

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук,
доцента **Карлійчук Марини Аксентіївни**,
професора кафедри дитячої хірургії, отоларингології та офтальмології
Буковинського державного медичного університету МОЗ України,
на дисертаційну роботу **Чугасва Дмитра Ігоровича**
«Ефективність нових методів діагностики і прогнозування діабетичної
ретинопатії у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу»,
яка подана до спеціалізованої вченої ради **PhD8407**
Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України,
що створена відповідно до наказу Національного медичного університету
імені О. О. Богомольця №109-асп від 31.03.2025 р.,
для захисту на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань
22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

Науковий керівник: член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри офтальмології та оптометрії післядипломної освіти Інституту післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О.Богомольця Риков Сергій Олександрович.

Актуальність обраної теми

Цукровий діабет 2 типу (ЦД2) є однією з найсерйозніших глобальних проблем охорони здоров'я, з огляду на його стрімке поширення та високий ризик розвитку тяжких ускладнень. За даними Міжнародної діабетичної федерації, до 2045 року очікується зростання кількості хворих на діабет до 783 мільйонів осіб, при цьому близько 90% з них матимуть саме ЦД2. Одним з найбільш поширених і тяжких нейроваскулярних ускладнень ЦД2 є діабетична ретинопатія (ДР), яка вражає майже третину пацієнтів і є провідною причиною втрати зору серед дорослого працездатного населення. Станом на 2020 рік близько 103 мільйонів людей у світі мали прояви ДР, а до 2045 року цей показник може зрости майже вдвічі.

Незважаючи на наявність сучасних методів лікування, зокрема терапії, спрямованої на фактор росту ендотелію судин (vascular endothelial growth factor (VEGF)), частина пацієнтів залишається резистентною до лікування, що свідчить про складність патогенезу ДР та необхідність пошуку нових діагностичних і прогностичних маркерів. Однією з основних патогенетичних ланок розвитку захворювання є гіпоксія, яка призводить до активації VEGF, патологічного ангиогенезу та підвищеної проникності капілярів із підвищенням внутрішньосудинного тиску і формуванням набряку. Окрім цього, дуже важливу роль відіграють інші судинні прозапальні фактори. Серед таких перспективних маркерів особливу увагу привертають молекули міжклітинної адгезії – селектини (L-, E- та P-селектин), які беруть участь у розвитку запальних і тромботичних процесів, що супроводжують ушкодження судин сітківки.

Встановлення зв'язку між рівнем селектинів у крові та стадіями

ДР відкриває нові можливості для раннього виявлення ускладнень, оцінки ризику їх прогресування та індивідуалізації терапевтичних стратегій. Актуальність дослідження посилюється також високим рівнем недіагностованого ЦД2 у популяції, що підкреслює важливість ефективного скринінгу і профілактики уражень органа зору. Таким чином, вивчення патогенетичної ролі селектинів у розвитку діабетичної ретинопатії є важливим напрямом сучасної офтальмології, який має як наукове, так і практичне значення.

Попередні дослідження і літературні дані є суперечливими та відсутніми з низки питань. Впровадження нових методів ефективного скринінгу захворювання та його ускладнень відкриває нові можливості для проведення досліджень. Вирішення даних питань і стало завданням дисертаційного дослідження аспіранта Чугаєва Дмитра Ігоровича.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана на кафедрі офтальмології та оптометрії післядипломної освіти ІПО Національного медичного університету імені О.О.Богомольця та на кафедрі офтальмології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України і є фрагментом комплексних науково-дослідних робіт кафедри офтальмології: «Клінічне та експериментальне обґрунтування діагностики, лікування та профілактики рефракційних, дистрофічних, травматичних і запальних захворювань органа зору» (№ держ. 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» (№ держ. реєстрації 0120U105324, термін виконання 2020-2025 рр.); «Теоретичні та практичні аспекти удосконалення клінічних та експериментальних методів діагностики, лікування та профілактики захворювань та травм органу зору і їх ускладнень» (№ держ. реєстрації 0123U104207, термін виконання 2023-2026 рр.) в яких автор був співвиконавцем і виконував фрагменти дослідження.

