

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора кафедры Куроедова А.В. на диссертационную работу Балалина Сергея Викторовича **«Система диагностики и лечения первичной открытоугольной глаукомы с использованием гемодинамических критериев в оценке их эффективности»**, представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.07 - глазные болезни

Актуальность темы

Интерес офтальмологической общественности к проблеме глаукомы понятен и обусловлен рядом факторов. Во-первых, глаукома является социально-значимым заболеванием, что обусловлено значительным ее распространением в популяции. Структура населения современной России такова, что самой быстрорастущей группой являются люди в возрасте старше 60 лет, что, в свою очередь, прогнозирует и увеличение числа больных с глаукомой. Так, по данным проф. А.М. Южакова и соавт. (1991, 2003) распространенность глаукомы в России увеличилась с 679 000 до 772 772 человек, а опубликованные в 2011 году данные Министерства здравоохранения Российской Федерации указывают на 1 113 923 диагностированных случаев глаукомы. Таким образом, за неполные 20 лет число диагностированных случаев (пациентов, болеющих глаукомой) увеличилось почти на 40%. Во-вторых, глаукома - тяжелое заболевание с неясной этиологией, и сложными, все еще недостаточно изученными звеньями патогенеза и серьезным прогнозом. В свою очередь, высокий процент заболеваемости и распространенности глаукомы коррелирует с неблагоприятными показателями инвалидности. Следует признать, что глаукома сегодня стала одной из первых причин слепоты и слабовидения в нашей стране.

Глаукому относят к мультифакторным заболеваниям с пороговым эффектом. Многочисленные факторы риска, отвечающие за возникновение глаукомы и сопровождающие ее на всем протяжении, зачастую не позволяют провести детальную оценку состояния отдельно взятого пациента, учитывая прогрессивно текущий характер заболевания. В этой связи, исследователей не перестает привлекать такой показатель, как уровень внутриглазного давления (ВГД), являясь одним из наиболее подробно обоснованных факторов риска прогрессирования глаукомы и развития глаукомной оптической нейропатии (ГОН). В настоящее время именно понижение уровня ВГД является подтвержденным способом профилактики глаукомы у пациентов с офтальмогипертензией и замедления прогрессирования ГОН у больных с установленным диагнозом «глаукома». Естественно, что основным направлением в лечении больных первичной глаукомой стало понижение повышенного уровня внутриглазного давления (ВГД) до значений индивидуальной нормы, что признается большинством исследователей. Однако в современной литературе присутствует дискуссия по этому вопросу, что

связано как с отсутствием унификации терминологии, так и вследствие отсутствия доступного (удобного) способа определения индивидуально переносимого (толерантного) внутриглазного давления, который бы учитывал индивидуальные особенности пациента. Также нет данных об определении т.н. «целевого» давления у больных глаукомой с позиции толерантного внутриглазного давления, а разработка методики его определения все еще остается научным приоритетом в глаукоматологии. В настоящий момент известно, что толерантное давление зависит от возраста, уровня систолического и диастолического артериального давления, переднезаднего размера глазного яблока (степени рефракции), толщины роговой оболочки в ее оптической зоне, вязко-эластичных свойств глаза, стадии глаукомы и других факторов.

Многофакторный анализ совокупного влияния основных факторов риска на толерантное давление в полноценном клиническом исследовании до настоящего времени не проводился. По данным литературы недостаточно изученной остается взаимосвязь между толерантным уровнем внутриглазного давления и показателями гемодинамики глаза, а также скоростью прогрессирования глаукомного процесса. Также нуждаются в дальнейшей разработке способы исследования толерантности и интолерантности зрительного нерва у больных первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) и решение проблемы персонализации таких исследований.

Вышеизложенное дает основание утверждать актуальной целью исследования диссертанта, сформулированную в разработке системы алгоритмов диагностики, мониторинга и лечения больных ПОУГ на основании установления закономерностей гемодинамических и морфофункциональных взаимоотношений в зрительном анализаторе при толерантном и интолерантном внутриглазном давлении. Многочисленные задачи, поставленные автором и соответствующие цели работы, должны указать последовательное решение указанной проблемы, что позволит повысить эффективность ранней диагностики и качество лечения больных с ПОУГ на основе снижения офтальмотонуса до индивидуальной нормы. С этих позиций диссертационная работа Балалина С.В. является актуальной по замыслу.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Балалина С.В. включает список сокращений, введение, обзор литературы, 3 главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Диссертация представлена на 325 страницах компьютерного текста, содержит 71 таблицу и 55 рисунков. Библиографический список состоит из 505 источников (из них, 288 отечественных) авторов.

