

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Карловой Елены Владимировны на диссертацию Бакуниной Натальи Александровны на тему: «Повышение эффективности лечения закрытоугольной глаукомы на основе новых представлений о патогенезе заболевания» по специальностям 14.03.03 Патологическая физиология, 3.1.5. Офтальмология (медицинские науки) на соискание ученой степени доктора медицинских наук

1. Актуальность избранной темы

Актуальность избранной диссертантом темы вызвана широким распространением закрытоугольной глаукомы и слепоты от нее в современном обществе. При отсутствии адекватного лечения глаукомная оптическая нейропатия при закрытоугольной глаукоме прогрессирует и приводит к полной слепоте. Несмотря на многочисленность публикаций, посвященных лечению закрытоугольной глаукомы, остается нерешенным вопрос, почему у одних пациентов с биометрической предрасположенностью приступ происходит, а у других нет. Актуальным также является определение предрасположенности к приступам глаукомы у пациентов с первичным аппозиционным закрытием угла передней камеры с симпатикотонией. Генетические полиморфизмы при первичной закрытоугольной глаукоме в Российской популяции не изучены, что актуально. Актуальным является исследование принципиальной возможности применения метода мультисенсорной инверсионной вольтамперометрии в целях определения механизма местно-анальгизирующих препаратов для качественной местной анестезии при операциях, что позволяет проводить глазные операции без участия анестезиолога и купировать болевой синдром при приступах глаукомы. Нет достаточных данных, свидетельствующих о возможности применения ОКТ-ангиографии для обоснования проведения сосудистой терапии при первичной закрытоугольной глаукоме (ПЗУГ). Учитывая вышеизложенное, проведенное Бакуниной Н.А. исследование, целью которого является

разработка патогенетически ориентированных подходов к лечению на основе изучения патогенеза развития закрытоугольной и смешанной глауком, в том числе в сочетании с возрастной макулярной дегенерацией сетчатки, представляется актуальным для патологической физиологии, клинической офтальмологии и генетики.

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

Диссертация Бакуниной Н.А. представляет собой многогранное клиническое исследование, выполненное с применением современных генетических, лабораторных, офтальмологических и статистических методов в течение нескольких лет. Сформулированные соискателем задачи соответствуют цели исследования. Основные положения, выносимые на защиту, адекватно сформулированы. Обоснованность положений, выводов, сформулированных в диссертации, вытекает из актуальности разрабатываемой проблемы, построении исследования на известных, проверяемых фактах, достаточном объеме исследований, оценке и интерпретации полученных результатов. Выводы грамотно сформулированы, полностью отражают решение поставленных задач.

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

Статистическая обработка результатов проведена с использованием непараметрических критериев Манна-Уитни, с применением параметрических статистических критериев Стьюдента. Для выявления связи между изучаемыми параметрами использован коэффициент корреляции Пирсона. Достоверность результатов, сформулированных положений и выводов подтверждена достаточным объемом проведенных исследований, а

также полной статистической обработкой полученных результатов, полнотой литературно-библиографической справки, глубоким анализом полученных результатов. Список литературы включает 301 источник, из них 52 отечественных и 249 зарубежных авторов.

Автором изучены сосудистые нарушения при закрытоугольной и смешанной глаукомах при помощи ОКТ-ангиографии до и после факоэмульсификации хрусталика, изучены морфологические особенности ПЗУГ с современной позиции, клеточный состав инфильтратов. Автором изучены генетические полиморфизмы при первичной закрытоугольной глаукоме, в том числе в сочетании с возрастной макулярной дегенерацией в российской популяции. Доказана тесная взаимосвязь изменений иммунитета и гемостаза при закрытоугольной и смешанной глаукомах. Изучено и доказано участие симпатикотонии в развитии острого приступа глаукомы.

Автором показано, что применение патогенетического лечения повышает сохранение зрительных функций у пациентов с первичной закрытоугольной глаукомой.

По результатам исследований получено 3 патента на изобретение.

4. Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Результаты диссертации имеют фундаментальное значение. В исследовании Бакуниной Н.А. сформулирована современная схема патогенеза ПЗУГ на основе новых представлений о генетике первичной закрытоугольной глаукомы, представлены данные результатов лечения пациентов с закрытоугольной и смешанной глаукомами, основанный на комбинации с сосудистой, противовоспалительной и антифибринолитической терапией; на факоэмульсификации на другом глазу при повышении уровня цитокинов, как профилактики острого приступа глаукомы.