Наукова новизна результатів проведених досліджень та їх наукова обґрунтованість

Наукова новизна отриманих аспірантом результатів роботи є суттєвою.

Уточнено наукові дані щодо клінічного перебігу ДР при ЦД2. За віком наймолодшими були пацієнти з проліферативною діабетичною ретинопатією (ПДР); тривалість діабету найдовшою (12 років) була саме в цій групі пацієнтів. Частота діабетичного макулярного набряку (ДМН) серед пацієнтів із ДР складала 62,1%. Достеменною різниці частоти ДМН у групах пацієнтів виявлено не було.

Розширено наукові дані щодо виникнення ДМН при ДР та ЦД2. Встановлено зниження ризику виникнення ДМН зі зростанням максимальної гостроти зору з корекцією (МГЗК) та збільшення ризику при зростанні центральної товщини сітківки (ЦТС). Було обрано 3 значущих фактори

ризик ДМН: тривалість діабету, МГЗК і ЦТС.

Уточнено наукові дані щодо вмісту L-селектину у крові пацієнтів з ДР та ЦД2, який був достеменно збільшеним при всіх стадіях ДР у порівнянні з контролем. Вміст L-селектину корелював із показниками вуглеводного обміну (вмістом глюкози та глікованого гемоглобіну) та показниками наявності ДМН. Наявність патогенетичного зв'язку збільшення вмісту L-селектину з розвитком ДМН було підтверджено у регресійному аналізі: виявлено зростання ризику виникнення ДМН зі зростанням вмісту L-селектину.

Уточнено наукові дані щодо вмісту E-селектину у крові пацієнтів із ДР та ЦД2, який був достеменно збільшеним при всіх стадіях ДР з максимумом при ПДР, що прямо корелювало з показниками, які відображали глікемічний контроль, набряк сітківки та погіршення гостроти зору. Наявність патогенетичного зв'язку збільшення вмісту E-селектину з розвитком ДМН та можливість його використання у якості біомаркера ДМН, було підтверджено у регресійному аналізі: виявлено зростання ризику виникнення ДМН зі зростанням вмісту E-селектину.

Доповнено наукові дані щодо вмісту P-селектину у крові пацієнтів із ДР та ЦД2, який був достеменно збільшеним у порівнянні з контролем, що при стратифікації за стадіями зберігалось тільки для ПДР. Збільшення вмісту P-селектину прямо корелювало з рівнем глікованого гемоглобіну та ЦТС. Зв'язок збільшення вмісту P-селектину з розвитком ДМН було підтверджено для ПДР: виявлено зростання ризику ДМН із зростанням вмісту P-селектину.

Вперше встановлена пряма залежність вмісту у крові селектинів і прогресування ДР за стадіями. Побудовано регресійну модель прогнозу прогресії ДР, у якій тривалість діабету та вміст у крові селектинів мали позитивний вплив. Модель адекватна та свідчила про дуже сильний зв'язок обраних факторів зі стадією ДР.

Встановлено пряму залежність вмісту у крові селектинів і ризику ДМН. Побудовано регресійну модель прогнозу ДМН, у якій ризик підвищувався із збільшенням ЦТС та вмісту у крові E-селектину. Площа під кривою операційних характеристик моделі $AUC=0,97$, що свідчило про дуже сильний зв'язок ДМН з обраними факторами.

Дисертаційна робота ґрунтується на достатній кількості клінічних спостережень.

Сформульовані дисертантом наукові положення, висновки та практичні рекомендації є обґрунтованими. Дисертаційне дослідження було схвалено Комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О. О. Богомольця.

Оцінка рівня виконання поставленого наукового завдання та рівня оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

Автором чітко визначено мету та сформовано завдання дослідження.

Для виконання сформованих завдань дисертаційного дослідження аспірантом були застосовані сучасні методи діагностики.

