

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Коновалова Михаила Егоровича на диссертационную работу Файзрахманова Рината Рустамовича «Система лечебно-диагностических мероприятий у пациентов с различными типами хориоидальнойнеоваскуляризации при возрастной макулярной дегенерации», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.07 – глазные болезни.

### **Актуальность темы**

В последние десятилетия изучение патологии макулярной области является наиболее перспективной областью офтальмологии, что обосновано несколькими факторами: с одной стороны – совершенствованием методик ранней диагностики патологического процесса, обеспечивающих скрининг функциональных параметров макулярной зоны, с другой стороны – выраженным зрительными нарушениями при развитии патологии в центральной зоне сетчатки. Наиболее актуальной темой исследования является возрастная макулярная дегенерация (ВМД). Такой интерес современных отечественных и зарубежных исследователей обусловлен ростом возникновения и прогрессирования патологического процесса у лиц трудоспособного населения. При влажной форме ВМД основной патогенетической составляющей является развитие хориоидальнойнеоваскуляризации (ХНВ). Однако, многообразие клинических проявлений заболевания напрямую связано с уровнем залегания неоваскулярной мембранны, что определяет наличие абсолютно разных функциональных показателей центрального отдела сетчатки. Именно поэтому, важным является исследование корреляционной взаимосвязи анатомо-топографических данных ХНВ и функций центрального зрения при различных формах влажной формы ВМД.

Основным достижением в исследовании патогенетических аспектов влажной формы ВМД является выявления основного фактора развития патологического процесса - vascularendothelialgrowthfactor – VEGF, что в свою очередь и определяет основной вектор лечения пациентов этой категории – применение антивазопролиферативной терапии (анти – VEGF терапия). Тем не менее, многие формы ВМД остаются интактными к данному методу лечения, что объясняется развитием фиброза в макулярной области и/или отсутствием

возможности проникновения препарата к неоваскулярной мембране, поэтому анти – VEGF терапию нельзя считать унифицированным методом лечения ХНВ. С этой целью рядом отечественных и зарубежных исследователей предложены методики, направленные на блокаду неоваскуляризации, к которым относят фотодинамическую терапию, различные хирургические методы лечения, которые в полном объеме, к сожалению, не решают поставленной задачи, что определяет необходимость разработки новых методов лечения ХНВ, обеспечивающих удаление фиброза макулярной зоны, а также создание условий для проникновения антивазопролиферативного препарата к неоваскулярной мембране.

Важной задачей для решения вопроса терапии ХНВ является разработка технологий, снижающих риск ятрогенных осложнений при проведении интравитреальных инъекций. Этот метод является инвазивным и не исключает возможность выхода стекловидного тела из витреальной полости, развития отслойки сетчатки, гемофтальма и ряд других осложнений.

При рассмотрении патогенетических аспектов образования ХНВ следует обратить внимание на наличие факторов, приводящих к образованию VEGF, к которым относятся ряд интерлейкинов, в частности интерлейкин – 6, а также фактор роста пигментного эпителия сетчатки. Несомненно, различная концентрация этих цитокинов определяет направленность роста ХНВ на уровне пигментного эпителия сетчатки (ПЭС) и этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Неясным остается и тактика ведения пациентов с разными типами неоваскуляризации при ВМД, дифференцированный подход к терапии, режим введения антивазопролиферативного препарата.

Вышеизложенное определяет актуальность и целесообразность диссертационной работы Файзрахманова Р.Р., направленной на решение важной проблемы офтальмологии по совершенствованию лечебно-диагностической помощи пациентам с различными типами хориоидальнойнеоваскуляризации при возрастной макулярной дегенерации.

Решению данных вопросов и посвящена представленная работа.

## **Оценка содержания диссертации**

Диссертационная работа Файзрахманова Рината Рустамовича построена по традиционному плану, включает введение, обзор литературы, материал и методы, а так же 4 главы собственных исследований. Итогом диссертационной работы является объемное заключение, включающее резюмированные данные диссертационной работы, выводы, практические рекомендации. Общий объем работы составляет 282 страницы компьютерного текста, включает 35 рисунков, 48 таблиц. Список литературы содержит 372 источника, из них 62 на русском языке и 310 на иностранных языках.

