

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, Киселёвой Ольги Александровны, начальника отдела глаукомы Федерального государственного бюджетного учреждения «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертацию Карловой Елены Владимировны на тему: «Увеосклеральный отток внутриглазной жидкости и возможности его активации в лечении больных первичной открытоугольной глаукомой», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.07 – Глазные болезни

Актуальность темы выполненного исследования

Проблема профилактики слепоты от глаукомы и повышения эффективности ее лечения на протяжении многих лет остается одной из наиболее актуальных в офтальмологии. Неуклонный рост числа больных глаукомой и слепых вследствие этого заболевания определяет увеличение экономических потерь, связанных с затратами на льготное лекарственное обеспечение, выплаты лицам со стойкой утратой трудоспособности и пр.

Патогенез первичной открытоугольной глаукомы на сегодняшний день продолжает оставаться предметом дискуссий, однако хорошо известно, что его важнейшим звеном является нарушение оттока внутриглазной жидкости. Поэтому активация оттока является наиболее целесообразным направлением лечения глаукомы. Большинство исследователей сходится во мнении, что роль увеосклерального оттока при глаукоме существенно возрастает. Однако именно увеосклеральный путь оттока считается наименее изученным. Это определяет необходимость изучения данного пути оттока и разработки эффективных способов его использования для лечения первичной открытоугольной глаукомы. В связи с чем диссертационное исследование Карловой Елены Владимировны, посвященное повышению эффективности лечения первичной открытоугольной глаукомы путем активации увеосклерального оттока на основании изучения особенностей этого пути, является особенно актуальным.

«10»	В. № 455
Листов	«17» 10 206
«Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации	
Тел./факс: 8 (846) 333-29-76	

**Новизна исследования и полученных результатов, степень
обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций,
сформулированных в диссертации**

Автором впервые показано, что увеосклеральный отток внутриглазной жидкости осуществляется через увеальные слои трабекулярного аппарата, пространства между волокнами меридиональной порции цилиарной мышцы, супрахориоидальное пространство с клапанной системой супрахориоидеи, паравазальные пространства трансклеральных сосудов. На основании полученных экспериментальных данных предложена концепция строения увеосклерального пути оттока у человека, которая используется автором для разработки способа хирургического лечения первичной открытоугольной глаукомы.

В работе также усовершенствован клинический способ измерения увеосклерального оттока, базирующийся на использовании серийно выпускаемых расходных материалов и офтальмологического оборудования, что впервые позволило сделать методику общедоступной. Верифицировать результаты данного способа измерения позволило специальное сравнительное исследование 32 здоровых лиц и 57 пациентов с первичной открытоугольной глаукомой, у которых были использованы оба способа измерения увеосклерального оттока. Впервые выполнены клинические измерения увеосклерального оттока у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой, получающих терапию препаратами различных фармакологических групп (189 пациентов 230 глаз). Показано, что механизм действия препарата и, в частности, его воздействие на увеосклеральный отток, может определять эффективность терапии в отношении стабилизации зрительных функций при глаукоме. Впервые в клинических условиях исследовано влияние селективной лазерной трабекулопластики, выполненной на фоне медикаментозной терапии, на увеосклеральный отток (41 пациент 41 глаз) и определено место данного вмешательства в системе лечения пациентов с первичной открытоугольной глаукомой.

Автором впервые предложено гипотензивное хирургическое вмешательство непроникающего типа с имплантацией коллагенового дренажа, активизирующее увеосклеральный отток, способ фиксации склерального лоскута и микрохирургические инструменты для его проведения (патенты РФ №№ 2535790, 2493787, 146617, 146618). Оценка его результатов проведена на достаточном клиническом материале (192 пациента 192 глаза) с использованием современных статистических инструментов и убедительно демонстрирует гипотензивную эффективность и стабилизирующее воздействие на зрительные функции в отдаленные сроки наблюдения.

На основании проведенных в работе клинических исследований автором предложен алгоритм лечения больных первичной открытоугольной глаукомой, основанный на приоритете активации увеосклерального оттока. В специальном исследовании, посвященном оценке эффективности предлагаемого алгоритма на достаточном материале (156 пациентов, 156 глаз) показано, что его использование позволяет добиться лучшей стабилизации зрительных функций по сравнению со стандартными рекомендациями.

Дизайн исследования соответствует цели и задачам. Статистическая обработка результатов исследования выполнена с использованием современных средств статистического анализа и базируется на принципах доказательной медицины.

Автором опубликовано 47 работ по теме диссертации, из них 23 в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, получено 2 патента РФ на изобретение, 2 патента РФ на полезную модель.

Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования

Научно-практическое значение обусловлено тем, что в работе: впервые получены экспериментальные данные об особенностях морфо-функциональной организации увеосклерального пути оттока у человека, ключевыми элементами которого являются: непрерывный переход интертрабекулярных щелей в пространства между пучками цилиарной мышцы

и клапаноподобная система супрахориоидеи; усовершенствован способ измерения увеосклерального оттока, что впервые обеспечило его широкое клиническое использование и позволило получить новые достоверные данные о влиянии лечения первичной открытоугольной глаукомы на различные виды оттока внутриглазной жидкости; получены новые данные о взаимосвязи стабилизации зрительных функций и величины увеосклерального оттока у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой при медикаментозном, лазерном и хирургическом лечении; впервые предложена хирургическая операция для активации увеосклерального оттока, разработанная на основе данных о его морфо-функциональной организации; впервые предложен способ фиксации склерального лоскута при антиглаукоматозных операциях, позволяющий в раннем послеоперационном периоде регулировать распределение оттока жидкости между супрахориоидальным и субконъюнктивальным пространством, что существенно расширяет возможности хирургического лечения глаукомы; предложены новые микрохирургические инструменты для хирургического лечения глаукомы, которые позволяют сократить время хирургического вмешательства и улучшить его результаты; предложен новый комплексный подход к лечению первичной открытоугольной глаукомы, основанный на активации увеосклерального оттока, что позволяет обеспечить дополнительную эффективность в отношении стабилизации зрительных функций.

Оценка содержания диссертации

Диссертация изложена на 326 страницах машинописного текста, иллюстрирована 106 рисунками и 56 таблицами. Работа построена по классической схеме: состоит из введения, основной части, состоящей из обзора литературы, главы «Материал и методы», шести глав собственных исследований, заключения, содержащего выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, списка литературы, включающего 435 источников, из них 148 отечественных и 287 зарубежных.

Во введении отражена актуальность работы, подтвержденная данными литературы, формулируются цель и задачи исследования. Обзор литературы посвящен экспериментальным и клиническим исследованиям увеосклерального оттока, вопросам медикаментозной, лазерной и хирургической активации увеосклерального оттока.

Материал и методы исследования подробно описаны в Главе 2. В экспериментальной части работы используется перфузия глазных яблок, являющаяся классическим методом для изучения путей оттока, микроанатомическая препаровка, гистологическое исследование. В клинической части работы используются современные офтальмологические диагностические методики, обеспечивающие точность и высокую информативность результатов, а также оригинальный метод измерения увеосклерального оттока в модификации автора.

Глава 3 посвящена результатам экспериментальных исследований донорских глаз, которые разделены на четыре серии. Представленные иллюстрации высокого качества, демонстрируют ход эксперимента и морфологию изучаемых структур в виде гистологических препаратов стандартной окраски и окраски на виментин, являющийся компонентом цитоскелета. Результаты экспериментов подробно описаны и обсуждены. Они служат основой концепции строения увеосклерального пути оттока предлагаемой автором.

В Главе 4 описывается предлагаемая автором модификация клинического способа измерения увеосклерального оттока. Она состоит в замен перилимбального вакуум-компрессионного кольца из медицинской резины н серийно выпускаемое вакуумное устройство для блокировани эписклеральных венозных сосудов при проведении тонографического определения коэффициента легкости оттока по увеосклеральному пути. Эт существенно снижает травматичность, упрощает технику исследования делает его общедоступным. Обоснование модификации включает в себ математические расчеты, подтверждающую их прямую вакуумметрию,

также оценку воздействия вакуумного устройства на биомеханические свойства роговицы при помощи анализатора биомеханических свойств роговицы. Далее представлены результаты клинического измерения увеосклерального оттока у здоровых лиц и пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Выполненный автором на высоком методическом уровне статистический анализ продемонстрировал отсутствие значимых различий между результатами измерений, выполненных при помощи ранее существовавшей и модифицированной автором методики, что является дополнительным аргументом в пользу применения предлагаемого модифицированного клинического способа измерения увеосклерального оттока.

Глава 5 является самой большой по объему и содержит результаты медикаментозного лечения пациентов первичной открытоугольной глаукомой препаратами различных фармакологических групп. Для исследования отобраны пациенты с компенсированным внутриглазным давлением в течение всего срока наблюдения (2 года). Однако динамика зрительных функций по данным компьютерной периметрии и уменьшение толщины слоя нервных волокон сетчатки за период наблюдения имеют достоверные межгрупповые различия, как и показатели увеосклерального оттока. В группах с большей долей увеосклерального оттока отмечалась лучшая стабилизация зрительных функций. Внутригрупповой корреляционный анализ показал зависимость изменения полей зрения и величины увеосклерального коэффициента в группах препаратов, активирующих увеосклеральный отток. Полученные автором данные обосновывают принципы патогенетически ориентированной терапии глаукомы, в соответствии с которыми именно усиление оттока является наиболее целесообразным способом снижения внутриглазного давления. То обстоятельство, что описанные закономерности ослабевают или исчезают при далекозашедшей стадии глаукомы, указывает на необходимость ранней смены тактики лечения при прогрессировании заболевания.

Селективная лазерная трабекулопластика и ее воздействие на увеосклеральный отток внутриглазной жидкости у пациентов на фоне медикаментозной терапии обсуждается в главе 6. При сравнении двух групп пациентов, получавших монотерапию латанопростом и тимололом, было выяснено, что дополнительный гипотензивный эффект селективной лазерной трабекулопластики реализуется преимущественно за счет общего воздействия на отток без существенного перераспределения его составляющих. По итогам обследования автором определяется место селективной лазерной трабекулопластики в системе лечения пациентов с первичной открытоугольной глаукомой: данное вмешательство может служить дополнением к любому виду терапии, включая аналоги простагландинов.

