

“УТВЕРЖДАЮ”

Проректор по науке и инновационной деятельности
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Северо-Западный государственный медицинский
университет имени И.И. Мечникова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Доктор медицинских наук, профессор

А.В. Силин

2021г

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения России о научно-практической ценности диссертации САВЧЕНКО Алексея Владимировича на тему «Эффективность новых методов прогнозирования и профилактики геморрагических осложнений после хирургического лечения вторичной неоваскулярной глаукомы», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.07 – глазные болезни.

Актуальность темы выполненной работы.

Рецензируемая работа посвящена решению актуальной проблемы – повышению эффективности хирургического лечения вторичной неоваскулярной глаукомы.

Вторичная неоваскулярная глаукома отличается особой тяжестью и, как правило, быстрой и полной потерей зрительных функций. По данным разных авторов, 24-39% всех удалений глазного яблока выполняется, в первую очередь, у больных неоваскулярной глаукомой. Основным методом лечения манифестных стадий неоваскулярной глаукомы является хирургический, вследствие резистентности заболевания к медикаментозной гипотензивной терапии. Большинство применяемых методов лечения обладают

недостаточным гипотензивным, функциональным и органосохранным эффектом. Единого подхода в выборе хирургического метода лечения неоваскулярных глауком в настоящее время не выработано, отсутствуют и клинические рекомендации. Наиболее предпочтительная в последние годы технология хирургии, такая как имплантация клапана Ахмеда после интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза, является недоступной для многих пациентов из-за невозможности выполнения данного вида лечения в конкретной медицинской организации, недостаточного количества квот ВМП и других причин. Кроме того, она также как и другие хирургические методы лечения вторичной глаукомы, имеет высокие риски осложнений как в ходе хирургии, так и в послеоперационном периоде. Это, прежде всего, геморрагические осложнения, послеоперационное воспаление, прогрессирование неоваскулярных процессов в глазу.

Попытка повышения эффективности хирургического лечения вторичной неоваскулярной глаукомы направленная на снижение рисков интра- и послеоперационных осложнений, стабилизацию зрительных функций пациентов, является актуальной задачей современной офтальмологии.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Поставленная цель и задачи исследования были последовательно реализованы автором, что позволило прийти к выводам, определяющим научную новизну исследования.

В ходе исследования А. В. Савченко расширены научные данные о роли цитокинов в патогенезе геморрагических осложнений и прогрессировании неоваскуляризации у больных вторичной неоваскулярной глаукомой. Установлена зависимость рисков этих осложнений от уровня трансформирующего фактора роста- $\beta 2$ в стекловидном теле - его уровень является объективным критерием прогнозирования этих осложнений. Дополнены научные знания о системе фибринолиза стекловидного тела, определены уровни тканевого активатора плазминогена и его ингибитора,

при которых в подавляющем большинстве случаев наступают геморрагические осложнения после комбинированного хирургического лечения неоваскулярной глаукомы. Были исследованы референтные интервалы и определены пороговые концентрации факторов фибринолиза, при геморрагических осложнениях хирургии неоваскулярной глаукомы. На основании полученных результатов собственного исследования и анализа литературы предложен новый метод профилактики осложнений геморрагического характера, позволивший существенно улучшить анатомические и функциональные результаты хирургии неоваскулярной глаукомы.

Значимость полученных результатов для науки и практики.

Полученные результаты имеют весомое значение не только для офтальмохирургии и медицины в целом, но и определяют дальнейшие направления в исследовании патогенеза и лечении неоваскулярной глаукомы. Разработан и внедрен в практику метод профилактики развития геморрагических осложнений, прогрессирования неоваскуляризации переднего и заднего отделов глаза после комбинированного хирургического лечения неоваскулярной глаукомы, в виде интерферонотерапии. Предложенный метод позволил статистически значимо снизить риск развития геморрагических осложнений в среднем на 73%, частоту прогрессирования неоваскуляризации переднего и заднего отделов глаза на 57% и 50% соответственно, улучшить гипотензивные результаты на 48% в ближайшие и отдаленные сроки наблюдения.