Клінічну частину ведення пацієнтів, їх відбір до групи дослідження, опис клінічної картини, визначення критеріїв включення та виключення було зроблено власно здобувачем. Дисертант самостійно провів збір, аналіз, обробку та шифрування клінічного матеріалу. Всі клінічні спостереження та обстеження 124 пацієнтів із діабетичною ретинопатією та 29 пацієнтів із ЦД та без його ускладнень при виконанні дисертаційного дослідження автор проводив самостійно.

Дослідником самостійно написані всі розділи роботи, зроблений огляд літератури. Всі представлені результати дослідження відповідали високому рівню достовірності. Достовірність отриманих наукових даних та сформованих положень у дисертаційній роботі не викликає сумніву.

За результатами дисертаційного дослідження було сформовано 8 висновків, які в повній мірі розкривають завдання дослідження. Сформульовані автором висновки та практичні рекомендації логічно випливають зі змісту роботи та є обґрунтованими. Усі наукові положення, висновки та практичні рекомендації, що базуються на результатах проведеного аспірантом дослідження, є обґрунтованими та достовірними.

Практичне значення отриманих результатів

В результаті дослідження було підтверджено значення та рекомендовано враховувати для визначення ризику ДМН у пацієнтів з ЦД2 та ДР тривалості діабету, МГЗК і ЦТС. Рекомендовано до впровадження визначення рівнів у сироватці крові Е-селектину (значення вище 37,8 нг/мл прогнозували ДМН з чутливістю 89,8% і специфічністю 80,0%) і Р-селектину (значення вище 128,7 нг/мл прогнозували ДМН при ПДР з чутливістю 77,8% і специфічністю 69,2%). Визначено регресійну модель прогнозу ДМН, у якій визначають ЦТС та вміст у крові Е-селектину. Чутливість моделі становила 93,2%, специфічність – 92,3%.

Отримані в дисертаційній роботі результати були впроваджені аспірантом в лікувальну практику ТОВ «Медичний центр «Очі клінік» (м. Київ), медичного центру ТОВ «Офтальмологічна клініка «Візекс» (м. Львів), медичному центрі ТОВ ОКТАР «Центр оптичної реабілітації ОКТАР» (м.Полтава), Національній дитячій спеціалізованій лікарні МОЗ України «ОХМАТДИТ» (м.Київ). Впровадження результатів дисертаційного дослідження в практику роботи закладів охорони здоров'я і в програми викладання в медичних університетах підтверджено «Актами впровадження».

Результати оцінки наукового рівня дисертації та публікацій

Оцінка структури, змісту та форми дисертації. Структура дисертаційної роботи відповідає актуальним вимогам. Текст дисертації складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, трьох розділів із викладенням результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів роботи, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Використані джерела

включають 270 найменувань, більшість з яких не старше 5 років та підкреслюють актуальність обраної аспірантом тематики дослідження. Дисертаційна робота проілюстрована 24 малюнками та 23 таблицями. Назва роботи відповідає її змісту.

Анотація є коротким викладом основного змісту дисертаційної роботи, де в стислій формі представлено основні результати дослідження з зазначенням наукової новизни та практичного значення.

Розділ 1 складається з чітко структурованих та пов'язаних між собою підрозділів, які розкривають сучасні дані стосовно сучасного погляду на патогенетичні механізми розвитку і прогресування різних стадій діабетичної ретинопатії. Дисертантом проаналізовані останні закордонні літературні дані відносно ролі селектинів у розвитку діабетичної ретинопатії. Проаналізовано джерела, що стосуються ролі факторів, які можуть впливати на прогресування захворювання. До того ж, дисертантом ретельно висвітлені та узагальнені дані стосовно взаємозв'язку селектинів із розвитком діабетичної ретинопатії та діабетичного макулярного набряку у пацієнтів із ЦД2. Дисертантом чітко окреслені проблемні, суперечливі, не чітко висвітлені та відсутні в літературних джерелах дані і логічно обґрунтовано доцільність та актуальність проведення дисертаційного дослідження. Зауважень по розділу немає.

Розділ 2 складається з 5 підрозділів та присвячений матеріалам та методам дослідження. Розділ написаний із дотриманням всіх норм. Дисертантом докладно описані та проілюстровані програма та дизайн дисертаційного дослідження з описом груп та їх характеристикою. Аспірантом чітко окреслені критерії включення та не включення в дослідження.

