

ОТЗЫВ

официального оппонента - заведующего кафедрой офтальмологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Лебедева Олега Ивановича на диссертационную работу Макогон Светланы Ивановны «Персонализированный подход в лечении пациентов пожилого и старческого возраста с первичной открытоугольной глаукомой», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.5. – Офтальмология

Актуальность темы исследования

Первичная открытоугольная глаукома является актуальной проблемой современной офтальмологии и здравоохранения, поскольку является одной из причин необратимой потери зрительных функций у лиц пожилого и старческого возраста. Серьезными проблемами при лечении больных глаукомой являются бессимптомное течение, поздняя выявляемость заболевания, нестабильность лечения глаукомы, прогрессирование процесса, а также несовершенство диспансеризации больных глаукомой. Эти проблемы приобретают особую остроту в связи с распространенностью глаукомы среди лиц пожилого и старческого возраста, для которых характерны наличие определенных особенностей в функционировании органов и систем, проявляющиеся так называемыми гериатрическими синдромами, а также наличие коморбидности, которая патогенетически взаимосвязана с первичной открытоугольной глаукомой.

Одновременное лечение нескольких заболеваний требует избирательного персонализированного подхода с детальным анализом сочетаемости назначенных препаратов и тщательного соблюдения правил рациональной фармакотерапии. Для выбора оптимальной стратегии и тактики лечения конкретного больного первичной глаукомой врачу офтальмологу необходимо выбрать гипотензивный препарат, учитывая

наличие системных заболеваний и их терапию, ожидаемую продолжительность жизни, использовать в некоторых случаях «агрессивную» «стартовую» гипотензивную терапию, предложить для уменьшения полипрагмазии дополнительные немедикаментозные методы лечения.

По современным представлениям клиническая эффективность лекарственных препаратов, в том числе, офтальмогипотензивных капель, генетически детерминирована. В литературе, посвященной фармакогенетике, значительное место отводится существованию различий в чувствительности к терапии β -адреноблокаторами (тимололом), которое проявляется не только уровнем снижения внутриглазного давления, но и частотой нежелательных побочных эффектов, таких как брадикардия и бронхоспазм, угрожающих жизни пациента. Эта группа лекарственных средств часто назначается при лечении глаукомы, а также для коррекции артериального давления в кардиологической практике. До сих пор нет полной ясности в вопросах, каким образом изменяется внутриглазное давление при использовании системного β -адреноблокатора и у всех ли пациентов он эффективен.

При изучении проблем глаукомы с целью изучения факторов риска установлено, что одним из пусковых механизмов первичной открытоугольной глаукомы является раннее развитие функциональных нарушений сосудистого эндотелия, которые могут приводить к вазоспазму, усиленному тромбообразованию и усиленной адгезии лейкоцитов к эндотелию. При этом недостаточное внимание уделено изучению показателей в системе гемостаза, которые могут быть причиной изменений внутрисосудистой микроциркуляции.

Предлагаются методики фармакологического воздействия на функциональное состояние эндотелия. Но это может создавать дополнительную фармакологическую нагрузку для возрастных коморбидных пациентов.

Немаловажным аспектом в лечении пациентов с первичной открытоугольной глаукомой является взаимодействие и сотрудничество врача и пациента для повышения мотивации, приверженности лечению и качества жизни, поскольку от этого зависит эффективность лечения.

Диссертационная работа Макогон С.И. является актуальной в связи с тем, что только комплексный и персонализированный подход с учетом разнообразных физиологических, функциональных, поведенческих особенностей у больных с глаукомой даст возможность разработать и внедрить новые диагностические методы исследования и позволит оптимизировать лечебные мероприятия.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов, и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Обоснованность и достоверность полученных результатов и выводов основаны на достаточном объеме клинического материала с использованием современных офтальмологических, лабораторных и генетических методов исследования, анализа и сопоставления полученных результатов. Автором проведена статистическая обработка полученных результатов исследования с использованием параметрических и непараметрических методов статистической обработки. Таким образом, научные положения, выносимые на защиту, и выводы исходят из содержания работы и результаты исследования их достоверно подтверждают.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

По теме диссертации опубликовано 63 научных работы в журналах и сборниках научных трудов, из них 32 работы – в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК РФ. Зарегистрировано 2 патента на изобретение: «Способ прогнозирования эффективности лечения тимололом первичной

открытоугольной глаукомы», RU 2694744 С1, 17.07.2019 и «Способ профилактики прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы», RU 2705040 С1, 01.11.2019.