Выявление отклонений симпатико-парасимпатического статуса пациентов, генетической предрасположенности к острым приступам глаукомы и к развитию влажной формы ВМД может повлиять на сроки и тактику лечения этих больных, предиктивной диагностике и эффективному лечению.

Запатентованная методика ретробульбарной блокады, блокирующая симпатическую нервную систему и пролапс иридохрусталиковой диафрагмы, будет способствовать более быстрому снятию острого и подострого приступов глаукомы.

5. Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Данные, полученные в диссертационном исследовании, представляют интерес для широкого круга специалистов: патофизиологов, офтальмологов, генетиков и могут быть использованы в работе клиник и лабораторий, занимающихся проблемой закрытоугольной глаукомы и возрастной макулярной дегенерации. Полученные автором результаты существенно расширяют представления о патогенезе первичной закрытоугольной глаукомы, могут использоваться в педагогической деятельности кафедр патофизиологии и офтальмологии медицинских ВУЗов.

6. Оценка содержания диссертации, ее завершенность

Диссертация изложена на 288 страницах. Состоит из введения, 10 глав, содержащих обзор литературы, объекты и методы исследования, данные клинико-генетических исследований, клинико-функциональных исследований и результаты терапевтического и хирургического лечения больных, анализ побочных эффектов и осложнений терапии, обсуждение различных терапевтических тактик, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, глоссарий, список литературы. Диссертация иллюстрирована 85 рисунками, 63 таблицами. Список

литературы включает 301 источник, из них 52 отечественных и 249 зарубежных авторов.

Во введении подробно и четко изложена актуальность избранной темы, сформулированы цель и задачи, научная новизна и ее практическая значимость, положения, выносимые на защиту, которые в полной мере отражают содержание диссертации. Приведены сведения об апробации основных результатов исследования, их внедрении и полноте представления в публикациях, о личном вкладе автора.

В литературном обзоре представлены современные данные о видах, эпидемиологии и способах лечения первичной закрытоугольной глаукомы, а также подходы к диагностике, описание методов существующего лечения и направлений исследования в этой области, о способах лечения возрастной макулярной дегенерации. Описана роль вегетативной нервной системы в патогенезе глаукомы, описаны современные представления о патогенезе ПЗУГ. Представлены сведения о современной классификации закрытоугольной глаукомы. Проведенный анализ отечественных и зарубежных литературных источников явился основой для проведения собственного исследования.

В главе «Объекты и методы исследования» подробно описаны объекты и методы исследования для изучения изменений зрительных функций до и после патогенетического и стандартного лечения первичной закрытоугольной глаукомы, описаны методы статистического анализа, использованные в работе.

В главе «Результаты клинико-генетических исследований первичной закрытоугольной глаукомы, в том числе протекающей с возрастной макулярной дегенерацией. Подходы к лечению» автор дает описание генетических однонуклеотидных полиморфизмов, в том числе обнаруженных в российской популяции, в исследуемой группе пациентов и расчет шкалы их патогенности. В главе «Результаты окт и окт-ангиографии у пациентов с первичной закрытоугольной глаукомой» автор дает оценку

перипапиллярного кровотока на уровне lamina cribrosae с помощью ангио-ОКТ при закрытоугольной и смешанной глаукомах относительно конрлатеральных глаз. В главе «Результаты морфологических исследований при терминальной и терминальной «ползучей» глаукоме, одной из наиболее тяжелых видов закрытоугольной глаукомы» представлено описание клеточного состава инфильтратов (плазмоцитарно-лимфоцитарный), в том числе при «ползучей» форме ПЗУГ, описана разница в интенсивности инфильтрации при остром приступе глаукомы и при хронической закрытоугольной глаукоме. В главах «Результаты клинико-иммунологических исследований глаукомы» и «Гемостатические особенности глауком» показано повышение циркулирующих иммунных комплексов у пациентов с глаукомами, у которых выявлены нарушения в системе гемостаза («нуждающиеся в коррекции гемостаза»), а именно локальный тромбо-геморрагический синдром. В главе «Результаты исследования влияния вегетативной регуляции на развитие острого приступа глаукомы» было доказано, что острый приступ глаукомы происходит на фоне симпатикотонии, доказана необходимость факоемульсификации на другом глазу при высоком уровне цитокинов при симпатикотонии.

