

Відгук

Офіційного опонента на дисертаційну роботу Новак Наталії Василівни
**«Ефективність модифікованого двоетапного методу хірургічного лікування
хворих на вторинну неоваскулярну глаукому»**, представлену
на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю
14.01.18 – офтальмологія до спеціалізованої вченої ради Д26.613.05
у Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика
МОЗ України

1. Актуальність обраної теми дисертації.

На сьогодні актуальною проблемою офтальмології являється лікування так званої рефрактерної глаукоми, що об'єднує найбільш тяжкі нозологічні форми глауком. Характерною відмінністю цієї форми глаукоми являється резистентність до терапії (лікування). В основі патогенезу даного захворювання лежать анатомічні зміни дренажної системи ока, що призводять до погіршення відтоку внутрішньоочної рідини.

До категорії найбільш ускладнених та важких як в діагностиці, так і в лікуванні, відносять вторинну неоваскулярну глаукому (ВНВГ), яка є основною в групі резистентних.

Неоваскулярна глаукома в значній мірі руйнівне захворювання органу зору, що супроводжується сильно підвищеним внутрішньоочним тиском (ВОТ), важко піддається лікуванню та загрожує зоровим функціям пацієнтів. Причинами

однією загальною нозологією: ішемія/гіпоксія сітківки з подальшим вивільнення ангиогенезу.

У ряді країн було проведено співставні дослідження найбільш поширених причин, що викликають ВНВГ. Дані різняться, але чітко визначені основні - діабетична ретинопатія (21,1-67,0%), оклюзія/обструкція вени сітківки (11,0- 36,9%) та ішемічний синдром (2,3-17,0%).

Широта етіологічного спектру причин ВНВГ свідчить про значну її поширеність та важливості вивчення зв'язаних з нею проблем.

На сьогодні основною теорією патогенезу ВНВГ являється теорія, що поєднує ретинальну гіпоксію та вазопроліферативні фактори.

У клінічній практиці не вистачає інформації щодо антипроліферативної дії та безпечного впливу на різні структури ока анти-УТЮГ препаратів та їх комбінацій.

Існуючі оперативні втручання, засновані на принципах патогенетичної направленості у більшості хворих на ВНВГ не призводять до стійкої нормалізації ВОТ через блокування зон фільтрації рубцьовою тканиною. Крім того, їх характеризує високий ризик виникнення геморагічних ускладнень з повною втратою зору і навіть загибелю ока. Наведені дані огляду літературних джерел підкреслюють, що при ВНВГ не існує універсальних, стандартизованих протоколів оперативного втручання, що призводять до стабілізації ВОТ.

Пріоритетним напрямком в нормалізації та стабілізації офтальмотонусу при ВНВГ являється хірургічне лікування. Завдяки хірургічним методам, можна досягти більш ефективного і стійкого зниження ВОТ. Проте, не дивлячись на радикальність оперативного втручання, не завжди вдається отримати бажаного результату, що призводить до постійного удосконалення існуючих хірургічних методик та пошуку нових.

2. Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами.

Дисертаційна робота є складовою частиною планової НДР кафедри офтальмології НМАПО імені П.Л.Шупика: «Діагностика та лікування порушень оптичної системи ока» (№ державної реєстрації 011011002363, дати виконання 9010-9014 пок-ії «Тіагногтик-я
тя ттікл/ияння потттенк оптичної системи.

судинних і дистрофічних змін органу зору» (№ державної реєстрації 0115U002167, дати виконання 2015 рік) і «Клінічне та експериментальне обґрунтування діагностики, лікування і профілактики рефракційних, дистрофічних, травматичних і запальних захворювань органу зору» (№ державної реєстрації 0116U002821, дати виконання 2016-2020 року).

3. Новизна дослідження та одержаних результатів.

Доповнено наукові знання про вплив препаратів антипроліферативної дії (5-фторурацилу, мітоміцину С, бетаметазону) та анти- VEGF (ранібізумабу) на тканинній структурі ока в експерименті на тваринах. Встановлено, що дані антипроліферативні препарати викликають характерні для токсичної дії зміни тканин ока мишей, але ступінь їх вираженості найменший на введення бетаметазону та ранібізумабу.

Доведено, що у 84,0% хворих з ВЕІВГ після оклюзії ЦВС і неоваскуляризацією райдужки II-III ступенів відбувається регрес новоутворених судин і зниження ВОТ через 3-7 днів після операції глибокої непроникаючої склеректомії з субсклеральною цикловітректомією, що створює оптимальні умови для виконання II етапу гіпотензивної спрямованості- лазерної трабекулотомії.