Глава 7 посвящена разработке гипотензивного хирургического вмешательства – непроникающей синустрабекулэктомии с имплантацией коллагенового дренажа и активацией увеосклерального оттока. То обстоятельство, что для данного вмешательства используются расходные материалы отечественного производства, повышает ценность разработки в условиях импортозамещения. В главе подробно описана техника хирургического вмешательства и приведена его схема. Также описаны предлагаемые автором микрохирургические инструменты, использование которых улучшает качество и сокращает время операции. Представлены результаты хирургического лечения пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Статистический метод формирования контрольной группы определяет высокую значимость полученных различий и достоверность результатов. Автором рассматриваются различные критерии успеха гипотензивных хирургических вмешательств, что позволяет полно и объективно оценить гипотензивный эффект в основной и контрольной группах. Стабилизация зрительных функций оценивается при помощи кривых Каплана-Мейера, что является наглядным способом сравнения основной и контрольной групп. Кроме того, проведен анализ рисков с расчетом

показателей снижения абсолютного и относительного риска, отношения шансов, числа больных, которых необходимо лечить.

Также автором прослежено количество гипотензивных препаратов, используемых пациентами до и после хирургического вмешательства, таким образом, проведена оценка не только полного, но и квалификационного успеха хирургии, что соответствует современным стандартам. При помощи всех этих инструментов убедительно продемонстрировано преимущество предлагаемого хирургического вмешательства – непроникающей синустрабекулэктомии с имплантацией стойкого к биодеструкции коллагенового дренажа и активацией увеосклерального оттока. Вмешательство позиционируется автором как оптимальное для лечения глаукомы ранних стадий, что особенно важно при выборе тактики.

Результаты собственных исследований закономерно завершает глава 8, в которой описываются принципы лечения первичной открытоугольной глаукомы, основанные на активации увеосклерального оттока. Данные принципы положены в основу предлагаемого автором алгоритма лечения больных первичной открытоугольной глаукомой, представляющего собой пошаговую стратегию. Необходимо отметить, что помимо вариантов лечения (терапевтического, лазерного и хирургического) обсуждаются различные варианты наблюдения пациентов, включающие стандартное наблюдение и наблюдение с увеличенной кратностью морфометрических и функциональных исследований. Оценка эффективности предлагаемого алгоритма проводится автором в соответствии с принципами доказательной медицины по критерию сохранности зрительных функций.

Выводы соответствуют цели и задачам исследования, убедительны и достоверны, практические рекомендации отражают возможности применения результатов работы в ежедневной офтальмологической практике. Список литературы оформлен в соответствии с современными требованиями.

Имеются следующие вопросы к диссертанту:

1. Что Вы можете сказать о нейропротекторном действии аналогов простагландинов и учитывалось ли оно в Вашей работе?
2. Знакомы ли Вы с работами по влиянию аналогов простагландинов на биомеханические характеристики склеральной капсулы глаза и какое влияние они оказали на дизайн Вашего исследования?

Соответствие содержания автореферата основным положениям

и выводам диссертации

Автореферат диссертации полностью соответствует ее содержанию, снабжен достаточным количеством иллюстративного материала, оформлен в соответствии с существующими требованиями.

Заключение

Диссертационная работа Карловой Елены Владимировны «Увеосклеральный отток внутриглазной жидкости и возможности его активации в лечении больных первичной открытоугольной глаукомой», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.07 – Глазные болезни, является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием, в котором на основании проведенных автором экспериментальных и клинических исследований, разработан алгоритм медикаментозной, лазерной и хирургической активации увеосклерального оттока, что позволило решить проблему повышения эффективности лечения больных первичной открытоугольной глаукомой путем разработки комплексной системы активации увеосклерального оттока, что имеет важное научное и социально-экономическое значение.

По актуальности темы, методическому уровню, объему проведенных исследований, их достоверности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа «Увеосклеральный отток внутриглазной жидкости и возможности его активации в лечении больных первичной открытоугольной глаукомой» полностью соответствует пп. 9-14

«Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013г. (в редакции постановления Правительства РФ № 335 от 21.04.2016 г.), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Карлова Елена Владимировна достойна присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.07 – Глазные болезни.

Официальный оппонент:

Начальник отдела глаукомы
Федерального государственного
бюджетного учреждения
"Московский научно-исследовательский
институт глазных болезней им. Гельмгольца
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(105062, г. Москва, ул. Садовая-
Черногрязская, 14/19,
тел. 8(495)625-87-73, сайт:
<http://helmholtzeyeinstitute.ru/>,
адрес электронной почты:
kanc@igb.ru)
доктор медицинских наук

Киселёва 11.10

Киселёва Ольга Александровна

Заверяю

Ученый секретарь
ФГБУ МНИИ ГБ им. Гельмгольца
Минздрава России
кандидат медицинских наук



Орлова
Орлова Елена Николаевна

С отзывом ознакомлена 17.10.2016г. ЧФ