Автореферат и опубликованные работы достаточно полно отражают диссертационную работу, ее основные положения, выводы и практические рекомендации.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Для персонализированного подхода к лечению пациентов с глаукомой автором проведено комплексное исследование, которое позволило установить, что с увеличением возраста растет индекс коморбидности по офтальмологической и соматической патологии, увеличивается частота гериатрических синдромов. Коморбидная соматическая патология представлена преимущественно в виде артериальной гипертензии, ишемической хронической обструктивной болезни легких, дисциркуляторной энцефалопатии; офтальмологическая патология – в виде заболеваний конъюнктивы, синдрома «сухого глаза», катаракты, возрастной макулярной дегенерации.

На основании проведенного двухгодичного исследования по мониторингу уровня ВГД автором предложен рациональный подход в лечении пациентов с первичной открытоугольной глаукомой, дана оценка определенных групп лекарственных препаратов гипотензивного действия в зависимости от исходного уровня офтальмотонуса, стадии заболевания, коморбидной патологии и ее коррекции. Применение системных β -адреноблокаторов у пациентов с ПОУГ и артериальной гипертензией предполагает тесное взаимодействие с интернистами для достижения «целевых» значений ВГД и АД и уменьшения побочных эффектов лекарственных средств.

Впервые у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой автором установлено, что прогностическим маркером эффективного

офтальмогипотензивного лечения тимололом малеата является определение полиморфизма генов, определяющих офтальмогипотензивную эффективность инстилляций данного препарата.

Доказана эффективность применения метода дозированной пневматической вазокомпрессии в виде дополнения к традиционной курсовой терапии, которая обеспечивает эффективность лечения и уменьшение полипрагмазии у пациентов пожилого и старческого возраста. Разработаны показания для применения этой методики: рекомендовано проведение пациентам с высоким профибринолитическим ответом сосудистой стенки на пневматическую вазокомпрессию.

Внедрение методики индивидуального углубленного профилактического консультирования с вовлечением пациента в терапевтический аспект приводит к повышению уровня мотивации, приверженности лечению, замедлению прогрессирования глаукомного процесса и улучшению качества жизни.

Оценка содержания диссертации и ее завершенность

Диссертационная работа Макогон С.И. выполнена в традиционном стиле, изложена на 273 страницах машинописного текста, состоит из введения, 6 глав, из которых глава 1 - обзор литературы, глава 2 – материал и методы исследования, главы 3-6 собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, включающего 241 отечественных и 199 зарубежных источников.

Во введении автор четко и подробно обосновала актуальность проведения исследования, сформулировала цель и позволяющие реализовать ее задачи. В **обзоре литературы** отражено не только современное состояние проблемы в целом, но и выделены недостаточно изученные вопросы глаукомного процесса.

Во второй главе работы представлена подробная характеристика материала и методов исследования, включающего стандартное

офтальмологическое, клинические, лабораторные, функциональные методы исследования. Работа выполнена на достаточном клиническом материале: в исследовании приняли участие 1098 человек, включающий в себя 3 последовательных этапа, состоящий каждый из нескольких частей.

В третьей главе представлены результаты исследования коморбидности и комплексная гериатрическая оценка состояния здоровья пациентов первичной открытоугольной глаукомой разных возрастных групп, которые были распределены по классификации ВОЗ. На основе анализа сопутствующей патологии составлен условный «портрет» больного с ПОУГ и установлено, что с возрастом не только значительно увеличивается индекс коморбидности со стороны офтальмологической и соматической патологии, но существуют и отличия в частоте сопутствующей патологии между пациентами среднего, пожилого возраста и старческого возраста. Показано, что наличие гериатрических синдромов диктует необходимость особого, комплексного, индивидуального подхода к тактике ведения и лечения пациентов с первичной открытоугольной глаукомой, так как от этого зависит отношение пациента к болезни и уровень мотивации к лечению.

