

**ВІДГУК**  
офіційного опонента доктора медичних наук,  
доцента Карлійчук Марина Аксентіївни  
на дисертаційну роботу Венедіктової Ольги Анатоліївни  
**«Оптимізація діагностики та прогнозування оклюзій вен сітківки після**  
**кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу»,**  
представлена в разову спеціалізовану вчену раду ДФ 26.613.022  
при Національному університеті охорони здоров'я України  
імені П. Л. Шупика МОЗ України,  
що утворена наказом МОН України №237 від 19.02.2021 р.,  
на здобуття наукового ступеня доктора філософії  
з галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина  
(наукова спеціальність «Офтальмологія»)

**1. Актуальність обраної теми дисертації**

У світі близько 16,4 мільйонів людей страждає на оклюзію вен сітківки. Серцево-судинні захворювання, у тому числі артеріальна гіпертензія, діабет, куріння, метаболічні порушення та ін. є факторами ризику розвитку оклюзій вен сітківки. Ішемічна хвороба серця (ІХС) та інсульт головного мозку займають 90% всіх захворювань серцево-судинної системи в Європі. Останнім часом відзначається зростання серцево-судинних захворювань, що призводить до збільшення кількості хворих з порушеннями кровообігу у сітківці, у тому числі з тромбозами ретинальних вен. На сьогоднішній день лікування хворих з ішемічною хворобою серця, вродженими та набутими вадами серця, складними порушеннями ритму серця неможливе без хірургічних втручань, які в більшості випадків потребують використання штучного кровообігу (ШК). Зі збільшенням за останнє десятиріччя операцій на коронарних судинах та клапанах серця з використанням ШК імовірність ускладнень з боку органа зору та мозку також підвищується. Це пов'язано з пролонгованою гіпотензією під час операції ШК, тривалою гіпотермією, гіповолемією, гемодилюцією, перерозподілом кровообігу, вторинним вазоспазмом, анемією та ін. У літературі зустрічаються поодинокі повідомлення щодо уражень органу зору у пацієнтів після

кардіохірургічних операцій з використанням штучного кровообігу, такі як: оптична ішемічна оптиконейропатія, тромбоемболії судин сітківки, атрофія зорового нерву, проліферативна вітреоретинопатія і відшарування сітківки, зниження зору.

В Україні не проводилися дослідження щодо вивчення судинних змін сітківки та хоріоідеї, частоти виникнення оклюзій судин сітківки, особливостей клініки, факторів ризику, вивчення ролі маркерів запалення та ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями після кардіохірургічних втручань із застосуванням штучного кровообігу, що визначає актуальність науково-практичного завдання сучасної офтальмології. Вирішенню поставлених завдань присвячена дисертаційна робота Венедиктової Ольги Анатоліївни.

## **2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Дисертаційна робота виконана на кафедрі офтальмології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика як фрагмент планових науково-дослідних робіт: «Діагностика та лікування порушень оптичної системи, судинних та дистрофічних змін органа зору» (№ держреєстрації 0115U002167), термін виконання - 2015-2016 роки та «Клінічне та експериментальне обґрунтування діагностики, лікування та профілактики рефракційних, дистрофічних, травматичних і запальних захворювань органа зору» (№ держреєстрації 0116U002821), термін виконання - 2016-2020 роки. Автор була співвиконавцем і виконувала фрагменти дослідження.

## **3. Новизна дослідження та одержаних результатів**

Вперше в Україні доповнені наукові дані про частоту розвитку оклюзій вен сітківки після кардіохірургічних втручань з застосуванням ШК в ранні та пізні терміни спостереження. Частота ОВС після кардіохірургічних втручань з ШК на 2 добу склала 0,99%, на 7 добу – 3,95%, через 3 місяці – 10,2%, через 6 місяців – 1,4%.

Доповнені наукові дані про особливості розвитку та клінічного перебігу оклюзій вен сітківки після кардіохірургічних втручань із застосуванням штучного кровообігу в ранні та пізні терміни спостереження. Встановлено, що на 7 добу спостерігалося переважне ураження гілок ЦВС 1 порядку у 2,22% випадків, через 3 місяці розвивалися оклюзії гілок ЦВС першого та другого порядків у 5,4% та 3,5% відповідно, з оклюзією переважно верхньотемпоральної гілки ЦВС у 7,3% випадків ( $p<0,05$ ). Серед всіх ускладнень через 3 місяці найчастіше розвивався макулярний набряк, його частота склала 73% ( $p<0,05$ ).

