

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Бакуниной Натальи Александровны на тему: «Повышение эффективности лечения закрытоугольной глаукомы на основе новых представлений о патогенезе заболевания», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.03.03 – патологическая физиология, 3.1.5. Офтальмология (медицинские науки).

Диссертация Н.А. Бакуниной посвящена патогенезу наиболее тяжелой формы глаукомы-первичной закрытоугольной (ПЗУГ); биоинформатической обработке и анализу файлов генетического исследования fastq; расчету коэффициента вегетативной дисфункции, поискам клинических и лабораторных биомаркеров для диагностики; результатам лечения пациентов с первичной закрытоугольной глаукомой (ПЗУГ) и смешанной глаукомой, в том числе в сочетании с возрастной макулярной дегенерацией (ВМД). Количество ослепших от ПЗУГ пациентов неуклонно растет, что подтверждает актуальность выбранной темы. На основании найденных патогенетических звеньев Бакунина Н.А. предлагает дополнить традиционную факоемульсификацию при ПЗУГ сосудистой, противовоспалительной и антифибринолитической терапией.

Выявленные автором цитокины-биомаркеры, симпатикотония, патогенетически значимые генетические полиморфизмы позволяют предотвратить возникновение острого приступа глаукомы с помощью превентивной факоемульсификации на контрлатеральном глазу. Актуальным является использование новых методик исследования при ПЗУГ: полноэкзомного секвенирования генов, ОКТ-ангиографии, инверсионной вольтамперометрии. Учитывая выявленные генетические полиморфизмы, автор рассматривает с новой позиции патогенез пролиферативных процессов при ПЗУГ и ВМД, активацию различных сигнальных путей при пролиферации. Изучены наиболее важные интересующие аспекты коагулограммы на тромбоэластограмме. Это позволило доказать хроническую эндотелиальную дисфункцию, приводящую к образованию циркулирующих иммунных комплексов на «обнаженный» коллаген сосудистой стенки. Бакуниной Н.А. предложена классификация ПЗУГ на основе найденных патогенетически значимых генетических полиморфизмов. Особое внимание уделено хронической закрытоугольной и смешанной глаукоме, патогенез которых несколько отличается от приступа глаукомы.

Автореферат написан по общепринятой форме, изложен хорошим литературным языком, отражает все этапы и содержание исследования.

Автором четко сформулированы цель и основные задачи исследования. Автором проведено обследование и лечение пациентов, изучен большой объем клинического материала и медицинской документации - данные 346 пациентов (415 глаз), разделенные

на группы в зависимости от методов обследования. 236 пациентов с ПЗУГ разделены на группы в зависимости от назначенного и полученного метода лечения или исследования.

Патология выявлялась в соответствии с современными диагностическими критериями. Длительность наблюдения за пациентами достигала 15 лет. В работе применялись современные методы исследования. Достоверность результатов работы не вызывает сомнений. Результаты исследований подвергнуты статистической обработке с использованием стандартных пакетов программ (Statistica 7), включающих вычисление среднего арифметического значения (M), ошибки среднего арифметического значения (m), минимального и максимального значений. Приводимые параметры проверялись на соответствие закону нормального распределения (критерий Шапиро – Уилка, $p > 0,05$). Числовые данные, имеющие нормальное распределение, представлены в формате: $M \pm m$. При распределении, отличном от нормального (критерий Шапиро – Уилка, $p < 0,05$), данные уровня плазминогена и продуктов деградации фибрина, показатели свертываемости крови представлены в виде медианы (Me – среднее арифметическое значение) и квартилей (25%; 75%). Непараметрические данные были проанализированы с помощью критериев Манна Уитни.

Автор приводит результаты исследований, главными из которых являются следующие:

1. В российской популяции пациентов с диагнозом «первичное закрытие угла передней камеры, возрастная макулярная дегенерация сетчатки» при наличии «влажной» формы ВМД с врожденным аппозиционным первичным закрытием угла передней камеры (не синехиальным) выявлено сочетание непатогенных мутаций (ARMS2 rs10490924, MFRP – rs3814762, rs36015759 и rs2510143, COL1A1 rs25864884).

2. Нарушения в системе гемостаза больных первичными формами глаукомы взаимосвязаны с повышением содержания в сыворотке крови циркулирующих иммунных комплексов (Ед. ОП).

3. Нарушение регионарного кровотока в хориоидальных сосудах, связанное с выраженной симпатикотонией, способствует развитию приступа глаукомы.

4. Повышение жесткости радужки и локальный тромбо -геморрагический синдром, характеризующийся формированием внутрисосудистых агрегатов, пристеночным тромбообразованием в неососудах радужки, фибринообразованием в тканях, сопровождают приступ глаукомы.

5. Нарушение регионарного кровотока характеризуется снижением плотности сосудов в глубоком перипапиллярном сосудистом сплетении на уровне lamina cribrosa до $33 \pm 5,6\%$ у пациентов с приступом глаукомы, до $39 \pm 5,7\%$ у пациентов со смешанной глаукомой относительно контрлатеральных глаз ($p < 0,05$), коррелирует с истончением слоя ганглиозных клеток и соотносится с повышением симпатической регуляции кровотока.

6. При лечении ПЗУГ и смешанной глаукомы показана высокая эффективность препарата пентоксифиллин, одновременно блокирующего синтез провоспалительных цитокинов и улучшающего реологические свойства крови.

7. При повышении «хориоидального» давления во время приступа глаукомы, а также при смешанной глаукоме показана фактоэмульсификация в сочетании с иридэктомией, что снижает «хориоидальное» давление в 1,23 раза и индуцирует значительное улучшение перипапиллярной перфузии ($p \leq 0,05$) – до $51 \pm 3,5\%$.

8. Для восстановления регионарного кровотока во время острого и подострого приступов глаукомы, а также при смешанной глаукоме в схемы лечения необходимо включение: внутривенной стероидной противовоспалительной терапии с первых дней приступа, выполнение фактоэмульсификации хрусталика без превентивной иридэктомии, использование вазопротекторной терапии пентоксифиллином в пред- и послеоперационном периоде.

Представленные выводы и практические рекомендации соответствуют целям и задачам исследования.

Основные положения диссертации апробированы на научно-практических конференциях и конгрессах, посвященных проблемам офтальмологии и генетики. По теме диссертации опубликованы 21 научная работа, 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.

Заключение: Таким образом, судя по автореферату, диссертация Бакуниной Натальи Александровны на тему «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

первичной закрытоугольной глаукомы в зависимости от экспрессии гена Col1A1 и генетических патогенетически значимых полиморфизмов, в зависимости от преобладания симпатической нервной регуляции и от уровня провоспалительных цитокинов, что расширяет перспективы превентивной и таргетной терапии этого заболевания и имеет важное значение для специальностей Патологическая физиология и Офтальмология (медицинские науки). 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 докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.03.03 – Патологическая физиология и 3.1.5. Офтальмология (медицинские науки).

Заведующий кафедрой офтальмологии

Академии постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»

(125371, г. Москва, Волоколамское ш., 91,

+7 (495) 491-90-20, www.medprofedu.ru, info@medprofedu.ru)

доктор медицинских наук, профессор

Владимир Николаевич Трубилин

Подпись профессора В.Н. Трубилина заверяю

Ученый секретарь Академии постдипломного образования

ФГБУ ФНКЦ ФМБА России

О.О. Курзанцева

«PS» PS 2022 года

