

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Кривошеиной Ольги Ивановны 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

Согласно общепризнанному мнению, глаукома является одной из наиболее тяжелых форм офтальмопатологии, занимающей лидирующее место среди причин слабовидения и слепоты (А.П. Нестеров, 2000; А. Muniug, 2018). Результаты многоцентровых эпидемиологических исследований, проведенных в последнее десятилетие в разных странах, свидетельствуют о значительном росте заболеваемости глаукомой (Е.А. Чумаева, Я.Э. Елькина, 2017). По данным Всемирной Организации Здравоохранения, число больных глаукомой составляет около 105 млн человек в мире, при этом слепых на оба глаза - 9,1 млн человек. В России глаукома является причиной инвалидности в 28% случаев всей глазной патологии.

Понятие «глаукома» объединяет большую группу заболеваний органа зрения различной этиологии, объединенных общим глаукомным синдромом, который характеризуется повышением внутриглазного давления (ВГД), выходящим за пределы толерантного для зрительного нерва уровня, развитием глаукоматозной оптической нейропатии с последующей атрофией диска зрительного нерва и формированием дефектов поля зрения.

Одной из тяжелых, трудно поддающихся лечению форм заболевания является первичная закрытоугольная глаукома (ПЗУГ), в патогенезе которой ведущая роль традиционно отводится обструкции угла передней камеры с нарушением оттока внутриглазной жидкости и, как следствие, повышением ВГД.

Однако в научных публикациях последних лет приводятся результаты отдельных исследований о роли биометрических параметров глазного яблока в сочетании с патологическими изменениями иридо-хрусталиковой диафрагмы и расстройством вегетативной нервной системы в патогенезе данной формы глаукомы. Важное значение отводится также дисбалансу в системе про- и противовоспалительных цитокинов при ПЗУГ. Тем не менее, эти исследования не имеют системного характера, а их результаты носят порой противоречивый характер.

Разрозненность представлений о роли отдельных факторов в патогенезе ПЗУГ, в известной мере, предопределяет многочисленность и, соответственно, неопределенность подходов, мнений, практических рекомендаций.

В связи с выше изложенным диссертационная работа Н.А. Бакуниной «Повышение эффективности лечения закрытоугольной глаукомы на основе новых представлений о патогенезе заболевания», задуманная как систематизированное, конструктивное исследование проблемы патогенеза и лечения ПЗУГ, является обоснованной и актуальной.

Конкретизируя научно-познавательный замысел, автор формулирует ряд задач, позволяющих с новых позиций подойти к изучению механизмов развития и прогрессирования данного заболевания. Указанное обстоятельство придает диссертационному исследованию особую научно-теоретическую и практическую значимость.

2. Научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования

Научная новизна диссертационной работы вытекает из ее приоритетности и комплексного подхода к достижению поставленной цели.

В проведенном исследовании автором получены данные, определяющие теоретическую и практическую значимость диссертационной работы.

Автором впервые показано, что у пациентов с острым или подострым приступом ПЗУГ отмечается статистически значимое – в 1,5 раза -

уменьшение плотности перипапиллярных сосудов в глубоком сосудистом сплетении на уровне решетчатой пластинки склеры по сравнению с контрлатеральным глазом. При этом выявляется высокая положительная корреляционная зависимость ($r = 0,9$) данного параметра с толщиной комплекса ганглиозных клеток, являющегося предиктором нарушений периметрии при различных видах глаукомы.

Важными с позиции фундаментальной медицины являются полученные автором данные о роли местного деструктивно-воспалительного процесса в развитии и прогрессировании патоморфологических изменений в дренажной системе глаза при ПЗУГ.

В исследовании впервые установлено, что частота выявления слабоположительных и положительных аутоантител к нативной форме дезоксирибонуклеиновой кислоты, коллагену II и IV типов, общему белку миелину в сыворотке крови и слезной жидкости составляет 35% при подостром приступе и до 80% при остром приступе ПЗУГ. Кроме того, автором впервые выявлен дисбаланс в системе цитокинов на местном и системном уровне при ПЗУГ. Так, например, при подостром приступе ПЗУГ уровень провоспалительных цитокинов интерлейкина – 6 и фактора некроза опухолей- α в сыворотке крови превышает контрольные цифры в 1,9 и 1,6 раз, а в слезной жидкости – в 5,4 и 3,2 раза соответственно. При остром приступе ПЗУГ уровень этих цитокинов в сыворотке крови увеличивается в 3,0 и 4,5 раза, в слезной жидкости – в 6,0 и 11,9 раза соответственно.

Автором доказано, что течение ПЗУГ сопровождается локальными гиперкоагуляционными сдвигами в системе гемостаза с увеличением содержания в слезной жидкости больного глаза плазминогена после подострого - в 39 раз - и острого - 48 раз - приступов ПЗУГ, а также повышение концентрации в слезе продуктов деградации фибриногена в 3,7 и 4,8 раз соответственно. Угнетение фибринолитической активности на местном уровне сопровождается тромбообразованием в сосудах радужки и цилиарного

тела при данной патологии, что подтверждается приведенными автором данными световой микроскопии.