Уточнено дані про частоту типів оклюзій: неішемічний тип був встановлений у 70,0% випадків, ішемічний – у 30,0%. Дискримінантний аналіз показав, що тип оклюзії визначали вік, нижча гострота зору і порядок оклюзії гілок ЦВС, а також збільшення макулярного об’єму сітківки. Регресійна модель прогнозу типу оклюзії за гостротою зору, порядком оклюзії гілок ЦВС та віком мала точність прогнозу 82,5%.

Вперше встановлено, що проведення кардіохірургічних операцій з використанням ШК сприяло збільшенню вмісту у крові IL-6 і VE-C (в 1,1-1,2 раза;  $p<0,05$ ) у порівнянні з рівнем до операції. За наявності ОВС вміст маркерів був суттєво збільшений (в 1,7-2,6 раза;  $p<0,001$ ); на виникнення ОВС на всіх термінах спостереження мав вплив IL-6, IL-8 – з 2 до 60 доби, а VE-C – з 30 доби, що відображає первинний пошкоджуючий вплив запалення і приєднання на пізніх термінах ендотеліальної дисфункції. Точність прогнозу наявності або відсутності ОВС на відповідному терміні за розрахованими регресійними моделями складає не менш 78% ( $p<0,001$ ), що доводе вплив маркерів на розвиток ОВС.

#### 4. Теоретичне значення результатів дослідження

Дисертаційна робота містить поглиблені та деталізовані дані щодо факторів ризику, частоти виникнення оклюзій вен сітківки після

кардіохірургічних втручань із застосуванням штучного кровообігу та дослідження ролі маркерів запалення та ендотеліальної дисфункції у даних пацієнтів, що дозволяє прогнозувати ризик розвитку ОВС при кардіохірургічних втручаннях з використанням ШК. Підвищення рівнів IL-6 в 1,6 – 3,5 рази, IL-8 в 1,4 – 1,8 раза та VE-C у 2,0 – 2,2 раза сприяє розвитку оклюзій вен сітківки в 16,54% випадків при терміні спостереження 6 місяців ( $p<0,01$ ).

## **5. Практичне значення результатів дослідження**

Виконання кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу у хворих з серцево-судинними захворюваннями є фактором ризику розвитку оклюзій вен сітківки у найближчі та віддалені терміни спостереження.

Рекомендується для впровадження в практику метод дослідження в крові маркерів запалення (IL-6, IL-8) та ендотеліальної дисфункції (VE-C) після виконання кардіохірургічних втручань із використанням ШК, що дозволить прогнозувати ризик розвитку оклюзій вен сітківки в ранні та пізні терміни після оперативного лікування, а також достовірно підвищити ефективність лікування пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями.

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

Положення, висновки, рекомендації, що містяться у дисертації, науково обґрунтовані, вірогідні, логічно випливають із результатів досліджень. Робота виконана на сучасному науково-методичному рівні із застосуванням принципів доказової медицини, сучасних методик та відповідає існуючим вимогам щодо проведення клінічних досліджень. Наукові положення, висновки, рекомендації, які викладені у роботі, одержані на достатньому фактичному матеріалі. Протягом виконання дослідження було обстежено 394 пацієнта (638 очей). Імуноферментні дослідження з виявленням рівня маркерів запалення (IL-6, IL-8) та ендотеліальної дисфункції (VE-C) у сироватці крові проведені у 174

пацієнтів, в тому числі 126 пацієнтів основної групи, 43 пацієнтів групи порівняння та 5 пацієнтів групи контролю, що достатньо для статистичної обробки і дозволяє вважати отримані результати вірогідними. Застосовані в роботі методи статистичного аналізу адекватні, проведені на сучасному рівні, за допомогою стандартних програм статистичного аналізу, коректні. Вірогідність отриманих наукових результатів підтверджена на практиці в основних і групах порівняння. Рисунки та таблиці, які наведені в роботі, переконливі. Висновки і практичні рекомендації конкретні, науково обґрунтовані, повністю підтверджуються результатами досліджень.

## **7. Оцінка змісту, оформлення й обсягу дисертації, зауваження щодо оформлення**

Дисертаційна робота викладена на 165 сторінках комп'ютерного тексту та складається з анотації, вступу, п'яти розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури і двох додатків. Матеріали дисертації ілюстровано 18 таблицями і 24 рисунками, з яких одна таблиця займає окрему сторінку. Список використаних джерел літератури містить 211 найменування і розміщений на 22 сторінках, додатки - на 11 сторінках.

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

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

У розділі 1 представлені та проаналізовані дані сучасної вітчизняної та закордонної літератури про епідеміологію, етіологію, патогенез та фактори ризику оклюзії ретинальних вен; сучасні уявлення про серцево-судинні захворювання та методи їх лікування; ускладнення кардіохірургічних операцій з

використанням штучного кровообігу та можливі офтальмологічні ускладнення. Зауважень немає.