Оценка структуры, содержания, соответствия требованиям, предъявляемым к диссертации.

Диссертация представлена в виде рукописи на 172 страницах печатного текста, содержит следующие традиционные разделы: 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, содержащий 353 источника (103 отечественных и 250 зарубежных). Также работа иллюстрирована 30 таблицами, которые облегчают восприятие материала.

Во введении автор обосновывает актуальность работы, обозначает цели и задачи исследования, формулирует основные положения, выносимые на защиту. Сформулированные задачи полностью соответствуют цели и детализируют указанный замысел.

В обзоре литературы автором широко отражена проблема лечения вторичной неоваскулярной глаукомы в историческом аспекте и на современном этапе. Подробно описаны существующие методы лазерного и хирургического лечения, способы профилактики осложнений и теории их патогенеза у больных вторичной неоваскулярной глаукомой. Обозначены нерешенные проблемы современной офтальмологии в хирургии одной из самых тяжелых форм резистентной глаукомы. К сожалению, в обзоре литературы не представлены данные о применении офтальмоферона в медицине и в офтальмологии, в частности, которые бы позволили при проведении рецензирования оценить мотивы, побудившие автора диссертационного исследования применить этот препарат при лечении неоваскулярной глаукомы.

Вторая глава посвящена описанию материала и методов исследования, в ней представлена характеристика групп исследования и их соответствие по демографическим и исходным клиническим показателям между собой.

В исследование было включено 150 пациентов.

Первую группу наблюдения составили 100 больных (102 глаза), которым было выполнено комбинированное хирургическое лечение, включающее в себя одномоментное выполнение синусотрабекулэктомии по А.П. Нестерову и субсклеральной цикловитрэктомии (по сути, это был забор стекловидного тела канюлей). По-видимому, автор использовал методику, описанную в 1985 году (Батманов Ю.Е., Нестеров А.П. с соавт. Фильтрационная склероцикловитрэктомия в лечении неоваскулярной

глаукомы) или ее модификацию. Выбор именно этой технологии операции автором не был обоснован, но его преимуществом является возможность его выполнения в любом офтальмологическом стационаре, не обладающим высокотехнологичным оборудованием и дорогостоящими расходными материалами.

У 40 пациентов первой группы в ходе операции выполнен забор стекловидного для изучения уровня трансформирующего фактора роста, тканевого активатора плазминогена и ингибитора активации плазминогена I типа. На основе полученных данных были изучены влияние и связь этих показателей с развитием геморрагических интраоперационных, ранних и поздних послеоперационных осложнений.

Вторая группа 50 пациентов (50 глаз) была прооперирована тем же методом, но в комплекс предоперационной подготовки и послеоперационного лечения для коррекции иммунного статуса и профилактики развития геморрагических осложнений, прогрессирования неоваскуляризации радужки, структур угла передней камеры и сетчатки с развитием фиброза задней гиаловидной мембраны после комбинированного хирургического лечения была включена интерферонотерапия (прием внутрь рекомбинантного интерферона альфа-2 β по 500 000 МЕ 2 раза в день в течение 10 дней и инстилляций рекомбинантного человеческого интерферона альфа-2b по 2 капли 6 раз в день в течение 30 дней). Также были изучены характер, частота и длительность геморрагических осложнений, ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения.

Схема лечения интерфероном предложена автором диссертационного исследования, по-видимому, эмпирически, так как ее обоснования в тексте диссертации не найдено.

В третьей главе описаны результаты хирургического лечения 100 пациентов с вторичной неоваскулярной глаукомой после окклюзии центральной вены сетчатки, которым было выполнено комбинированное

хирургическое лечение, включающее в себя одномоментное выполнение синусотрабекулэктомии и субсклеральной цикловитрэктомии. Проведен анализ функционального и анатомического исходов операции в разные сроки наблюдения, определена структура осложнений и их частота, оценена эффективность проводимого лечения. Результаты продемонстрировали низкую эффективность применённой технологии, высокую частоту интра- и послеоперационных осложнений и прогрессирования неоваскулярных процессов в переднем и заднем отделе глаза.