Четвертая глава посвящена изучению «стартовой» гипотензивной терапии и ее эффективности, динамики изменений уровня офтальмотонуса на фоне различного гипотензивного режима. Отдельно проведено сравнительное исследование «стартовой» комбинированной гипотензивной терапии для пациентов с продвинутыми стадиями глаукомы в виде фиксированной комбинации препаратов и установлена ее большая эффективность по сравнению со «ступенчатым» назначением монопрепаратов. Использование фиксированных комбинаций гипотензивных препаратов позволило за более короткий срок снизить уровень ВГД и достигнуть «целевого» уровня внутриглазного давления. Учитывая возрастной фактор пациентов с глаукомой и сопутствующую патологию сердечно-сосудистой системы изучен спектр корригирующих гипотензивных препаратов, в частности системных β -адреноблокаторов, на фоне

использования других групп препаратов для снижения уровня ВГД и их влияние на уровень офтальмотонуса. Комбинированная терапия позволила у большинства больных добиться оптимальных значений ВГД и АД, сократив общее количество принимаемых лекарственных средств.

Пятая глава посвящена аспектам персонализированного подхода к лечению пациентов с глаукомой. В разделе 5.1 приведены результаты изучения полиморфизма генов, влияющих на гипотензивную эффективность инстилляций тимолола при первичной открытоугольной глаукоме. Автором убедительно продемонстрировано, что гомозиготное носительство аллеля $GSTP1^{11c105}$ (генотип $GSTP1^{11c105/11c}$) детерминирует получение максимального офтальмогипотензивного эффекта и может быть прогностическим маркером эффективного офтальмогипотензивного лечения тимололом пациентов с ПОУГ. В разделе 5.2 автором предлагается включение в курсовое лечение пациентов с глаукомой нефармакологических методов лечения, в частности, дозированной пневматической вазокомпрессии, включающий коррекцию фибринолитического потенциала в системном кровотоке, которая оказалась ассоциированной с лучшей положительной динамикой функциональных показателей органа зрения по сравнению со стандартным курсовым лечением. Проведение дозированной пневматической вазокомпрессии не сопровождалось нежелательными явлениями, что важно в комплексном лечении глаукомы для пациентов пожилого и старческого возраста, и улучшило эффективность терапии больных пожилого возраста без дополнительного применения лекарственных средств.

В шестой главе представлена сравнительная характеристика различных вариантов профилактического консультирования и проанализировано влияние разных ее методик на уровень мотивации, стиль поведения при лечении, приверженность и качество жизни. В результате исследования установлено, что углубленное индивидуальное профилактическое консультирование способствует открытому сотрудничеству врача и пациента, свободному обсуждению всех возможных

аспектов лечения (не только медикаментозного), анализу особенностей и затруднений, возникающих в ходе лечения. Результатом этого является понимание пациентом своей болезни и ее последствий, принятие угрозы зрительным функциям, понимание выгоды лечения, наличие мотивации к лечению, что способствует длительному и регулярному лечению.

В заключении автор представил основные результаты выполненных исследований. Выводы полностью соответствуют цели и задачам исследования. В практических рекомендациях автор дает конкретные советы по возможности использования результатов исследования в клинической практике.

Принципиальных замечаний по представленной работе нет. Однако имеются следующие вопросы:

1. Местная пожизненная терапия гипотензивными препаратами у больных глаукомой часто (до 59% по данным литературы) сопровождается развитием синдрома сухого глаза (ССГ) вследствие наличия в их составе консервантов. Анализировался ли материал с этих позиций? Потому что ССГ оказывает существенное влияние на качество жизни и приверженность к лечению пациентов.
2. Системное использование селективных β -адреноблокаторов по Вашим данным вызывает снижение ВГД на 22,4% от исходного, что сопоставимо с их местным применением. Каковы концентрации лекарственных средств при системном использовании в пересчете на объем циркулирующей крови и какова их проницаемость через гематоофтальмический барьер?

Заключение

Диссертационная работа Макогон Светланы Ивановны на тему «Персонализированный подход в лечении пациентов пожилого и старческого возраста с первичной открытоугольной глаукомой» является законченным трудом, в которой на основании выполненных автором исследований

разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение крупной научной проблемы, имеющей важное значение для практической офтальмологии. По своей актуальности и научно-практической значимости работа С.И. Макогон полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013г., с изменениями, утвержденными постановлением Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г. предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук. Соискатель Макогон С.И. заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.5 – Офтальмология.

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой офтальмологии
ФГБОУ ВО «Омский государственный
медицинский университет»
Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

О.И. Лебедев

Подпись доктора медицинских наук

профессора ~~Олега Ивановича Макогон~~

«Заверяю»

«01» декабря

2021



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 644099, Омская область, г. Омск, ул. Ленина, 12; Тел.: (8-3812) 95-70-01; 209-007; e-mail: rector@msk-osma.ru