Встановлено, що у хворих з ВНВГ після оклюзії ЦВС відстрочене виконання лазерної трабекулотомії, як II етапу операції дозволяє у 95,5% хворих отримати фільтрацію внутрішньоочної рідини з передньої камери в попередньо створену субкон'юнктивальну подушечку.

Розширено наукову інформацію щодо обґрунтування доцільності застосування розробленого способу операції для підвищення ефективності хірургічного лікування хворих з ВНВГ після оклюзії ЦВС.

Розширено наукову інформацію по безпеку розробленого методу операції. При співставленні кількості та характеру ускладнень показано, що клінічне застосування операції глибокої непроникаючої склеректомії з субсклеральною цикловітректомією на очах з ВНВГ зменшує в 1,8 рази кількість інтраопераційних ускладнень до 20,5% проти 37,0% у хворих, яким була проведена операція синусотрабекулоектомія з субсклеральною

ускладненнями в 29,5% проти 44,8%, що в 1,5 рази менше, ніж у хворих, яким була проведена операція синусотрабекулоектомія з субсклеральною цикловітректомією.

Встановлено, що клінічне застосування операції глибокої непроникаючої склеректомії з інтравітреальним введенням анти-VEGF препарату - ранібізумабу зменшує в 3 рази кількість інтраопераційних ускладнень до 13,9% проти 37% у хворих після синусотрабекулоектомії з субсклеральною цикловітректомією. В післяопераційному періоді кількість ускладнень зменшилось в 4 рази (11,1% проти 44,8%).

Встановлено, що першочерговими факторами ризику виникнення ускладнень під час операцій та в післяопераційному періоді, згідно проведеного математичного аналізу та створення двофакторної моделі прогнозування, є ступінь вираженості та характер неоваскуляризації райдужки і кута передньої камери та стадія глаукоми. При III стадії неоваскуляризації ризик розвитку геморагічних ускладнень значно збільшується, ніж при неоваскуляризації II стадії.

4. Теоретичне значення результатів дослідження.

Теоретичне значення роботи полягає в тому, що за допомогою сучасних методик досліджено та обгрунтовано доцільність застосування розробленого комбінованого способу поетапного зниження ВОТ та одночасного впливу на процеси неоваскуляризації для підвищення ефективності хірургічного лікування хворих з ВНВГ внаслідок тромбозу ЦВС.

5. Практичне значення результатів дослідження.

Розроблено та впроваджено в практику двоетапний метод хірургічного комбінованого лікування пацієнтів з ВНВГ після оклюзії ЦВС -у вигляді поєднання неперфоративного (глибокої непроникаючої склеректомії) та лазерного відстроченого перфоративного етапів операції, що дозволив в найближчі терміни спостереження розширити або зберегти на доопераційному рівні межі поля зору у 89,0% випадків, у віддалені терміни -у 85,0% випадків, нормалізувати ВОТ у 95,5% - у ранні та 75,0% у віддалені терміни.

Удосконалено патогенетично обґрунтований підхід в двоетапному хірургічному лікуванні хворих на ВНВГ, що передумовлює диференційоване використання лазерної трабекулотомії в залежності від стану неоваскуляризації райдужної оболонки.

Розроблено та впроваджено в клінічну практику новий метод профілактики інтра- та післяопераційних ускладнень із застосуванням одночасного інтравітреального введення анти-VEGF препарату, що дозволив знизити частоту ускладнень інтраопераційних на 28,2%, післяопераційних на 33,7%.

Доповнені знання щодо впливу препаратів антипроліферативної дії (5-фторурацилу, меіаміцину С, бетаметазону) та анти-VEGF препарату (ранібізумабу) та їх безпечність щодо тканин ока тварин в експерименті.

Створена математична модель прогнозування інтра- та післяопераційних ускладнень, що дозволяє оцінити вірогідність виникнення ускладнень та провести корекцію лікування.

Результати роботи використовуються в роботі очних відділень, а також у ВУЗах медичного профілю при викладанні відповідних розділів навчальних програм з очних хвороб.

6. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій сформульованих у дисертації.

Усі положення, висновки, рекомендації, що містяться у дисертації, науково обґрунтовані, достовірні, логічно витікають із результатів досліджень. Дисертаційна робота Новак Н.В. виконана на сучасному науково-методичному рівні із застосуванням принципів доказової медицини. Кількість досліджень і клінічних спостережень достатня для статистичної обробки, що дозволяє вважати отримані результати достовірними. Методи статистичного аналізу, які були використані в роботі - адекватні. Вірогідність отриманих наукових результатів підтверджена на практиці в основній та контрольній групах.

7. Оцінка змісту дисертації, її завершеність в цілому, зауваження щодо оформлення.