В четвертой главе автором представлены результаты исследования концентрации трансформирующего фактора роста, тканевого активатора плазминогена и ингибитора активации плазминогена в 40 образцах стекловидного тела, полученного у пациентов в ходе комбинированного хирургического лечения. Определена взаимосвязь характера и частоты осложнений от уровней этих факторов.

Выявлено, что уровни этих факторов различны и выше при развитии осложнений у пациентов как в раннем, так и позднем периоде после операции. Автор считает, что одним из механизмов развития геморрагических осложнений, прогрессирования неоваскуляризации радужки, структур угла передней камеры и сетчатки с развитием фиброза задней гиалоидной мембраны после комбинированного хирургического лечения было нарушение регуляции TGF- β 2 (трансформирующего фактора роста) в стекловидном теле. Данное утверждение логично, так как уровень TGF- β 2 связан с уровнем VEGF, который по данным многих исследований повышен во всех жидкостях глаза при пролиферативных процессах любого генеза.

Также установлено, что нарушения в системе фибринолиза стекловидного тела больных неоваскулярной глаукомой являются одним из факторов риска развития геморрагических осложнений, прогрессирования неоваскуляризации радужки, структур угла передней камеры и сетчатки с

развитием фиброза задней гиалоидной мембраны после комбинированного хирургического лечения. Если уровень t-РА был 1,8 нг/мл и ниже и РАІ-1 – 52,8 нг/мл и выше ($p < 0,01$) возрастает частота послеоперационных геморрагических осложнений, прогрессирования неоваскуляризации радужки, структур угла передней камеры и сетчатки с развитием фиброза задней гиалоидной мембраны.

Эти новые данные действительно имеют научное значение, но не смогут быть использованы в клинической практике в целях прогнозирования. Автору работы надо было поискать еще и другие - клинические признаки, по которым можно было прогнозировать осложнения, а они очевидны (степень закрытия угла передней камеры, протяженность рубцова радужки, наличие гемофтальма, неоваскуляризации на глазном дне, масштабов ишемии сетчатки, факта выполнения панретинальной коагуляции и ее достаточности).

Сопоставление данных лабораторных исследований и клинических признаков позволило бы предложить вариант клинического прогнозирования осложнений, что имело бы значимое практическое применение.

В пятой главе исследователь представляет клинические результаты лечения 50 пациентов, которым, на фоне описанного ранее хирургического лечения, была проведена коррекция дисбаланса факторов фибринолиза и цитокинов по новому методу, путем применения рекомбинантного человеческого интерферона, одним из эффектов которого является антипролиферативный и заключается в способности проявлять свойства цитостатиков — подавлять рост клеток за счет торможения синтеза РНК и протеинов, а также ингибировать ростовые факторы, стимулирующие пролиферацию клеток. Также в этой главе автором проводится сравнительный анализ эффективности двух изученных методов лечения. В диссертационной работе указано, по всем оцененным показателям, результаты лечения пациентов второй группы оказались значимо лучше.

В заключении диссертации проведен подробный анализ результатов исследования, подведен итог диссертационной работы, оценена достаточность достижения цели и решения поставленных задач.

Вывод первый соответствует первой задаче исследования, однако в нем не звучит однозначное и очевидное заключение о том, что изученная технология в качестве монотерапии неэффективна из-за прогрессирования неоваскулярных осложнений в переднем и заднем отделах глаза.

Вывод второй и третий соответствует второй и третьей задачам научного исследования, однако полученные данные не свидетельствуют о механизме осложнений. Автор не осветил в диссертационном исследовании, что представленные данные указывают на взаимосвязь между выявленными изменениями в иммуноферментном анализе внутриглазной жидкости и частотой возникших осложнений.