Важными являются данные о наличии непатогенных мутаций, в частности, гена коллагена Col1A1 у больных ПЗУГ на фоне «влажной» формы возрастной макулярной дегенерации, обуславливающих врожденное аппозиционное первичное закрытие угла передней камеры в сочетании с патологическими изменениями хориоретинальных структур в центральных отделах глазного дна.

Выделение общих закономерностей, лежащих в основе развития ПЗУГ, обобщение полученного материала в патогенетические схемы заболевания и оптимизация существующей «рабочей» классификации патологии, представленные Н.А. Бакуниной в диссертации, определяют важное научно-теоретическое значение выполненной работы.

Вместе с тем, существуют несомненные прикладные аспекты, поскольку автором предложены четкие, обоснованные с патофизиологической точки зрения схемы комплексного лечения ПЗУГ. Кроме того, в рамках работы получено 3 патента РФ на изобретение.

Автором впервые показано, что проведение комплексного лечения ПЗУГ, включающего лазерные и/или хирургические манипуляции в сочетании с сосудистой и противовоспалительной терапией, обеспечивает стабильный гипотензивный эффект и улучшение зрительных функций в течение длительного (5-7 лет) периода наблюдения.

Установлено, что применение комплексного лечения ПЗУГ способствует статистически значимому увеличению плотности капилляров глубокого перипапиллярного сосудистого сплетения на уровне решетчатой пластинки склеры и усилению респерфузии в капиллярах глубокого сплетения на фоне нормализации ВГД.

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

Обоснованность и достоверность полученных результатов и выводов основываются на логичности построения и тщательной проработке всех этапов исследования, использовании достаточного количества клинического материала, использовании современных информативных методов исследования, тщательном анализе и сопоставлении полученных данных. Методы статистической обработки подобраны корректно, позволяют объективно оценить фактический материал, обеспечивают достоверность выводов и положений диссертации.

Полученные материалы обсуждены на различных научных форумах и представлены в большом количестве печатных работ по теме диссертации, в том числе, в достаточном количестве в периодических изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ для публикации материалов, используемых в диссертационных работах на соискание ученой степени кандидата/доктора наук, а также входящих в базы научного цитирования WOS и Scopus.

Материал, представленный в диссертации, получен и проанализирован автором лично.

Все вышеизложенное позволяет считать, что представленные автором данные достоверны, выводы обоснованы и отражают основное содержание диссертационной работы, а также соответствуют цели и задачам исследования.

4. Значимость для науки и практики полученных автором результатов

В ходе проведенного исследования получены новые данные фундаментального характера о патогенезе ПЗУГ, способствующие более полному и глубокому пониманию сущности данного заболевания.

Предложенная автором концепция патогенеза ПЗУГ создает основу для разработки практических рекомендаций по своевременной диагностике и лечению заболевания.

Внедрение в клиническую практику разработанной системы комплексного лечения ПЗУГ позволит существенно улучшить качество медико-социальной реабилитации пациентов с данной патологией. Получено 3 патента РФ на изобретение.

5. Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Полученные в диссертационной работе новые данные представляют несомненный интерес для специалистов, работающих в области патофизиологии, офтальмологии, медицинской генетики, а также могут быть использованы при чтении лекций по патофизиологии и офтальмологии в медицинских ВУЗах. Материалы диссертационного исследования следует учитывать в клинической практике лечебных учреждений офтальмологического профиля.

6. Оценка содержания диссертации, ее завершенность

Диссертация изложена на 288 страницах, состоит из введения, обзора данных научной литературы, описания материалов и методов, 8 глав результатов собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа хорошо иллюстрирована 63 таблицами и 85 рисунками. Список использованной литературы содержит 301 источник, из них 52 отечественных и 249 иностранных авторов.

Введение отвечает предъявляемым требованиям, содержит все необходимые разделы: обоснована актуальность и аргументирован выбор темы, сформулированы цель и задачи исследования, изложены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, представлены положения, выносимые на защиту и др.

Аналитический обзор научной литературы изложен полно и охватывает современные аспекты изучаемой проблемы. Объективно подходя к отбору

материала и концентрируя внимание на ключевых моментах развития заболевания, автор показывает критический срез проблемы. В данной главе детально рассмотрены такие патогенетические факторы ПЗУГ, как анатомо-топографические особенности строения угла передней камеры и иридохрусталиковой диафрагмы, первичные генетические дефекты и нарушения локальной гемодинамики. На большом литературном материале анализируется участие различных видов клеток и биологически активных веществ в механизмах развития заболевания. Существенное внимание уделяется также роли хронического воспаления в патогенезе ПЗУГ.