Дисертацію викладено українською мовою на 150 сторінках комп'ютерного тексту. Робота складається зі вступу, 5 розділів власних

досліджень, аналізу отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Список використаної джерел містить 247 джерела, з них 127 - іноземних авторів. Дисертацію добре ілюстровано 27 таблицями та 31 рисунком, які логічно розташовані по тексту дисертації. Всі розділи дисертації написані чітко із дотриманням наукового стилю написання.

У **«Вступі»** дисертації повністю висвітлені питання актуальності теми, мета та завдання дослідження, наукова новизна та практична значимість отриманих результатів, представлені дані про апробацію результатів роботи, перелік публікацій по темі дослідження та особистий внесок здобувана.

Перший розділ «Огляд літератури». Проведено детальний аналіз сучасної наукової літератури відносно проблеми дисертаційного дослідження, розкриті досягнення вітчизняних та іноземних авторів за темою дисертації. В достатній мірі надається огляд сучасних методик хірургічного лікування вторинної неоваскулярної глаукоми, їх переваги та недоліки. Розділ написано логічно, аналіз літературних джерел свідчить про глибоке знання дисертантом теми, яка досліджувалась в роботі. Зауважень по першому розділу немає.

Другий розділ «Матеріали та методи дослідження» написаний чітко, лаконічно. Відображено клінічну характеристику досліджуваних груп хворих. Детально описані розроблені авторами методи хірургічного лікування. Клінічні дослідження хворих на вторинну неоваскулярну глаукому виконано на сучасному науково-методичному рівні, відповідно до завдань дисертаційного дослідження. У розділі детально описано умови та хід експериментальних та клінічних досліджень. Розділ написано чітко, описані методики відповідають встановленим вимогам і протоколам. Зауважень до розділу немає.

Третій розділ дисертації «Експериментальне дослідження». В експериментальній роботі проведено вивчення впливу препаратів антипроліферативної дії (5-фторурацилу, мітоміцину С, бетаметазону) та анти-УЕОР препарату (ранібізумабу) на тканинні структури ока тварин. Встановлено, що виникнення та розвиток характерних змін тканин ока тварин мають місце внаслідок токсичної дії всіх препаратів. Найменш виражений токсичний вплив на ртпуйт/пи гпгя імяр пянїбі'гимяб тя йртямстяяпп я **найбільший — МІТОМІПІН С.**

Розділ написано в чіткій логічній послідовності, наведений детальний опис показників, що досліджувалися; отримані результати підтверджені фотографіями гістологічних препаратів. Зауважень до розділу немає.

У четвертому розділі «Ефективність хірургічного лікування хворих на ВНВГ» наведені отримані власні результати, проведено аналіз особливостей операцій та їх порівняння: гіпотензивного ефекту, перебігу операцій та післяопераційного періоду, характеру та тяжкості ускладнень у пацієнтів I, II, та контрольної досліджуваних груп хворих на вторинну неоваскулярну глаукому, що виникла внаслідок оклюзії ЦВС. Представлена розроблена авторами техніка хірургічного лікування хворих на вторинну неоваскулярну глаукому (патент на корисну модель №76696).

Результатами дослідження доведено, що розроблений комбінований хірургічний метод лікування ВНВГ, який включає поетапне зниження ВОТ та зменшення неоваскуляризації судинної оболонки, що базується на виконанні неперфоруючої гіпотензивної операції з її переведенням в фільтруючу внаслідок відстроченої лазерної трабекулотомії. Регрес неоваскуляризації переднього судинного тракту відбувається протягом 5-7 днів за рахунок зменшення концентрації вазопроліферативних факторів в склоподібному тілі, внаслідок виконання субсклеральної цикловітректомії (у 84,0%), або інтравітреального введення анти-УЕОГ препарату (89,7%), в контрольній групі - (63.2%) ($p < 0,05$).

Застосування комбінованого двоетапного методу лікування (глибока непроникаюча склеректомія з субсклеральною цикловітректомією) у хворих на ВНВГ з неоваскуляризацією райдужки та кута передньої камери II-III ступеню, дозволяє стабілізувати внутрішньоочний тиск у ранньому післяопераційному періоді у 95,5 % та у 75,0% у віддаленому періоді, в порівнянні з контрольною групою це 58,0% ($p < 0,05$) та 47,0% ($p < 0,05$) відповідно, знизити кількість геморагічних ускладнень до 20,5% інтраопераційних та 15,9% післяопераційних в порівнянні з синусотрабекулоектомією з субсклеральною цикловітректомією - 42,1% ($p < 0,05$) та 31,6% ($p < 0,05$), відповідно, та забезпечити стабілізацію глаукомного процесу у 89,0%, (в контрольній групі - 55,0%) ($p < 0,05$).