Вывод четвертый является по своей сути повтором второго и третьего. Предложенные автором критерии прогнозирования на основе иммуноферментного анализа не могут быть использованы в клинической практике, а следовательно, имеют научное, а не практическое значение.

Выводы пятый и шестой отвечают на соответствующие задачи исследования.

Практические рекомендации 1,2,4,6 и 7 являются общепринятыми и не вытекают из материалов диссертационного исследования.

О достоверности и обоснованности полученных результатов свидетельствует достаточный объем первичного материала – 150 человек с вторичной неоваскулярной глаукомой, поэтапный сбор информации, применение современных методов исследования на сертифицированном офтальмологическом и лабораторном оборудовании.

Выводы закономерно вытекают из основных положений, защищаемых автором, имеют научное и практическое значение. Анализ результатов работы выполнен с использованием современных методов сбора, накопления и обработки научных данных.

Результаты диссертации отражены в полном объеме в публикациях автора. По материалам диссертации опубликовано 6 печатных работ, из них 3 работы в изданиях, включенных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в перечень рецензируемых научных изданий. Автореферат полностью соответствует основным положениям диссертации и отражает ее содержание.

Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертации.

Полученные результаты исследования внедрены в работу Центра микрохирургии глаза Республиканской клинической больницы им. Н.А. Семашко, г. Симферополь, ООО «Центр лазерной микрохирургии глаза», «Клиника глазных болезней» ООО «Этель».

Материалы диссертации могут быть рекомендованы для дальнейшего внедрения в практику офтальмологических отделений и стать основой для проведения дальнейших исследований.

Замечания и вопросы к работе.

К диссертационной работе А.В. Савченко имеются замечания, стилистические неточности, грамматические ошибки и пренебрежение к общепринятой в офтальмологии терминологии. Основные замечания указаны в тексте отзыва.

В качестве дискуссии, заданы следующие вопросы:

1. На основании каких научных исследований, отраженных в литературе, вы пришли к предложенной Вами схеме лечения интерфероном альфа-2b (пути введения препарата, дозы, кратность, продолжительность)?

2. На 24 глазах (15,79%), вошедших в научное исследование, радужно-роговичный угол не был изменен, имел место только рубеоз радужки без вовлечения угла, правомочно ли с Вашей точки зрения считать, что у этих пациентов имела место неоваскулярная глаукома, а не первичная на фоне окклюзии центральной вены сетчатки?

2. Как Вы объясните механизм действия интерферона на пролиферативные процессы в глазах с ишемической окклюзией центральной вены сетчатки, осложненной неоваскулярной глаукомой?

4. Какой процент пациентов, включенных в Ваше исследование не имели предметного зрения, и если он был велик, то не с этим ли обстоятельством связано то, что Вы не проводили пациентам обеих групп после выполнения операции по поводу глаукомы мероприятий, направленных на борьбу с ишемией сетчатки (панретинальная лазеркоагуляция, витрэктомия, трансклеральная коагуляция сетчатки, введение ингибиторов ангиогенеза)?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Диссертационная работа А.В. Савченко «Эффективность новых методов прогнозирования и профилактики геморрагических осложнений после хирургического лечения вторичной неоваскулярной глаукомы», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.10.07 – глазные болезни, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи – повышение эффективности хирургического лечения вторичной неоваскулярной глаукомы, имеющей существенное значение для офтальмологии.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований, научной и практической значимости полученных результатов представленная А.В. Савченко диссертационная работа соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г., в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 01.10.2018 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор достоин присуждения искомой ученой степени по специальности 14.01.07 – глазные болезни.

Отзыв обсужден и одобрен на совещании кафедры офтальмологии
ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России. Протокол
заседания кафедры № 6 от «03» июня 2021 г.

Заведующий кафедрой офтальмологии
ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова
Минздрава России
профессор, д.м.н., заслуженный врач РФ

Э.В. Бойко

