

## **Отзыв**

Официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Алексеева Игоря Борисовича на диссертационную работу Арутюнян Лусине Левоновны «Многоуровневый анализ состояния корнеосклеральной оболочки глаза в реализации новых подходов к диагностике и лечению первичной открытоугольной глаукомы», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.07. - Глазные болезни

### **Актуальность темы диссертации**

В Российской Федерации более 1 млн. больных первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ), из которых более 150 тыс. являются инвалидами по зрению вследствие глаукомы и около 70 тыс. слепыми от глаукомы. В современной практической офтальмологии разработаны различные направления диагностики и лечения ПОУГ, однако, несмотря на их применение, во многих случаях глаукомная оптическая нейропатия продолжает неуклонно прогрессировать. В связи с этим дальнейшее углубленное изучение механизмов развития этой офтальмопатологии и разработка новых подходов к ее лечению представляется весьма актуальной научно-практической задачей.

Многофакторность патогенеза ПОУГ требует комплексного подхода к решению данной социально-значимой проблемы с привлечением методических возможностей смежных фундаментальных областей знаний.

В том числе появление современных технологий визуализации с высоким уровнем разрешения делает возможным получение новой диагностической информации и открывает перед исследователями новые подходы к интерпретации и комплексному анализу полученных данных, которые могут стать основой для разработки патогенетически ориентированных методов лечения.

В этой связи диссертационная работа Арутюнян Л.Л., посвященная изучению патогенеза и разработке новых методов диагностики и лечения

ПОУГ, многоуровневый подход к проблеме, использование современных фундаментальных методов исследования обеспечил автору работы достижение поставленной цели, направленной на раскрытие новых механизмов патогенеза ПОУГ, связанных с состоянием соединительной ткани корнеосклеральной оболочки глаза, и создание на этой основе новых эффективных диагностических и лечебных возможностей.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Диссертантом впервые проведено комплексное изучение корнеосклеральной оболочки глаза с целью выявления новых патогенетических механизмов развития ПОУГ, связанных с ее патологией. Доказана значимость изменений структурно-механических свойств склеральной ткани в прогрессировании глаукомного процесса.

Данная диссертационная работа развивает новое направление в решении проблемы глаукомы, связанное с патологией корнеосклеральной оболочки глаза, опираясь на данные впервые проведенных фундаментальных исследований структурных, биомеханических и биохимических свойств этой соединительнотканной оболочки глаза.

Разработанная автором новая диагностическая проба с комплексной оценки биомеханических свойств корнеосклеральной оболочки глаза и морфометрических параметров диска зрительного нерва, имеют большое значение для своевременной и дифференциальной диагностики ПОУГ, ее начальных изменений и выбора адекватной терапии для сохранений зрительных функций у пациентов с этой офтальмопатологией.

Использование практических рекомендаций в клинической практике позволит стабилизировать глаукомный процесс и сохранить зрительные функции у пациентов с нарушенными биомеханическими свойствами корнеосклеральной оболочки глаза в результате применения гипотензивной терапии аналогами простагландинов. Также полученные диссертантом результаты доказывают положительное влияние на функциональное состояние

глаза включение в комплекс лечения пациентов с ПОУГ магнийсодержащего препарата магнерот.

Результаты работы включены в учебно-методическое пособие, а материалы диссертационного исследования внедрены в научно-практическую и педагогическую деятельность кафедры офтальмологии ФГБОУ ДПО "Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства", кафедры глазных болезней Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова.

Результаты диссертационной работы были широко обсуждены на международных и всероссийских конференциях. Основные положения работы опубликованы в 51 научной работе, в том числе в 18 статьях, опубликованных в определенных ВАК РФ ведущих рецензируемых научных журналах.

#### **Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций исследований и полученных результатов**

В диссертации представлен репрезентативный объем выборки обследованных пациентов и исследованных образцов тканей и сред глаза (426 пациента и 182 образца).