Выявление связей и взаимодействий между отдельными патогенетическими факторами, свидетельствуя о глубоком знании автором предмета исследования, в последующем служит основой для построения концептуальной схемы изучаемой проблемы.

Особое внимание уделяется и анализу современных тенденций и принципов лечения ПЗУГ.

Вторая глава диссертации содержит подробную характеристику проведенного исследования, детальное описание конкретных методик, используемых в работе. Сочетание молекулярно-генетических, морфологических и клинических исследований, использование современных гистологических, цитологических и офтальмологических методов позволили автору выполнить поставленные цель и задачи научной работы. Логика планирования и проведения исследования, наличие оригинальных методических подходов к изучаемой проблеме обеспечили необходимую целостность. Методы статистической обработки подобраны корректно, позволяют объективно оценить фактический материал, обеспечивают достоверность выводов и положений диссертации. Принципиальных замечаний по главе II не имею.

«Результаты собственных исследований» являются основным и наиболее объемным разделом рецензируемой работы. В представленных 8 главах автор последовательно описывает полученные данные, проводит их

сравнительный анализ и сопоставления, делает обоснованные заключения. В данном разделе подробно и последовательно представлены результаты молекулярно-генетических исследований ПЗУГ, данные иммунологических и морфологических исследований, данные о состоянии перипапиллярного кровотока и вегетативной нервной системы при остром и подостром приступах глаукомы.

Полученные в ходе комплексных исследований результаты существенно дополняют и конкретизируют имеющиеся представления о патогенезе ПЗУГ.

Несомненный интерес представляют данные клинико-инструментального обследования больных ПЗУГ как до лечения, так и в разные сроки после комплексного лечения. В главе проведен тщательный и глубокий анализ клинико-функциональной эффективности разработанных автором патогенетически обоснованных методов лечения заболевания.

В заключении автор анализирует результаты проведенных комплексных исследований, подводя их к единому знаменателю. Рассматривая в неразрывном единстве клинические, функциональные и морфологические проявления патологического процесса, автор устанавливает общую последовательность пространственно-временных изменений при развитии ПЗУГ, в том числе и на фоне «влажной» формы возрастной макулярной дегенерации. Установление сложных взаимосвязей и взаимодействий в патологическом очаге, их конкретизация с должной научной убедительностью, подкрепляемой адекватной аргументацией результатами собственных исследований, отражают научно-творческую самостоятельность предлагаемой концепции патогенеза заболевания.

Завершают содержательную часть диссертации выводы, которые полностью соответствуют фактическому материалу, цели и задачам работы.

Содержание автореферата соответствует диссертации, отражает основные результаты, необходимые для суждения об обоснованности выводов.

По теме диссертации опубликована 21 научная работа, из них 12 - в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикаций научных результатов диссертаций, 8 - в журналах, индексируемых в базе данных Scopus, 1 - в зарубежном журнале. Получено 3 патента на изобретение Российской Федерации.

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 содержанию, изложению результатов и оформлению диссертации нет.

Вместе с тем, в процессе ознакомления с диссертацией в порядке дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Какова роль изменений толщины собственно сосудистой оболочки в патогенезе приступа ПЗУГ?
2. Каковы Ваши рекомендации относительно антиангиогенной терапии у пациентов с патологией заднего отрезка глаза на фоне ПЗУГ.

Тем не менее, возникающие дискуссионные вопросы не умаляют достоинств и значимости проделанной автором работы.

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

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 законченным трудом, в котором решена проблема, имеющая важное фундаментальное и прикладное значение для медицинской науки, а именно раскрыты и всесторонне изучены клинико-патогенетические закономерности

развития ПЗУГ, а также разработана дифференцированная схема лечебно-профилактических мероприятий заболевания.

По своей актуальности, научно-методическому уровню, научно-практической новизне, значимости полученных результатов и выводов работа полностью соответствует требованиям пункта 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 29.05.2017 г., № 1024 от 28.08.2017 г., № 1168 от 01.10.2018 г., № 426 от 20.03.2021 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор Н.А. Бакунина заслуживает присуждения степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.03.03 - Патологическая физиология и 3.1.5 - Офтальмология (медицинские науки).

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой офтальмологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
врач-офтальмолог высшей категории,
доктор медицинских наук (14.03.03 - патологическая физиология, 14.01.07 - глазные болезни), профессор

Кривошеина Ольга Ивановна

« 29 » июня 2022 г.

Личную подпись доктора медицинских наук, профессора Ольги Ивановны Кривошеиной заверяю.

Начальник отдела кадров

Е.В. Лаптева

Юридический и почтовый адрес: ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России
634050, г. Томск, Московский тракт, 2; Конт. телефон: 8 (3822) 901-101, вн. 1203. E-mail: rector@ssmu.ru, kaf.oftalmolog@ssmu.ru Web-сайт: <http://www.ssmu.ru>