Введение посвящено объяснению факторов риска глаукомы с позиции повышенного уровня офтальмотонуса и клиническому значению исследования толерантного давления у больных с ПОУГ для подбора необходимого медикаментозного лечения, оценки его эффективности и решения вопросов, связанных с необходимостью перехода от медикаментозного метода лечения к лазерным или хирургическим вмешательствам.

В обзоре литературы, состоящего из двух разделов, диссертант отмечает важность исследования гемодинамики глаза и морфофункционального состояния зрительного анализатора при толерантном и интолерантном уровнях внутриглазного давления у больных с ПОУГ. Это позволит по данным автора определить наиболее информативные показатели гемодинамики глаза, которые могут быть использованы для определения толерантного давления у больных первичной открытоугольной глаукомой, а также выявить факторы риска, которые оказывают влияние на уровень толерантного давления и на скорость прогрессирования глаукомного процесса. Автором внимательно анализируются нагрузочные функциональные пробы, предложенные исследователями для ранней диагностики ПОУГ. Обзор литературы отражает все аспекты изучаемой проблемы, написан компетентно и обстоятельно, носит критический характер с четко выраженным мнением автора по дискуссионным вопросам.

Во второй главе «Собственные исследования» представлена общая характеристика контингента обследованных лиц, методики исследования, а также методики статистического анализа. В рамках решения задач исследования, было обследовано 1743 пациента (2414 глаз). Больные с ПОУГ составили 1310 человек (1638 глаз), пациенты с глазной гипертензией было 68 человек (136 глаз) и еще 365 пациентов (640 глаз) составили лица контрольной группы. Средний возраст пациентов по группам составил: $65,6 \pm 0,23$ лет; $58,1 \pm 0,6$ лет; $57,8 \pm 0,4$ лет соответственно. Следует отметить, что в группе больных с глаукомой большой удельный вес занимают пациенты с начальной стадией болезни (1037 глаз).

Наряду со стандартными общеклиническими и офтальмологическими методами обследования пациентов в диссертации подробно освещены специализированные методы диагностики и методы, разработанные непосредственно автором: тоноскопический метод определения толерантного уровня внутриглазного давления; метод динамической дифференциальной тонометрии для исследования ригидности корнеосклеральной оболочки глаза; метод исследования чувствительности зрительного нерва к интолерантному давлению по результатам статической автоматизированной селективной периметрии при проведении вакуум-периметрической пробы.

Анализ результатов собственных исследований представлен в 3 и 4 главах диссертационной работы. В первой из них, диссертант больше места отводит анализу диагностического поиска, в другой - непосредственно результатам проведенного лечения.

На основании исследования гемодинамики глаза у больных первичной открытоугольной глаукомой при толерантном и интолерантном давлении диссертант определил по данным офтальмотоноскопии наиболее информативные показатели, которые могут быть использованы для исследования индивидуально переносимого давления. Установленный средний уровень ВГД у больных глаукомой был $23,5 \pm 0,18$ мм рт.ст. ($M \pm m$). Автором установлено, что толерантное давление находится у больных с ПОУГ в диапазоне от 13 до $19,6$ мм рт.ст., а среднее его значение равно $16,5 \pm 0,1$ мм

рт.ст. При этом определено, что целевое давление ниже уровня толерантного давления в среднем на $2,5 \pm 0,03$ мм рт.ст., что соответствует индивидуальному давлению у здоровых лиц, и находится в диапазоне от 11 до 17 мм рт.ст.

На основании исследований были определены факторы, которые оказывают влияние на уровень толерантного давления: возраст пациента, артериальное давление в плечевой артерии, толщина роговицы в ее центральной зоне, переднезадний размер глазного яблока и стадия глаукомы. На основании многофакторного корреляционного анализа и математического моделирования разработано компьютерное программное обеспечение для определения толерантного и целевого давления у больных с ПОУГ с учетом возраста и диастолического уровня артериального давления, что имеет непосредственное прикладное значение.

На основании динамического наблюдения за больными с ПОУГ автор приходит к выводу, что для стабилизации глаукомного процесса необходимо добиваться, чтобы на фоне лечения колебания офтальмотонуса не превышали толерантное давление. В этом случае удается достигнуть стабилизации глаукомного процесса по данным автора в 94,5% случаях.