У розділі 2 викладено дизайн дослідження, матеріал і методи загальноклінічних, офтальмологічних, імунологічних та статистичних досліджень. Загалом використані методики цілком адекватні для вирішення поставленої мети та конкретних завдань роботи. Зауважень до розділу немає.

У розділі 3 представлена клінічна характеристика пацієнтів, залучених у дослідження. Наводяться результати дослідження характера, частоти і особливостей розвитку та клінічного перебігу оклюзій вен сітківки після кардіохірургічних втручань з ШК в ранні та пізні терміни спостереження у 220 пацієнтів (405 очей). Також вивчені особливості розвитку та клінічного перебігу оклюзій вен сітківки після кардіохірургічних втручань із застосуванням ШК у 174 хворих (233 ока) з оклюзіями та без оклюзій вен сітківки до та після кардіохірургічних втручань зі штучним кровообігом в ранні та пізні терміни спостереження, поділених на основну, контрольну групу та групу порівняння. Проаналізовані дані показників оптичної когерентної томографії (ОКТ) та ангіОКТ у всіх групах. Розроблена регресійна модель прогнозу типу оклюзії за гостротою зору, порядком оклюзії гілок ЦВС та віком, що мала точність прогнозу 82,5%. Зауважень до розділу немає.

Розділ 4 присвячений дослідженню вмісту маркерів запалення (IL-6, IL-8) та ендотеліальної дисфункції у сироватці крові та їх вплив на формування оклюзій вен сітківки. Дослідження проводилося у 174 хворих (233 ока) з оклюзіями ЦВС або її гілок, без оклюзій судин сітківки до та після кардіохірургічних втручань із застосуванням ШК в ранні та пізні терміни спостереження. Проведення математичного аналізу дозволило розподілити маркери за їх значущістю за термінами виникнення оклюзії, а саме IL-6 мав значення на всіх термінах, IL-8 – з 2 до 60 доби, а VE-C – з 30 доби. На термінах 30 і 60 діб всі маркери мали значення, що відображає первинний

пошкоджуючий вплив запалення і приєднання на цих термінах ендотеліальної дисфункції. Для практичного використання запропонована модель ризику розвитку оклюзій вен сітківки після кардіохірургічних втручань із використанням штучного кровообігу на підставі отриманих даних клінічних та імунологічних досліджень. Зауважень до розділу немає.

Розділ 5 присвячено аналізу та узагальненню результатів дослідження. Детально систематизовано отримані результати, проведено їх порівняння з результатами відомих сучасних досліджень з теми дисертації, зроблені конкретизуючі висновки та практичні рекомендації. Зауважень до розділу немає.

Висновки, які наведені в дисертації, повністю відображають зміст роботи, зроблені на основі фактичного матеріалу дисертації та статистичної вірогідності отриманих результатів, відповідають завданням дослідження та свідчать про досягнення поставленої мети.

Всі публікації за матеріалами роботи відповідають вимогам МОН України. В цілому робота виконана та написана на високому методологічному рівні та немає принципових зауважень ані до суті, ані до оформлення. Після ознайомлення з роботою виникли декілька запитань:

1. Які патогенетичні чинники зумовлюють розвиток ускладнень з боку органа зору у пацієнтів після кардіохірургічних втручань із використанням штучного кровообігу? Що первинно, а що вторинно?
2. Чи завжди в якості ускладнень після кардіохірургічних втручань із використанням штучного кровообігу розвивалися тромбози вен сітківки? Чи, можливо, завершувалося розвитком васкулітів? Які методи діагностики в таких випадках допомагали Вам при диференційній діагностиці цих станів?
3. Які об'єктивні маркери спеціалізованих офтальмологічних методів дослідження допоможуть прогнозувати розвиток оклюзії в осіб після перенесених кардіохірургічних втручань та можуть бути застосовані

пересічними офтальмологами в їх практичній діяльності при зверненні до них цієї категорії пацієнтів? Чи існують закордонні стандарти ведення таких пацієнтів?

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

Основні результати дисертаційної роботи Венедіктової О.А. достатньо повно викладені у 19 наукових публікаціях, з яких 5 статей (в тому числі 4 статті в журналах відповідно до «Переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня доктора філософії» та 1 стаття у періодичному науковому виданні держави, яка входить до Європейського Союзу) та 14 робіт - тези у матеріалах науково-практичних конференцій.

#### **9. Особистий внесок здобувача в одержанні наукових результатів, що виносяться на захист**

Автором самостійно проведений інформаційний і патентний пошук, аналіз наукової літератури з досліджуваної проблеми.