Аспірантом описані всі методи діагностики та місце їх проведення, використовувались сучасні методи, які дозволили досягнути мети дослідження та виконувались у відповідності до принципів належної клінічної практики. Зазначено, що дослідження було схвалено біоетичної комісією, у пацієнтів перед дослідженням отримувалась поінформована згода, дотримувались умови конфіденційності пацієнтів. Детально окреслені статистичні методи дослідження, які були правильно обрані для вирішення поставлених завдань. Зауважень по розділу немає.

Розділ 3 присвячений особливостям розвитку і прогресування діабетичної ретинопатії та діабетичного макулярного набряку у пацієнтів із ЦД2. Встановлено клініко-офтальмологічні зв'язки з ризиком виникнення макулярного набряку та визначено 3 значущих фактори впливу. Визначено коефіцієнти трифакторної моделі з її побудовою на виокремлених ознаках, що підтвердила достеменний зв'язок виникнення ДМН від зазначених клініко-офтальмологічних показників. Виявлено, що ризик виникнення ДМН пов'язаний зі зростанням ЦТС, тривалості діабету, але зниження ризику при зростанні МГЗК. Зауважень по розділу немає.

Розділ 4 присвячений вивченню ролі L-, P-, E- селектину у сироватці крові пацієнтів із ДР на різних стадіях та при наявності ДМН у пацієнтів із

ЦД2. Встановлено, що вміст L-, P-, E- селективнів у сироватці крові пацієнтів збільшений при всіх стадіях ДР у порівнянні з контрольною групою. Визначено збільшення L-селектину у всіх групах пацієнтів і корелює з тяжкістю порушення вуглеводного обміну, ЦТС та зниженням гостроти зору. При цьому вміст E-селектину був збільшеним при всіх стадіях ДР (в 1,2-1,3 рази) з максимумом при ПДР, що вказує на високий ризик виникнення ДМН, що було підтверджено у регресійному аналізі. Вміст у крові P-селектину при ДР та ЦД2 був достеменно збільшеним у порівнянні з контролем (в 1,3 рази), що зберігається тільки для ПДР і корелює з рівнем глікованого гемоглобіну та ЦТС. Зв'язок збільшення вмісту P-селектину з розвитком ДМН було підтверджено у регресійному аналізі: виявлено зростання ризику виникнення ДМН із зростанням вмісту P-селектину. Зауважень по розділу немає.

Розділ 5 присвячений аналізу залежності вмісту у крові селективнів і прогресування стадії ДР при ЦД2. Встановлено, що за наявності ДМН вміст L-селектину був статистично вищим при легкій непроліферативній діабетичній ретинопатії (НПДР), вміст P-селектину – при ПДР, тоді як вміст E-селектину – при всіх стадіях ДР. Визначений індекс Y можна вважати кількісним відображенням ступеня тяжкості ДР: при значенні $Y < 1,5$ прогнозувалася легка НПДР (точність прогнозування 86,2%), при значенні $1,5 \leq Y < 2,35$ – помірна або тяжка НПДР (точність прогнозування 88,6%), при значенні $Y \geq 2,35$ – ПДР (точність прогнозування 100%). Побудовано регресійну модель прогнозу ДМН, в якій ризик підвищувався зі збільшенням ЦТС та вмісту у крові E-селектину, що демонструвало дуже сильний зв'язок ДМН із основними визначеними факторами. Зауважень по розділу немає.

Розділ аналізу та узагальнення результатів роботи підсумовує основні результати дослідження та аналізує їх у порівнянні з даними світової та вітчизняної літератури.

Сформульовані дисертантом **висновки та практичні рекомендації** є обґрунтованими та логічно впливають із отриманих результатів дослідження.

В цілому робота виконана на високому методологічному рівні.

Під час вивчення роботи виникли наступні питання:

1. Які закордонні роботи щодо визначення ролі селективнів у розвитку діабетичної ретинопатії у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу Вам відомі, і чим вони відрізняються від Вашого дослідження?
2. Які патогенетичні механізми розвитку та прогресування діабетичної ретинопатії у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу з'ясовано завдяки проведенню Ваших досліджень?