Автор впервые исследовал образцы глаукомных глаз с помощью комплекса современных фундаментальных методов: термомеханического, биохимического, флуоресцентного и микроэлементного анализа, мультифотонной и световой микроскопии. Метод мультифотонной микроскопии позволил выявить специфические изменения коллагенового каркаса в виде сочетания уплотнения и расщепления пучков и волокон, и деструкцию, фрагментацию эластических волокон, что в целом определяет степень выраженности ремоделирования матрикса склеры в качестве предрасполагающего фактора прогрессирования глаукомы, а также риска ее возникновения. На основании изучения уровня поперечных сшивок образцов склеральной ткани, полученных у пациентов с ПОУГ разных возрастных категорий, диссертантом впервые показано, что ремоделирование матрикса глаукомной склеры вызвано не только процессом естественного старения, но и

специфическим патологическим процессом формирования избыточных поперечных связей в коллагеновых структурах, что может быть одним из предрасполагающих факторов прогрессирования глаукомы, а также риска ее возникновения. В то же время в работе впервые установлено, что применение гипотензивной терапии аналогами простагландинов оказывает благоприятное влияние на нарушенные биомеханические свойства корнеосклеральной оболочки глаукомного глаза. Впервые с помощью микроэлементного анализа сред и тканей глаз с глаукомой обнаружен дефицит магния и показано стабилизирующее влияние магнийсодержащего препарата магнерот на течение глаукомного процесса при его включении в комплекс лечения пациентов с ПОУГ в качестве дополнения к необходимому медикаментозному гипотензивному режиму. Диссертантом разработана новая диагностическая проба, позволяющая на основании комплексной оценки биомеханических свойств корнеосклеральной оболочки глаза и морфометрических параметров диска зрительного нерва своевременно выявлять начальные глаукомные изменения и прогрессирование глаукомного процесса.

Применение современных информативных методов диагностики, сертифицированного оборудования, использование современных статистических программ для обработки полученных результатов, достаточное число наблюдений, адекватный выбор цели и задач исследования, комплексный клиничко-диагностический подход к решению проблемы - все это обеспечивает высокую степень достоверности полученных диссертантом результатов, научных положений, выводов и заключений, представленных в работе

Оценивая диссертацию в целом, следует отметить большой объем проведенных клиничко-функциональных исследований, глубину и тщательность анализа.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Основные положения и выводы диссертационной работы можно характеризовать как научное достижение, раскрывающее новые патогенетические механизмы развития ПОУГ, связанные с патологией

соединительной ткани. Это создает основу для разработки новых подходов к диагностике и лечению этой офтальмопатологии, что является решением важной научной проблемы - своевременной диагностики и сохранности зрения пациентов с ПОУГ. Таким образом, результаты диссертационного исследования позволят сократить количество пациентов с инвалидностью по зрению работоспособного возраста, что имеет важное социально-экономическое значение. Определены возрастные особенности ремоделирования матрикса глаукомной склеры как предрасполагающего фактора развития и прогрессирования глаукомного поражения. Выявлены нарушения микроэлементного состава, а также коллагеновой структуры склеры и теноновой капсулы, зависящие от стадии глаукомного процесса и возраста манифестации, что предполагает наличие генерализованного поражения соединительнотканых структур глаза и доказывает необходимость назначения препаратов, нормализующих структурно-биомеханические характеристики корнеосклеральной оболочки, в первую очередь относительно молодым пациентам с ПОУГ.

Результаты работы позволяют существенно повысить клинко-функциональные результаты диагностических, профилактических и лечебных мероприятий пациентов с различными стадиями ПОУГ в практической офтальмологии.

В результате проведенной работы диссертантом показана необходимость учета биомеханических показателей корнеосклеральной оболочки глаза при диагностике, прогнозе течения и определении тактики лечения пациентов с ПОУГ. По результатам проведенного микроэлементного анализа сред и тканей глаукомных глаз диссертантом показана целесообразность системного применения магнийсодержащего препарата магнерот в качестве дополнения к необходимому местному гипотензивному режиму у пациентов с ПОУГ. В ходе работы определено, что при выявлении нарушений биомеханических показателей корнеосклеральной оболочки глаз с ПОУГ целесообразно применение гипотензивной терапии аналогами простагландинов.

Статистический анализ позволил диссертанту получить значимые коэффициенты корреляции между уровнем поперечных сшивок склеральной ткани и структурно-функциональным состоянием глаза у пациентов с ПОУГ относительно молодого возраста, что диктует необходимость рассматривать их как группу повышенного риска прогрессирования глаукомного поражения, которым требуется назначение препаратов, улучшающих структурно-биомеханические показатели корнеосклеральной капсулы. Автором обосновано применение комплексной оценки биомеханических показателей корнеосклеральной оболочки глаза и морфометрических параметров диска зрительного нерва в условиях нагрузочного теста с дозированным подъемом ВГД для объективной оценки и своевременной диагностики начальных глаукомных изменений и прогрессирования глаукомного процесса.