В главе «Результаты лечения» представлены результаты сравнительной оценки результатов лечения пациентов разных групп, показана эффективность патогенетического противовоспалительного, фибринолитического и сосудистого лечения по сравнению с традиционным лечением в долгосрочном периоде, проанализированы побочные эффекты и осложнения хирургического лечения. С помощью мультисенсорной вольтамперометрии доказана эффективность ретробульбарной анестезии для купирования болей при остром приступе глаукомы и для комфортного оперативного лечения для избегания пролапса иридохрусталиковой диафрагмы. Изучена эффективность гипотензивных капель в плане времени их воздействия.

В заключительном разделе диссертационной работы автором проведено обобщение и обсуждение результатов исследования с дополнительной дискуссией основных положений. Этот раздел написан лаконично, с привлечением литературных данных при обсуждении собственных результатов и свидетельствует о высокой профессиональной эрудиции диссертанта. Результаты диссертационного исследования сформулированы в 8 выводах, которые полностью соответствуют цели и задачам исследования и в полной мере соответствуют полученным результатам.

Автореферат полностью отражает все разделы и положения диссертации, резюмирует полученные результаты.

Автор имеет 21 научную работу, из них 12 – в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикаций научных результатов диссертаций, 8 – в журналах, индексируемых Scopus, 1 – в зарубежном журнале. Получено 3 патента на изобретение, зарегистрированных в Госреестре Российской Федерации.

Основные положения диссертации доложены на международной конференции ASCRS-2019 (American Society of Cataract and Refractive Surgery) (США, 2019), конгрессе Российского глаукомного общества с международным участием (2019) (в программе доклад, тезисы), конференции «Пожилой больной. Качество жизни» (2019, 2020, 2021), конференции «Азаровские чтения. Нейроофтальмология. Патология сетчатки» (Крым, 2019), форуме «Пролиферативный синдром в биологии и медицине» (Москва, 2018, 2020), конференциях «Неотложная детская хирургия и травматология» (Москва, 2020), «Лабораторная медицина и клиническая практика» (Москва, 2019).

7. Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации, мнение о научной работе соискателя в целом

Диссертационная работа Бакуниной Н.А. написана в классическом стиле, хорошо оформлена, изложена понятным литературным языком.

Принципиальных замечаний по выполненной диссертационной работе нет. Имеются вопросы к диссертанту:

- 1) Патогенетически значимые мутации каких генов определяют наследственную предрасположенность к различным вариантам ПЗУГ?
- 2) Как определялась патогенность мутаций?
- 3) На чем основана предлагаемая автором методика оценки эффективности противоглаукомных препаратов с использованием метода мультисенсорной инверсионной вольтамперометрии?
- 4) В действующей классификации закрытоугольной глаукомы, представленной в клинических рекомендациях, не упоминается смешанная глаукома. Чем было обусловлено включение в анализ данной категории пациентов?

8. Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней

Таким образом, диссертация Бакуниной Натальи Александровны «Повышение эффективности лечения закрытоугольной глаукомы на основе новых представлений о патогенезе заболевания», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.03.03 – Патологическая физиология и 3.1.5. Офтальмология (медицинские науки), является самостоятельным законченным трудом, в котором на основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение научной проблемы патогенеза и дифференцированного лечения первичной закрытоугольной глаукомы в зависимости от патогенетически значимых генетических полиморфизмов, а также в зависимости от усиления симпатической регуляции кровотока и от уровня провоспалительных

цитокинов, что расширяет перспективы превентивной терапии этого заболевания и имеет существенное значение для современной патологической физиологии и офтальмологии. Диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., № 650 от 29.05.2017г., № 1024 от 28.08.2017г., № 1168 от 01.10.2018г., №426 от 20.03.2021г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор Бакунина Н.А. заслуживает присуждения искомой степени.

Официальный оппонент:

Заместитель главного врача по
инновационно-технологическому развитию
Государственного бюджетного учреждения
здравоохранения «Самарская областная
клиническая офтальмологическая больница
имени Т.И. Ерошевского» Министерства здравоохранения Самарской
области,
доктор медицинских наук (14.01.07 – глазные болезни)

Карлова Елена Владимировна

27.06.2022 г.

Подпись д.м.н., доцента Карловой Е.В. заверяю

Начальник отдела кадров ГБУЗ «Самарская областная клиническая
офтальмологическая больница им. Т.И. Ерошевского»

Рослянкина О.В.

Адрес: РФ, 443068, Российская Федерация, г. Самара, ул. Ново-Садовая, 158
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Самарская областная
клиническая офтальмологическая больница им. Т.И. Ерошевского».
Тел./факс: +7 (846) 323-00-00, e-mail: info@zrenie-samara.ru