Зауваження.

У роботі зустрічаються поодинокі орфографічні, пунктуаційні та стилістичні помилки.

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

Повнота викладу наукових положень, висновків та рекомендацій в наукових публікаціях, зарахованих за темою дисертації. Результати дисертаційного дослідження Чугаєва Дмитра Ігоровича «Ефективність нових методів діагностики і прогнозування діабетичної ретинопатії у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу» повністю висвітлені в опублікованих дисертантом наукових роботах. Загалом за темою дисертації опубліковано 10 наукових праць, 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, дозволених для публікації результатів дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня доктора філософії», з них 2 статті – одноосібно, 1 – у виданні, віднесеного до бази даних Scopus; 5 робіт – тези у матеріалах науково-практичних конференцій, з'їздів, симпозіумів, з яких 3 опубліковано в іноземних виданнях, включаючи 1 іноземну, де засвідчена апробація матеріалів дисертації.

Основні наукові результати були презентовані та апробовані дисертантом на наступних наукових конференціях: 42-му конгресі Європейського товариства катарактальних і рефракційних хірургів (ESCRS) (м. Барселона, Іспанія, 2024 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Рефракційний пленер 2023» (Київ, 2023); XI науково-практичній конференції дитячих офтальмологів та оптометристів України з міжнародною участю «Своє дитинство треба бачити 2023» (Київ, 2023); 2-й міжнародній науково-практичній конференції «Progressive Science and Achievements» (м. Доха, Катар, 2023 р.); VIII-й міжнародній науковій конференції «Theoretical and practical methods of science development» (м. Мілан, Італія, 2023 р.).

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності. При детальному розгляді дисертаційної роботи Чугаєва Дмитра Ігоровича «Ефективність нових методів діагностики і прогнозування діабетичної ретинопатії у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу» порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації) не було виявлено.

Відповідність дисертації спеціальності та профілю спецради

Дисертаційна робота Чугаєва Дмитра Ігоровича «Ефективність нових методів діагностики і прогнозування діабетичної ретинопатії у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу» повністю відповідає паспорту наукової спеціальності 14.01.18 «Офтальмологія» та профілю спеціалізованої вченої ради.

Висновок

Дисертаційна робота аспіранта Чугаєва Дмитра Ігоровича «Ефективність нових методів діагностики і прогнозування діабетичної ретинопатії у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу», подана на здобуття ступеня доктора філософії, є завершеною науковою працею, що виконана дисертантом особисто, має значну наукову новизну, теоретичне та практичне значення.

Аспіранту вдалось досягнути мети дослідження, виконати всі завдання дослідження та зробити відповідні висновки.

Загальна оцінка дисертації – позитивна.

У своїй роботі аспірантом Чугаєвим Дмитром Ігоровичем запропоновано новий підхід до вирішення актуального наукового завдання сучасної офтальмології – оптимізації діагностики і прогнозування діабетичної ретинопатії та діабетичного макулярного набряку при цукровому діабеті 2 типу на підставі вивчення молекул міжклітинної адгезії, а саме L-, P-, E-селектинів при різних стадіях захворювання.

Основні наукові результати дисертаційного дослідження висвітлені в достатній кількості наукових публікацій, які повністю розкривають зміст дисертації.

Дисертаційна робота Чугаєва Дмитра Ігоровича «Ефективність нових методів діагностики і прогнозування діабетичної ретинопатії у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу» за актуальністю обраної теми, методичним рівнем виконання, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням отриманих результатів для медицини повністю відповідає вимогам п. 6 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44, актуальним вимогам до оформлення дисертацій, затвердженим наказом № 40 Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 р. (редакція від 12.07.2019 р.).

Аспірант Чугаєв Дмитро Ігорович має необхідний рівень наукової кваліфікації і заслуговує присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:
професор кафедри дитячої хірургії,
отоларингології та офтальмології
Буковинського державного
медичного університету МОЗ України,
доктор медичних наук, доцент

М. А. Карлійчук