-1 та вмістом сироваткового кластерину ($\rho=(-)0.253$, $p=0.0344$). Доведено, що вміст sICAM-1 в крові вірогідно негативно корелює із volume macula ($\rho=(-)0.248$; $p=0.0249$) та товщиною area thickness ($\rho=(-)0.239$; $p=0.0309$).

Важливо підкреслити, що порівняння значень концентрації кластерину, фракталкіну та sICAM-1 в сироватці крові у пацієнтів з ДМН залежно від типу цукрознижувальної терапії показало вірогідно більший вміст кластерину сироватки у хворих, які отримували пероральні цукрознижувальні препарати (ПЦЗП) у порівнянні із групою хворих із інсулінотерапією ($p=0,006$), статистично значуще збільшення концентрації сироваткового фракталкіну ($p=0,02$) та sICAM ($p=0,002$) в групі хворих, що застосовують інсулінотерапію.

Сук С.А. вперше визначено математичні шанси виникнення не низького та високого значення показників стану макули та загального високого ризику погіршення стану макулярної ділянки сітківки залежно від концентрації кластерину, фракталкіну та sICAM-1 в сироватці крові у пацієнтів із ЦД 2 типу.

Основні теоретичні здобутки отримані в результаті дослідження впровадженні в навчальний процес та наукову роботу кафедр офтальмології закладів післядипломної освіти.

Практичне значення одержаних результатів.

Розглядаючи питання практичного значення докторської дисертації слід виділити основні:

Сук С.А. був розроблений та впроваджений в практику метод підрахунку

коефіцієнту мікроциркуляції для визначення стану мікроциркуляторного русла центральної зони сітківки в поверхневому та глибокому капілярних сплетеннях, завдяки якому можна оцінювати прогресування діабетичного макулярного набряку при ЦД 2 типу, який розраховується по формулі: $КМ\ ПКС = S\ ФАЗ / КЩ\ ПКС$; $КМ\ ГКС = S\ ФАЗ / КЩ\ ГКС$, де КМ-коефіцієнт мікроциркуляції, ПКС – поверхнєве капілярне сплетіння, ГКС-глибоке капілярне сплетіння, ФАЗ – площа фовеолярної аваскулярної зони ($мм^2$), КЩ- капілярна щільність ($мм^2$). При отриманні КМ ПКС вище, ніж 0,076 і КМ ГКС вище, ніж 0,025 можна прогнозувати погіршення мікроциркуляції центральної зони сітківки та прогресування діабетичного макулярного набряку.

Для оцінювання ризику розвитку та прогресування ДМН при ЦД 2 типу на підставі результатів дисперсійного та регресійного аналізу встановлено порогові значення вмісту кластерину, фракталіну та sICAM-1 в сироватці крові. Для хворих із ЦД 2 типу визначені шанси виникнення не низького та високого значення інструментальних показників стану макули та загального високого ризику погіршення стану макули залежно від концентрації кластерину, фракталіну та sICAM-1 в крові.

Автором розроблено та впроваджено в клінічну практику математичну оцінку прогнозу виникнення та розвитку ДМН при ЦД 2 типу із урахуванням вмісту фракталіну, кластерину, sICAM сироватки крові та стажу ЦД 2 типу. Максимальна інформативність найбільш оптимальної моделі складає 77,5% ($p=0,002$).

Практичні рекомендації розроблені на підставі проведеного дослідження впроваджені в лікувальну роботу офтальмологічних відділень закладів охорони здоров'я.

Основний зміст дисертації та його оцінка, зауваження щодо оформлення.

Дисертаційна робота Сука Святослава Анатолійовича написана грамотною українською мовою, оформлена згідно державних стандартів та діючих вимог МОН України. Вона складається із анотацій, вступу, огляду літератури, матеріалу і методів дослідження, 7 розділів власних досліджень, розділу обговорення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури та 2 додатків. Перелік використаної літератури оформлений згідно вимог. Варто виділити етапність проведення дослідження і взаємозв'язок усіх розділів дисертаційної роботи – починаючи від обстеження до прогнозування ДМН при НПДР та ЦД 2 типу.

У роботі комплексно розкрито сучасні уявлення про етіологічні чинники та ключові ланки патогенезу макулярного набряку, включаючи порушення перфузії сітківки, підвищену проникність мікросудин, дисфункцію гемато-

ретинального бар'єра, а також роль запальних і ангіогенних механізмів. Значна увага приділена діагностичним критеріям, особливостям клінічного перебігу, а також можливостям прогнозування перебігу захворювання. Представлений матеріал має чітку структуру, базується на сучасних наукових підходах і відзначається високим рівнем теоретичної та практичної цінності.