Диссертант приходит к заключению о необходимости выделения понятий толерантности и интолерантности зрительного нерва. При этом под толерантностью зрительного нерва к внутриглазному давлению следует понимать морфофункциональную сохранность зрительного нерва и нормализацию эластичности внутриглазных сосудов при значениях ВГД, не превышающих толерантное давление. Под интолерантностью зрительного нерва следует понимать его чувствительность к повышенному интолерантному уровню внутриглазного давления, которое вызывает в глазу гемодинамические и морфофункциональные нарушения. Более того, автор нашел, что стабилизация зрительных функций и сохранность морфометрических показателей у больных с начальной стадией глаукомы было достигнуто на фоне медикаментозного лечения через год в 97,2% случаев, при индексе интолерантности не выше нуля. Схожие по эффективности результаты продемонстрированы при использовании автором лазерных методов лечения у больных с начальной стадией глаукомы: так, по данным автора стабилизация зрительных функций была установлена у 100% пациентов с начальной стадией ПОУГ при использовании селективной лазерной трабекулопластики (СЛТ) через год после ее проведения и у 93,6% - через 5 лет. Вместе с тем, автор указывает (табл. 59), что повторную процедуру потребовалось выполнить на 492 глазах. Автор обоснованно считает, по индексу интолерантности возможно проводить прогнозирование динамики изменений зрительных функций и выбирать оптимальный метод лечения.

В заключении автор раскрывает основные положения диссертации и формирует выводы, которые соответствуют поставленным задачам.

Научная новизна

Научная новизна диссертации заключается в том, что автором определены наиболее информативные показатели офтальмосфигмографии для определения толерантного уровня внутриглазного давления у больных с ПОУГ.

Впервые установлена многофакторная зависимость толерантного внутриглазного давления у больных первичной открытоугольной глаукомой от системного артериального давления, возраста пациента, центральной толщины роговицы, переднезаднего размера глазного яблока и стадии глаукомы.

Диссертантом введены понятия толерантности и интолерантности зрительного нерва при первичной открытоугольной глаукоме.

Разработаны тоносфигмографический способ определения толерантного уровня давления, способ исследования чувствительности зрительного нерва к интолерантному уровню внутриглазного давления для диагностики глазной гипертензии и начальной стадии ПОУГ.

Для прогнозирования скорости прогрессирования глаукомного процесса автором определены значения индекса интолерантности уровня внутриглазного давления. Для стабилизированной глаукомы необходимым условием является снижение интолерантного давления до целевого, при этом колебания офтальмотонуса не превышают толерантное давление, а индекс интолерантности меньше или равен нулю. При нестабилизированной глаукоме колебания офтальмотонуса превышают толерантное давление. При медленной скорости прогрессирования глаукомы индекс интолерантности составляет $2,6 \pm 0,4$ мм рт.ст. и не превышает 4,7 мм рт.ст. При быстрой скорости прогрессирования глаукомного процесса значения индекса интолерантности превышают 4,7 мм рт.ст.

Практическая ценность

Практическая значимость исследования состоит в создании системы алгоритмов диагностики, мониторинга и лечения больных первичной открытоугольной глаукомы на основании определения толерантного внутриглазного давления, гемодинамики глаза и морфофункциональной оценки состояния зрительного анализатора.

Автором разработан информативный тоносфигмографический метод определения толерантного внутриглазного давления у больных глаукомой с учетом системного артериального давления (патент на изобретение № 2212866 от 26.11.2001 г.).

Разработана и внедрена в практику удобная и интуитивно-понятная таблица для определения толерантного уровня внутриглазного давления с учетом артериального давления и возраста больных глаукомой.

Научная новизна исследований подтверждена 13 Патентами РФ на изобретение за период с 2001 по 2011 гг.

Разработано программное обеспечение для определения толерантного давления с учетом артериального давления, возраста пациента, центральной толщины роговицы, переднезаднего размера глазного яблока и стадии глаукомы. Разработан и внедрен в клиническую практику вакуумный окулокомпрессор (патент на изобретение №2326633 от 13.02. 2007 г.) для проведения нагрузочной пробы с искусственным повышением внутриглазного давления у пациентов с подозрением на глаукому. Для ранней и дифференциальной диагностики глаукомы и глазной гипертензии, глаукомы с нормальным давлением диссертантом разработаны и внедрены в клиническую

практику способы, основанные на исследовании чувствительности зрительного нерва к компрессионной офтальмогипертензии по данным статической автоматизированной селективной периметрии (САСП). На данные способы диагностики получены патенты РФ на изобретения № 2303388 от 24.01.2006 г. и №2465808 от 04.05.2011 г. Разработан способ дифференциальной динамической тонометрии для исследования ригидности корнеосклеральной оболочки глазного яблока (патент на изобретение № 2314015 от 21.04.2006 г.). Данный способ позволяет более точно измерить внутриглазное давление с учетом ригидности корнеосклеральной оболочки. Разработан и внедрен в клиническую практику периметр для исследования поля зрения у пациентов с низкой остротой зрения (патент на изобретение № 2376926 от 17.06.2008 г.).

