

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Еричева Валерия Петровича на диссертационную работу Савченко Алексея Владимировича «Эффективность новых методов прогнозирования и профилактики геморрагических осложнений после хирургического лечения вторичной неоваскулярной глаукомы», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности

14.01.07 – глазные болезни

Актуальность темы исследования

Вторичная неоваскулярная глаукома, обусловленная нарушениями кровообращения сетчатой оболочки глаза, на протяжении многих лет остается одной из самых тяжелых форм резистентных глауком. Для ее лечения характерна низкая эффективность максимального медикаментозного режима, что требует незамедлительного хирургического лечения. Несмотря на большой выбор лазерных, энергетических и оперативных вмешательств, а также их комбинаций, такое лечение НВГ сопровождается высокими рисками осложнений в ходе операции, что негативно отражается на зрительных функциях и утяжеляет течение послеоперационного периода. При наиболее тяжелом течении превалируют геморрагические осложнения наряду с прогрессированием неоваскуляризации и фиброзной пролиферации на переднем и заднем отрезке глаза, что неминуемо влечет за собой необратимую утрату зрения и появление болевого синдрома, что диктует необходимость проведения повторных органосохранных операций либо энуклеации.

На современном этапе развития офтальмологии патогенез вторичной неоваскулярной глаукомой изучен довольно подробно. Пусковым механизмом считается ишемия сетчатки, которая запускает продукцию клетками пигментного эпителия сетчатки и эндотелия сосудов в

ишемическом очаге вазопротрофативных и провоспалительных факторов, ведущих к клеточной трансформации, пролиферации и миграции, что приводит к росту новообразованных сосудов на заднем отрезке глаза, а в последствии и на радужке и структурах угла передней камеры. Основная роль в этом процессе принадлежит фактору роста эндотелия сосудов, эта цепь патогенеза на современном этапе досконально изучена и описана.

Патогенетическое лечение неоваскулярной глаукомы направлено на подавление образования или блокирование ФРЭС. С этой целью широко применяется лазеркоагуляция сетчатки и антиангиогенное лечение блокаторами фактора роста эндотелия сосудов. Эти методы высокоэффективны в ранние строки после острого нарушения кровообращения сетчатки и требуют повторных процедур, но не прекращают полностью прогрессирования неоваскуляризации. Лазеркоагуляция к тому же сопровождается гибелью клеток сетчатки и малоэффективна при ишемических формах тромбоза центральной вены сетчатки, а в стадии рубеоза радужки ее невозможно произвести из-за нарушения прозрачности сред и узкого зрачка и она не влияет на компенсацию офтальмотонуса.

Существующие методы лазерного лечения вторичной неоваскулярной глаукомы в стадии рубеоза носят циклодеструктивный характер и направлены на снижение продукции внутриглазной жидкости путем подавления функции цилиарного тела, и, как правило, применяются на последних стадиях заболевания после предшествующего хирургического лечения. Не лазерные циклодеструктивные вмешательства еще более травматичны для тканей глазного яблока и имеют свой характерный спектр тяжелых осложнений.

Более оправданы хирургические методы лечения, направленные на формирование новых путей оттока внутриглазной жидкости из передней и задней камеры с использованием дренажных устройств или без них. Тем не менее, нормализация офтальмотонуса и стабилизация зрительных функций в

отдаленном послеоперационном периоде достигается лишь в 50-70% случаев, что обусловлено высокой частотой геморрагических осложнений, обтурацией просвета дренажных устройств и фиброзированием зоны фильтрации. Для решения проблемы проходимости дренажей постоянно разрабатываются новые виды устройств, для их изготовления применяются различные материалы, препятствующие адгезии форменных элементов крови и белковых молекул, что, несомненно, увеличивает сроки адекватного функционирования имплантов в глазу. Для минимизации фиброзных процессов в сформированной фильтрационной зоне применяются местные цитостатические препараты, которые не всегда доступны и обладают массой побочных эффектов. Однако, именно геморрагические осложнения являются самой тяжелой, внезапной, губительной для зрительных функций и сложно устранимой причиной неудач хирургического лечения вторичной неоваскулярной глаукомы. Их профилактика позволит существенно улучшить как функциональные, так и тонометрические исходы операций. Таким образом, диссертационная работа Савченко Алексея Владимировича и поставленная перед ним цель – повышение эффективности хирургического лечения вторичной неоваскулярной глаукомы путем разработки методов прогнозирования и профилактики геморрагических осложнений является актуальной для современной офтальмологии.

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

Сформулированные диссертантом научные положения, выводы и практические рекомендации – научно обоснованы и подтверждаются достаточным объемом клинического материала, включающего в себя 150 пациентов (152 глаза) с вторичной посттромботической неоваскулярной глаукомой. В работе грамотно спланированы и проведены необходимые клинические и биохимические исследования на современном

сертифицированном офтальмологическом и лабораторном оборудовании мировых производителей. Для накопления, хранения и обработки полученных данных использованы современное компьютерное оборудование, программное обеспечение и методы математического анализа.