Використовуючи сучасні дані вітчизняної та зарубіжної літератури автор представив огляд літератури за проблемою сучасного погляду на етіопатогенез, прогнозування, діагностику та профілактику ДМН. При цьому автор наводить дані світової статистики, які свідчать про виключну важливість проблеми, що вивчається. Також дуже детально висвітлені питання ролі гліального, судинного компоненту та запалення в розвитку ДМН. Аналіз літератури добре сприймається, легко читається, методологічно правильно оформлений.

Аналіз літератури переконливо свідчить про необхідність пошуку нових діагностичних критеріїв оцінки ДМН та розробки методів прогнозування, а також пошуку нових напрямків терапевтичних підходів в лікуванні ДМН.

При викладенні автором розділу *«Дизайн. Матеріал та методи дослідження»* необхідно відмітити широкий спектр використаних інструментальних, лабораторних, імунологічних та статистичних методів дослідження. Методики описані достатньо змістовно та інформативно. До розділу немає зауважень.

Третій розділ присвячений результатам клінічних офтальмологічних досліджень у пацієнтів з різними стадіями ДМН у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу при первинному огляді, через 3 місяці, 6 місяців та через 1 рік. Наведені особливості клінічного перебігу, стану сітківки за даними ОКТ, стану мікроциркуляторного русла за даними ОКТ-ангіографії, залежності гостроти зору від показників ОКТ у пацієнтів з діабетичним макулярним набряком кожної з стадій ДМН окремо з ілюстрованими прикладами та резюме після кожного підрозділу.

Четвертий розділ присвячений розробці коефіцієнту мікроциркуляції для визначення стану мікроциркуляторного русла центральної зони сітківки в поверхневому та глибокому капілярних сплетеннях, завдяки якому можна оцінювати прогресування діабетичного макулярного набряку при ЦД 2 типу. Представлені також результати залежності коефіцієнту мікроциркуляції від гостроти зору на кожній із стадій ДМН. Розділ насичений рисунками, діаграмами та таблицями. Розділ заслуговує позитивної оцінки.

Пятий розділ дисертації присвячений дослідженню вмісту кластерину в сироватці крові при різних стадіях ДМН в пацієнтів з ЦД 2 типу. Також у розділі представлені результати аналізу зв'язку показників вмісту кластерину в сироватці крові із кожним показником ОКТ, взаємозв'язком з гостротою зору.

Розділ закінчується резюме, в якому наведено узагальнення результатів дослідження і підкреслюється значення кластерину в розвитку ДМН на ранніх етапах його розвитку. Розділ заслуговує позитивної оцінки.

У шостому розділі наведені результати дослідження вмісту фракталкіну в сироватці крові при різних стадіях ДМН в пацієнтів з ЦД 2 типу. Для аналізу зв'язку показників вмісту фракталкіну в сироватці крові із шансами погіршення стану макули у хворих із ДМН за даними інструментальних методів дослідження очного дна та гостроти зору були використані методи побудови та аналізу однофакторних моделей регресії. Розділ гарно проілюстрований таблицями, рисунками та діаграмами. Автором визначено порогове значення рівня фракталкіну $\leq 1,632$ нг/мл при чутливості тесту 42,9 % і специфічності 88,4 %, при менших за поріг рівнях фракталкіну сироватки крові ймовірність шансів виникнення високого значення середньої товщини сітківки становить 56,2 %, при більших – 81,2 %. Розділ заслуговує позитивної оцінки.

У сьомому розділі наведені результати дослідження вмісту молекули міжклітинної адгезії sICAM-1 в сироватці крові при різних стадіях ДМН в пацієнтів з ЦД 2 типу. Для аналізу зв'язку показників вмісту sICAM-1 в сироватці крові із шансами погіршення стану макули у хворих із ДМН за даними інструментальних методів дослідження очного дна та гостроти зору були використані методи побудови та аналізу однофакторних моделей регресії. Для визначення порогового значення рівня sICAM використано ROC-аналіз. Зауважень до розділу немає, оцінка позитивна.

У восьмому розділі наведені результати розробок математичних моделей прогнозування розвитку ДМН із залученням таких показників як тривалість ЦД, наявність ДР, визначення рівнів кластерину, фракталкіну та sICAM в сироватці крові, що мають надзвичайне практичне значення для закладів охорони здоров'я. Розділ написаний логічно, вірогідність даних не викликає сумнівів, а розділ заслуговує позитивної оцінки.