Разработано устройство для наблюдения объектов под микроскопом (патент на изобретение № 2349292 от 29.11. 2007 г.). Разработан способ исследования фильтрационной подушки после операции непроникающей глубокой склерэктомии (патент на изобретение №2319474 от 22.11.2006 г.).

Диссертационная работа Балалина С.В. является законченным научно-исследовательским трудом, выполненным на высоком методологическом уровне. Работа характеризуется основательным научным подходом, написана грамотно и хорошо иллюстрирована. Обращает на себя внимание глубина изучения проблемы. Автором четко сформулированы задачи, решение которых раскрывают поставленную цель. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнения, так как она подтверждена данными тщательного анализа, полученных при использовании современных методов математической статистики. Обоснованность выводов обеспечена репрезентативностью клинического материала с использованием современных высокоинформативных методов диагностики. Рекомендации, предложенные автором, выполнимы и доступны в практическом здравоохранении. Материал диссертации опубликован в 3 монографиях, 65 научных работах, включая 16 в журналах, рецензируемых ВАК РФ, и 6 в международной печати, которые полностью отражают научную новизну, результаты и выводы диссертационной работы. Представленный автореферат содержателен, аккуратно исполнен и отражает основное содержание диссертационной работы.

Замечания

В процессе рецензирования обсуждаемой диссертации принципиальных замечаний не возникло. Среди необходимых исправлений, которые должны быть внесены в работу следует отметить:

- 1) исправления стилистического, грамматического и орфографического характера (например, заголовки таблиц, названия препаратов и производителей, даты, ссылки, ФИО, стиль оформления отдельных страниц, дополнения в список сокращений, корректность обозначения отдельных приборов, используемых в исследовании);
- 2) исправления в главу «Обзор литературы», касательно точных ссылок на отдельные первоисточники, а не на сателлитные работы и более детального анализа зарубежных работ, которые занимают значительно меньшее место, и, приводятся без детального обсуждения;

В качестве дискуссионных замечаний, следует отметить следующие положения диссертации:

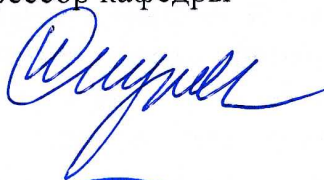
- 1) Насколько сопоставимы средний возраст пациентов и средние сроки наблюдения ($M \pm m, \sigma$) по группам наблюдения?
- 2) Какова цель включения в исследование пациентов с глаукомой нормального давления при таком небольшом объеме исследования (32 глаза)? В таком случае, распределение не носит нормальный характер, и статистическая обработка должна проводиться другим методом.
- 3) Имеет ли смысл говорить о разных факторах риска и сопоставлении этих факторов вкпе с показателями офтальмотонуса у пациентов женского и мужского пола, т.к. в представленных группах распределение было 74 и 26% соответственно)?

Закключение

Диссертационная работа Балалина Сергея Викторовича «Система диагностики и лечения первичной открытоугольной глаукомы с использованием гемодинамических критериев в оценке их эффективности» является законченной научно-квалифицированной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические и практические положения диагностических и лечебных мероприятий при первичной открытоугольной глаукоме, совокупность которых можно квалифицировать как новое научное достижение в развитии офтальмологической науки, что полностью соответствует критериям пункта № 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г., предъявляемым к докторским диссертациям, а автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.07. - глазные болезни.

Начальник офтальмологического отделения клиники хирургии
усовершенствования врачей ФГКУ «Медицинский учебно-научный
клинический центр им. П.В. Мандрыки» МО РФ,
доктор медицинских наук, профессор кафедры

А. Куроедов



Подпись Куроедова Александра Владимировича удостоверяю
Начальник отдела кадров ФГКУ «Медицинский учебно-научный
клинический центр им. П.В. Мандрыки» МО РФ

С. Полушкин