Введение диссертационной работы посвящено всесторонней оценке патогенетических аспектов ВМД, современных методов диагностики, лечения, включает основные характеристики работы: актуальность, цель, задачи, научную и практическую значимость работы, основные положения, выносимые на защиту. Сформулированная цель соответствует теме диссертационного исследования, задачи отражают основные пути решения проблемы. Необходимо отметить разносторонний подход к реализации, основанный на современных методах диагностики и терапии заболевания, включающий изучение морфофункциональных параметров центрального отдела сетчатки у пациентов с ВМД, затрагивающий иммунологические аспекты.

Обзор литературы логически разделен на несколько тематических разделов, содержание которых отражает актуальность решаемой проблемы. Многофакторность патологии отражает сложность патогенетического процесса. По литературным данным автором представлены резюмированные схемы ключевых моментов развития заболевания, которые позволяют конкретизировать основные процессы, происходящие в сетчатке на основе факторов развития и запуска образования VEGF.

Автор отмечает глобальные изменения в подходе к терапии ВМД, которые претерпела современная офтальмология в последние десятилетия, что обусловлено совершенствованием диагностических и лечебных мероприятий. В результате чего принципиально поменялась тактика лечения таких пациентов от консервативной к хирургической в сочетании с использованием мантивазопролиферативных препаратов. Тем не менее, критический анализ литературных данных и, вместе с тем, уважительный к

излагаемым материалам, дает основания автору наметить направления, требующие дальнейших разработок. Основной вектор исследования направлен на дифференцирование подхода к антивазопролиферативной терапии при различных типах неоваскуляризации при ВМД, разработку новых методов оперативного лечения пациентов при отсутствии терапевтического эффекта от проводимого лечения, совершенствование хирургического инструментария.

В главе «Материал и методы» представлены основные группы пациентов, которым проводился анализ морфофункциональных параметров центрального отдела сетчатки с использованием различных методов терапии. Особое внимание заслуживает метод обработки данных оптической когерентной томографии на основе программного обеспечения, предназначенный для числовой обработки результатов и замещения методов описательной статистики «Диагностическое программное обеспечение патологии глазного дна».

С помощью данной морфометрической программы проводили расчет высоты фоторецепторного слоя, ХНВ, общего клеточного слоя, общей высоты сетчатки в фoveолярной зоне.

Для повышения эффективности интравитреальной терапии и избегания ятрогенных осложнений автором разработано устройство, позволяющее повысить качество и сократить время проведения процедуры.

Для исследования морфофункциональных особенностей центрального отдела сетчатки пациентов с ВМД были созданы группы, которые были однородны по возрастному и половому признакам, и включали 422 человека с субфoveолярной мембраной на фоне ВМД и 114 человек без признаков ВМД.

Автор в диссертационной работе использует различные современные методы исследования, включая оптическую когерентную томографию, микропериметрию, флуоресцентную ангиографию.

Обработка результатов проводилась с использованием методов описательной статистики, однофакторного дисперсионного анализа и апостериорного критерия Дункана (Duncan's test) для множественного сравнения, что позволяет считать результаты исследования достоверными.

Тщательный сбор данных обследования и затем их кропотливый анализ позволил автору выявить закономерности, характерные для каждого отдельного типа ХНВ у пациентов с макулярной дегенерацией, что отражено в третьей главе «Морфофункциональные особенности центрального отдела сетчатки при различных типах формирования неоваскулярных мембран». Важным моментом

являлось изучение морфологических и функциональных параметров макулярной зоны при формировании различных типов ХНВ, а также определение корреляционных связей между функцией центрального отдела сетчатки и уровнем поражения фоторецепторного слоя у пациентов с ВМД. Автором установлено, что определенный тип неоваскуляризации (в зависимости от локализации относительно интерфейса ПЭС) соответствовал конкретным функциональным изменениям в центральном отделе сетчатки. Так, при преобладании процессов фиброзирования функциональность макулярной зоны снижалась, что демонстрировалось изменением световой чувствительности и смещением точки фиксации взора. Интересным фактом стало выявление некоторых закономерностей зонального распределения световой чувствительности относительно друг друга с постепенным снижением световой чувствительности от периферии к центру при классической и смешанной ХНВ, при этом относительной сохранностью функциональности центральных зон при скрытой неоваскулярной мембране. Подобное различие определило рациональный подход к терапии, а также позволило дифференцировать варианты одной нозологической структуры.