У дев'ятому розділі «Аналіз та узагальнення отриманих результатів» автор аналізує отримані результати, співставляючи їх з даними світової літератури. Вірогідність результатів не викликає сумнівів.

Дисертантом сформульовано загальні висновки, які відповідають меті та поставленим завданням дослідження і логічно витікають з одержаних результатів.

Список літератури оформлений згідно з чинними вимогами, містить 246 найменувань.

Реферат повністю відповідає змісту та структурі дисертації.

Наявність ознак академічного плагіату та порушень академічної доброчесності.

Дисертаційна робота Сука Святослава Анатолійовича не містить ознак академічного плагіату та відповідає принципам наукової доброчесності. В роботі не було виявлено текстових запозичень, збігів, ідентичності чи схожості викладених даних без відповідних посилань. Текст представлених матеріалів дисертації є оригінальним та перевірений програмою «Strikeplagiarism.com», всі цитати правильно позначені та правильно відображені в списку літератури, всі текстові співпадіння мають відповідні посилання на першоджерело, що міститься в списку використаних джерел.

В дисертації Сука С.А. «Діабетичний макулярний набряк при непроліферативній діабетичній ретинопатії і цукровому діабеті 2 типу (сучасні аспекти етіології, патогенезу, клініки, діагностики та прогнозування)» не були використані матеріали і висновки дисертації Сук С.А. на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.

Повнота викладу наукових положень дисертації в наукових працях.

За темою дисертації Сука С.А. опубліковано 34 роботи, з них 2 монографії, 17 статей: 6 – входять до наукометричної бази SCOPUS, 11 – у фахових наукових виданнях, які відповідають вимогам наказу МОН України №1220 від 23.09.2019 року «Про опублікування результатів дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук» та відповідають вимогам «Переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня доктора філософії»; отриманий 1 патент України на винахід; 12 публікацій у матеріалах науково-практичних конференцій, з'їздів, симпозіумів (включаючи іноземних), 1 стаття – огляд літератури та 1 деклараційний патент.

Зауважень до кількості та якості публікацій наукових праць за темою дисертації немає.

Зауваження і пропозиції.

Серед незначних недоліків можна виділити:

- наявність незначної кількості русизмів;
- велика кількість таблиць, що доцільніше було б предствати діаграмами та малюнками.

Зазначені зауваження не носять принциповий характер, не знижують високий науково-клінічний рівень дисертації, тому дисертаційна робота заслуговує позитивної оцінки.

Для дискусії вважаю за необхідне задати декілька питань:

1) Чи можна було б включити запропонований коефіцієнт мікроциркуляції у формули розрахунку функцій класифікації?

2) Чи існують та які клінічні дані щодо застосування фракталкіну або кластерину в лікуванні діабетичного макулярного набряку чи діабетичної ретинопатії?

Висновок про відповідність дисертації обраній спеціальності, профілю спеціалізованої вченої ради та вимогам МОН України.

На підставі вищевикладеного вважаю, що дисертаційна робота на тему «Діабетичний макулярний набряк при непроліферативній діабетичній ретинопатії і цукровому діабеті 2 типу (сучасні аспекти етіології, патогенезу, клініки, діагностики та прогнозування)» є самостійною завершеною науковою працею і за обсягом виконаних досліджень, рівнем одержаних результатів, які в сукупності вирішують важливу проблему сучасної офтальмології - підвищення ефективності діагностики та прогнозування діабетичного макулярного набряку при непроліферативній діабетичній ретинопатії і цукровому діабеті 2 типу, за науковим і практичним значенням, впровадженням результатів у практику та кількістю публікацій у фахових виданнях відповідає вимогам пунктів 7-9 «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 1197 від 17.11.2021, та вимогам до оформлення дисертації, затвердженим наказом МОН України № 40 від 12.01.2017, а її автор Сук Святослав Анатолійович заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.18 – «Офтальмологія».

Офіційний опонент:

доктор медичних наук, професор,

асистент кафедри офтальмології

Дніпровського державного медичного

університету МОЗ України

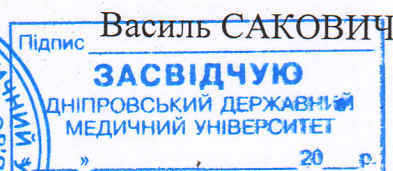
*Відгуки надійшов до спеціалізованої
вченої ради 22.03.05*

3.04.2025

Вчений секретар спецради

К. мед. н., доцент Нілаврик

(Нестале Павлик)



*Вчений секретар,
К. мед. н., доцент
С. ЕГОРОВА*