**Оценка содержания диссертации, ее завершенности в целом,  
замечания по оформлению диссертации**

Диссертационная работа написана в традиционном стиле, изложена на 250 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, подробного описания материала и методов исследования, шести глав с результатами собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы.

Во введении четко сформулирована актуальность проведения исследования и сформулированы нерешенные вопросы, требующие дальнейшего изучения. В работе представлен аналитический литературный обзор, глубокий по содержанию и существенный для понимания проблемы в целом. В диссертационной работе представлены современные методы исследования, в том числе впервые использованные для оценки структурной организации коллагеновых и эластичных волокон соединительной ткани глаукомных глаз. Результаты собственных исследований изложены четко и последовательно, наглядно иллюстрированы. При исследовании склеральной ткани глаукомных глаз с помощью мультифотонной и электронной микроскопии, установлены основные закономерности нарастающего изменения

коллагенового каркаса и эластических волокон в склеральном матриксе по мере развития глаукомного поражения. Обнаружение патологических изменений уже на I стадии болезни позволяет предположить, что ремоделирование матрикса глаукомной склеры может быть одним из предрасполагающих факторов развития глаукомы. Впервые изучены термомеханических параметров склеры и теноновой капсулы (уровня поперечной связанности коллагеновых структур) в зависимости от возраста и структурно-функционального состояния глаза, выявлены основные корреляционные взаимоотношения и факторы риска развития данной патологии. При изучении микроэлементного состава сред и тканей глаукомных глаз, показан дефицит определенных микроэлементов, в частности, магния, а по результатам продольного клинического исследования, показано стабилизирующее воздействие магнийсодержащего препарата магнерот на структурно-функциональное состояние пациентов с ПОУГ при нормализованном уровне внутриглазного давления. На трех клинических группах проведен анализ использования предложенного автором нагрузочного теста с комплексной оценкой корнеального гистерезиса и параметров нейроретинального пояса. Применение предложенной диагностической методики способствует своевременной диагностике ПОУГ и проведению адекватной терапии. Диссертантом анализируется и обосновывается необходимость назначения аналогов простагландинов пациентам с нарушенными свойствами корнеосклеральной оболочки глаза. Выводы соответствуют задачам, поставленным в исследовании. Раздел «Практические рекомендации» отражает возможность использования результатов работы в практическом здравоохранении. Содержание автореферата и печатных работ полностью соответствуют основным положениям диссертационной работы. Принципиальных замечаний по содержанию и изложению работы нет.

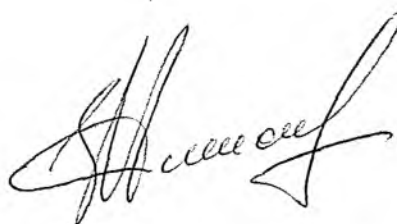
### **Заключение**

Диссертация Арутюнян Лусине Левоновны «Многоуровневый анализ состояния корнеосклеральной оболочки глаза в реализации новых подходов к диагностике и лечению первичной открытоугольной глаукомы» представленная

на соискание ученой степени доктора медицинских наук, обладает всеми признаками новизны и практической значимости, является завершенной самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой на основании исследований, выполненных автором на высоком методологическом уровне, разработаны положения, совокупность которых можно квалифицировать, как решение крупной научной проблемы, имеющей важное значение для практической офтальмологии. Диссертационная работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям (п.9 «Положение о присуждении ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 г.), а ее автор – Арутюнян Л.Л. заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.07 - Глазные болезни.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, профессор,  
профессор кафедры офтальмологии  
ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России



Алексеев И.Б.

Подпись д.м.н. проф. Алексеева И.Б. «заверяю»

Ученый секретарь  
ГБОУ ДПО РМАПО  
Минздрава России  
Профессор



Савченко Л.М.

Игорь Борисович Алексеев, профессор кафедры офтальмологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России

Диссертация.... доктора медицинских наук по специальности 14.01.07 – глазные болезни

Адрес: 123995, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

Тел. +7 (495) 699-07-01, адрес электронной почты: rmapo@rmapo.ru

Сайт: <http://www.rmapo.ru>