Диссертантом самостоятельно выполнены все диагностические методы обследования пациентов до оперативного лечения и во все сроки послеоперационного наблюдения. Автором самостоятельно проведены все 152 операции у этих пациентов, анализ и статистическая обработка полученных результатов.

Текст диссертации написан грамотно, повествование последовательное и логичное, понятное для восприятия представленного исследования. Таблицы, которыми иллюстрирована работа, наглядно и информативно представляют ход и результаты исследования. Выводы и практические рекомендации весомы, следуют из основных научных положений и имеют важное научное значение, наряду с ценностью для реальной клинической практики, в решении тяжелой проблемы – хирургического лечения вторичной неоваскулярной глаукомы.

Автореферат диссертации содержит все основные разделы работы и соответствует ее содержанию. По материалам диссертации опубликовано 6 статей, из них 3 статьи в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований и 1 тезисы в материалах международной офтальмологической конференции, которые полностью отражают содержание всей работы. Результаты диссертации многократно представлены автором на региональных, всероссийских и международных офтальмологических конференциях.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научный труд Савченко Алексея Владимировича вносит много нового в понимание процессов патогенеза, вторичной неоваскулярной глаукомы. Достоверность результатов, выводов и практических рекомендаций подкрепляется достаточным объемом первичного материала, применением современных методов параметрической и непараметрической статистики.

Впервые описано участие трансформирующего фактора роста в стекловидном теле пациентов с посттромботической неоваскуляризацией и декомпенсацией офтальмотонуса, определен его конкретный уровень, позволяющий прогнозировать наступление осложнений хирургического лечения в подавляющем большинстве случаев, при превышении его порога. Впервые было описано влияние дисбаланса факторов фибринолиза стекловидного тела на частоту осложнений в ходе антиглаукомных вмешательств. Также установлена зависимость частоты и видов осложнений хирургии неоваскулярной глаукомы от уровня этих факторов, определены пороговые значения этих уровней, при которых наступают геморрагические осложнения почти гарантированно (в более чем 90% случаев). Впервые была предложена интерферонотерапия, как патогенетически обоснованный метод профилактики геморрагических и фиброваскулярных неопластических процессов в глазу в ходе лечения вторичной неоваскулярной глаукомы, доказана ее высокая клиническая эффективность.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Полученные теоретические результаты исследования вносят весомый вклад в понимание биохимических процессов в стекловидном теле, роли цитокинов и факторов фибринолиза в патогенезе неоангиогенеза и других осложнений тромбоза центральной вены сетчатки, тем самым раскрывая перспективы для оптимизации комплексного лечения вторичной неоваскулярной глаукомы и минимизации возможных осложнений.

Автором предложены и внедрены в клиническую практику методы прогнозирования и профилактики осложнений хирургии вторичной

посттромботической неоваскулярной глаукомы, которые позволяют существенно улучшить функциональные и анатомические исходы в отдаленном послеоперационном периоде. Интерферонотерапия активно и успешно применяется офтальмохирургами Республики Крым в реальной клинической практике.

Оценка содержания диссертации и ее завершенность.

Диссертация оформлена традиционно, изложена на 172 страницах компьютерного текста и состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, материал и методы исследования, а также главы, отражающие результаты собственных исследований и обсуждение полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы из 353 публикаций (103 отечественных и 250 зарубежных), работа иллюстрирована 30 таблицами.

Во введении диссертант лаконично обосновывает актуальность выбранной темы исследования, формулирует цель, задачи, научную и практическую значимость исследования. Также здесь представлены сведения об апробации и публикациях основных положений, о структуре и объеме диссертации, и положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы автором проведен глубокий анализ отечественных и зарубежных исследований по этиологии и патогенезу, клинике, описанных методов профилактики и лечения, предупреждения осложнений хирургии вторичной неоваскулярной глаукомы. Информация изложена полно, в хронологической последовательности, отражает историческое развитие современной офтальмохирургии и легко воспринимается читателем.

В главе материалы и методы диссертантом дана подробная характеристика всех групп пациентов, включенных в исследование. Детально описаны методы офтальмологического обследования, лабораторных исследований и статистического анализа. Отдельно следует отметить

полноту и наглядность описания хода антиглаукомной операции, которая проводилась всем пациентам.

В **третьей главе** автором подробно изложены результаты исследования эффективности комбинированного хирургического лечения 100 пациентов (102 глаза) с вторичной неоваскулярной глаукомой, проведен глубокий анализ полученных результатов. Автором определены: спектр и частота послеоперационных осложнений в разные сроки послеоперационного наблюдения, динамика зрительных функций глаза и его анатомии. Нормализовать офтальмотонус удалось лишь в 53% случаях, положительная динамика периферического зрения наблюдалась в 39%, а центрального зрения – в 35%.