Розділ написано чітко, достатньо ілюстрований рисунками, наглядний матеріал представлений у повному обсязі в таблицях та графічно. Представлені дані підтвержуються сучасними методами доказової медицини. Зауважень до розділу немає.

В 5 розділі «Прогностичні фактори визначення клінічної ефективності хірургічного лікування хворих на ВНВГ» - проведений відбір факторних ознак, пов'язаних з ризиком розвитку ускладнень під час та після операцій та створена багатофакторна логістична модель регресії. Використання даної математичної моделі дозволяє прогнозувати вірогідність виникнення ускладнень та провести корекцію лікування даної категорії хворих на вторинну неоваскулярну глаукому. Зауважень до розділу немає.

«Аналіз та узагальнення отриманих результатів»: автором було проведено порівняльний аналіз одержаних під час дослідження результатів із даними сучасної літератури з досліджуваної проблематики. На підставі цього аналізу автором обгрунтована доцільність клінічного використання запропонованого комбінованого хірургічного лікування хворих на вторинну неоваскулярну глаукому.

Автором наведено 8 висновків, які відповідають змісту роботи та повністю відображають отримані результати. Висновки зроблені на основі фактичного матеріалу дисертації та статистичної достовірності одержаних показників, відповідають результатам дослідження та свідчать про досягнення поставленої мети. Зауважень по даному розділу немає.

8. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті.

Основні результати викладені в 19 наукових публікаціях, із них 6 робіт - статті в журналах відповідно до «Переліку фахових видань України», 1 - у закордонному науковому періодичному виданні з напрямку, з якого підготовлено дисертацію, 9 -у матеріалах науково-практичних конференцій. Отримано 1 патент на корисну модель.

9. Недоліки та зауваження до дисертації та автореферату щодо їх змісту і

При ознайомленні з дисертацією виникли декілька питань та зауважень:

- Як змінюється структура неоваскуляризації кута передньої камери і райдужки після Ваших операцій?
- У яких випадках можливе і в яких неможливо провести 2 етап операції (лазерне втручання) у хворих після Ваших операцій. В які терміни це можна робити?
- Які вимоги до кута передньої камери для проведення лазерних операцій?

У дисертаційній роботі зустрічаються поодинокі орфографічні та стилістичні помилки та неточності. Але наведені зауваження не є принциповими та не впливають на позитивну оцінку дисертації.

10. Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження.

Отримані автором наукові та практичні дані обґрунтували застосування запропонованого комбінованого двоетапного методу хірургічного лікування у хворих на вторинну неоваскулярну глаукому, що виникає внаслідок оклюзії ЦВС.

Застосування даного хірургічного лікування сприяло довготривалій нормалізації внутрішньоочного тиску та зменшенню кількості інтра- та післяопераційних геморагічних ускладнень у хворих на вторинну неоваскулярну глаукому.

11. Відповідність дисертації паспорту спеціальності та профілю спецради.

Дисертаційна робота Новак Наталії Василівни «Ефективність модифікованого двоетапного методу хірургічного лікування хворих на вторинну неоваскулярну глаукому» відповідає паспорту 14.01.18 - офтальмологія та профілю спеціалізованої вченої ради Д 26.613.05 (офтальмологія) при Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України.

12. Відсутність академічного плагіату. При рецензії дисертаційної роботи «Ефективність модифікованого двоетапного методу хірургічного лікування хворих на вторинну неоваскулярну глаукому» Новак Наталії Василівни - даних за академічний плагіат не виявлено.

13. Відповідність дисертації встановленим вимогам. Дисертаційна робота Новак Наталії Василівни «Ефективність модифікованого двоетапного методу хірургічного лікування хворих на вторинну неоваскулярну глаукому» відповідає вимогам спеціалізованої вченої ради Д 26.613.05 (офтальмологія) при Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України.

хірургічного лікування хворих на вторинну неоваскулярну глаукому» є завершеною науковою працею, що містить обґрунтовані наукові положення та результати, які розв'язують важливе науково-прикладне завдання офтальмології - підвищити ефективність лікування хворих на вторинну неоваскулярну глаукому шляхом застосування запропонованого хірургічного методу лікування. Представлена дисертаційна робота сучасна, актуальна, вносить вклад в теоретичну та практичну офтальмологію та відповідає вимогам пп. 9 та 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 року, а її автор Новак Наталія Василівна заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.18- офтальмологія.

Офіційний опонент:

Завідуючий кафедри офтальмології

ХНМУ, д.мед.н , професор



Бездітко П.А.



Відгук надійшов до
спеціалізованої вченої ради 30.11.2018р.
Вчений секретар вченої ради
«Лаврик, доктор Новак
(Н.В. Лаврик)