Сумісно з науковим керівником, доктором медичних наук, професором Риковим Сергієм Олександровичем були сформульовані мета і завдання дисертаційної роботи та її методологія.

Автор самостійно провела обстеження та клінічні спостереження за 394 хворими (638 очей) з оклюзіями вен сітківки та без оклюзій після кардіохірургічних втручань із застосуванням штучного кровообігу. Також здобувачем самостійно було створено базу даних.

Імуноферментні дослідження проведені згідно договору в Науково-дослідному інституті експериментальної та клінічної медицини Національного медичного університету імені О. О. Богомольця МОЗ України (директор – д.мед.н., проф. Л.В.Натрус).

Статистична обробка результатів клінічних та імуноферментних досліджень проведена здобувачем самостійно. Математична модель прогнозування ризику оклюзій вен сітківки створена дисертуєм.

Аналіз та узагальнення результатів клінічних та імунологічних досліджень, формулювання основних наукових положень і висновків дисертації були виконані спільно з науковим керівником доктором медичних наук, професором С.О. Риковим.

У наукових працях, опублікованих за матеріалами дисертації в співавторстві здобувачу належить провідна роль у формулюванні мети, аналізі отриманих результатів, статистичної обробки.

#### **10. Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної добросовісності (академічного plagiatу, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації)**

Розглянувши та проаналізувавши матеріали дисертації здобувача наукового ступеня доктора філософії Венедіктової Ольги Анатоліївни на тему: «Оптимізація діагностики та прогнозування оклюзій вен сітківки після кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу», не було ознак академічного plagiatу, 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 добросовісності.

Текст представлених матеріалів дисертації Венедіктової Ольги Анатоліївни є оригінальним: всі цитати коректно позначені та правильно відображені в списку літератури, всі текстові співпадіння мають відповідні посилання на перводжерело, що містяться в списку використаних джерел; робота не містить ніяких маніпуляцій з алфавітом, зміни букв, прихованого тексту тощо; виявлені у роботі запозичення є сумлінними і не мають ознаки plagiatу.

## **11. Рекомендації щодо використання результатів дослідження в практиці**

Практичні положення дисертації були впроваджені в роботу Київської міської клінічної офтальмологічної лікарні «Центр мікрохірургії ока» та ДУ «Інститут серця МОЗ України».

Основні наукові положення роботи включені в програму лекцій і практичних занять кафедри офтальмології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України; кафедри очних хвороб Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова МОЗ України; кафедри хірургії та трансплантології НМАПО імені П. Л. Шупика МОЗ України; кафедри офтальмології Дніпропетровської державної медичної академії МОЗ України; кафедри офтальмології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України.

## **12. Відповідність дисертації спеціальності та профілю спецради**

Дисертація Венедіктової Ольги Анатоліївни на тему: «Оптимізація діагностики та прогнозування оклюзій вен сітківки після кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу» повністю відповідає паспорту спеціальності 14.01.18 – офтальмологія. Дисертація повністю відповідає профілю спеціалізованої вченої ради.

## **13. Висновок про відповідність дисертації вимогам, які пред'являються до наукового ступеня доктора філософії**

Дисертація Венедіктової Ольги Анатоліївни на тему: «Оптимізація діагностики та прогнозування оклюзій вен сітківки після кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу» представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медicina присвячена актуальній задачі сучасної офтальмології, є завершеною науково-дослідною роботою, яка містить нові положення і нові науково-обґрунтовані результати у галузі офтальмології, що в

сукупності розв'язують важливе науково-практичне завдання оптимізації діагностики та прогнозування оклюзій вен сітківки після кардіохірургічних втручань із використанням штучного кровообігу на підставі вивчення факторів ризику і дослідження прогностичної та патогенетичної ролі маркерів запалення та ендотеліальної дисфункції у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями. Виходячи з актуальності теми, об'єму та рівня досліджень, наукової новизни результатів, теоретичної та практичної цінностей отриманих даних, об'єктивності та обґрунтованості висновків, беручи до уваги отримані результати та особистий внесок здобувача, дисертаційна робота Венедіктової Ольги Анатоліївни на тему: «Оптимізація діагностики та прогнозування оклюзій вен сітківки після кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу», повністю відповідає вимогам п.10, 11 Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина, затвердженого постановою КМУ від 06.03.2019 №167 та Вимогам до оформлення дисертації, затвердженим наказом МОН України від 12.01.2017 №40, а її автор, Венедіктова Ольга Анатоліївна, заслуговує на присвоєння наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина.

### **Офіційний опонент:**

## **Доцент кафедри офтальмології**

## імені Б. Л. Радзіховського

## **Буковинського державного медичного**

## університету МОЗ України

**доктор медицинских наук, доцент**

M. Gero

М. А. Карлійчук