За весь срок наблюдения осложнения наблюдались в 93% случаев, представленные в основном геморрагическими, в ранние сроки наблюдения, и вазопротрофиеративными - на поздних. Обращает на себя внимание тот факт, что не было проведено ни одной энуклеации, у всех пациентов болевой синдром был купирован, даже если оставалась необходимость применения инстилляций гипотензивных препаратов. Таким образом, можно утверждать, что качество жизни улучшилось у всех пациентов.

В ходе операции автором производится аспирация внутриглазной жидкости из стекловидного тела всем 100 пациентам, из них 40 образцов (40 глаз) сохраняется для исследования наличия и уровней трансформирующего фактора роста $\beta 2$ (TGF- $\beta 2$) и компонентов фибринолиза – t-PA и PAI-1. Описанию результатов, полученных в ходе этого исследования, и посвящена **четвертая глава**. В результате этой части исследования автором получены научные данные о нарушении регуляции TGF- $\beta 2$ в патогенезе неоваскулярной глаукомы, его уровни, определяющие неблагоприятное течение заболевания с максимальным количеством послеоперационных осложнений во все сроки наблюдения. Таким образом, TGF- $\beta 2$ впервые определен не только как фактор риска геморрагических осложнений,

прогрессирования фиброваскулярной пролиферации, но и как критерий их прогнозирования. Автором определен пороговый уровень TGF- β 2, выше которого отмечаются все виды осложнений в подавляющем большинстве случаев, что сопровождается негативными последствиями для зрительных функций. Методика иммуноферментного анализа уровня TGF- β 2 в стекловидном теле сложна и может применяться для определения рисков этих осложнений в отдельных случаях, может быть одним из критериев качества проведенного лечения, а также мишенью для фармакологической коррекции.

Далее в этой главе описаны результаты исследования уровней факторов фибринолиза (t-PA и PAI-1). Определены их пороговые значения, при которых в большинстве случаев наступают геморрагические и фиброваскулярные осложнения, определяющие функциональный и анатомический исход лечения посттромботической глаукомы. Дисбаланс системы фибринолиза: уровень t-PA ниже 1,8 нг/мл и PAI-1 выше 52,8 нг/мл, определен как фактор риска негативного исхода хирургического лечения посттромботической неоваскулярной глаукомы.

В **пятой главе** диссертации представлен новый метод профилактики геморрагических осложнений комбинированного лечения вторичной неоваскулярной глаукомы. Функциональные и анатомические результаты в основной группе, состоящей из 50 человек (50 глаз), которым в лечение была добавлена интерферонотерапия, были существенно результативнее, по сравнению с группой контроля 100 человек (102 глаза), описанной ранее во второй главе. Клиническая эффективность предложенного комплексного метода профилактики патогенетически обоснована, статистически доказана и наглядно представлена с помощью таблиц. Обращает внимание достоверное улучшение обще групповых показателей нормализации офтальмотонуса на 60% в отдаленном периоде наблюдения, увеличение доли пациентов со стабильными зрительными функциями почти в два раза, снижение рисков

геморрагических осложнений на 80% и рисков прогрессирования неоваскулогенеза на 37%.

Шестая глава посвящена обсуждению результатов всей работы. Повествование легкое, последовательное.

В главе «Заключение» приводятся полученные результаты работы, на основании которых формулируются выводы и практические рекомендации, определяется научная новизна и ценность исследования для дальнейшего исследования проблемы, актуальность для реальной клинической практики.

Выводы логично вытекают из правильно полученных и обработанных данных, согласно цели и поставленных задач.

Автореферат полностью отражает содержание самой диссертации.

Принципиальных замечаний по работе нет.

Заключение.

Диссертация Савченко Алексея Владимировича «Эффективность новых методов прогнозирования и профилактики геморрагических осложнений после хирургического лечения вторичной неоваскулярной глаукомы», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является самостоятельной, законченной, научно-квалификационной работой, в которой содержится решение новой задачи, заключающейся в разработке рационального алгоритма ведения пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Диссертация выполнена на современном методологическом уровне, обладает научной ценностью и практической значимостью, имеющими существенное значение для офтальмологии.

Диссертационная работа Савченко Алексея Владимировича соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (Постановление Правительства РФ от 24.09.13 №74),

предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук.

Официальный оппонент

Руководитель отделом глаукомы

ФГБНУ «Научно-исследовательский

Институт глазных болезней»

доктор медицинских наук, профессор

21.05.2021г.

В.П. Еричев

Подпись доктора медицинских наук,

Профессора Валерия Петровича Еричева

«Заверяю»

Ученый секретарь ФГБНУ «НИИГБ»

доктор медицинских наук



М.Н. Иванов

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», 119021,

г. Москва, ул. Россолимо, д.11, корп. А.Б. Тел. +7(499) 110-45-45

e-mail: info@eyeacademy.ru web-сайт: <https://niigb.ru>