Последующая глава «Оперативное лечение неоваскуляризации методом интравитреального введения блокаторов ангиогенеза» посвящена исследованию динамического изменения параметров центрального отдела сетчатки у пациентов с различными типами неоваскуляризации при дистрофии сетчатки на фоне использования антиазопролиферативных препаратов. Следуя мировым тенденциям, автор использовал унифицированный препарат. Наиболее интересным, на мой взгляд, является, предложенное автором устройство для интравитреального введения лекарственных средств (Патент на изобретение №2480186), которое положительно зарекомендовало себя при сравнении эффективности его использования со стандартной технологией. Преимуществами применения данного инструмента являются: снижение побочного действия при использовании инвазивной методики, удобство проведения манипуляции, уменьшение временных затрат для проведения манипуляций, что позволяет говорить о перспективности его использования в офтальмологии.

В данной главе автор приводит убедительные данные об эффективности анти-VEGF терапии преимущественно у пациентов с ХНВ, локализующейся над зоной ПЭС. Проведенный корреляционный анализ продемонстрировал выраженную зависимость морффункциональных показателей от проводимой антиазопролиферативной терапии при классической и смешанной

неоваскулярной мемbrane на всем протяжении проводимой терапии. При наличии активной фиброваскулярной мембранны морфофункциональные показатели изменились только после первой инъекции, в дальнейшем после повторных инъекций динамика световой чувствительности сетчатки оставалась неизменной, стабилизация эффекта антивазопролиферации проявлялась только динамикой морфометрических параметров.

Исключение пациентов с фиброваскулярной мембраной низкой степени активности из данного исследования обусловлено развитием выраженногофиброзирования ткани, при которой ХНВ как патологический компонент практически полностью нивелировалась, а, следовательно, ее подавление не являлось патогенетически обоснованным.

Отличительные особенности морфометрических и функциональных показателей, а также различная ответная реакция на проводимую терапию при описанных типах ХНВ может быть обусловлена изменениями на патогенетическом уровне, что автор и представил в пятой главе «Иммунологический профиль при возрастной макулярной дегенерации». В качестве дифференциаторов патологического процесса диссертантом использовались следующие цитокины и ростовые факторы: интерлейкин (IL) -1 $\beta$ , IL-6, IL-18, VEGF, фактор роста пигментного эпителия сетчатки. Данная выборка основывалась на современных представлениях звеньев патогенеза. В качестве среды исследования автором использовалась влага передней камеры глаза, что является наиболее правильным, так как максимально точно отражает процессы, протекающие в глазном яблоке.

Основываясь на статистически достоверных данных доказано, что при выявлении концентрации VEGF в передней камере глаза у пациентов с макулярной дегенерацией более 650 пг/мл развитие процесса происходило преимущественно над интерфейсом ПЭС – по классическому типу, при концентрации ростового фактора в пределах 300-400 пг/мл и повышении концентрации IL-1 $\beta$ , IL-6 – в зоне ПЭС, при снижении VEGF менее 160 пг/мл определялось преобладание процессов фиброзирования. Выявленные критерии оценки локализации ХНВ и активации процессов фиброзирования имеют не только практическую значимость в оценке морфологии неоваскуляризации, но и в прогнозировании течения заболевания. Таким образом, выявленные изменения на иммунологическом уровне указывают на различное течение процесса, что отражается в исследовании морфологических и функциональных параметров

центрального отдела сетчатки и требуют различного подхода к проводимой терапии.

С точки зрения хирургии наиболее интересной является следующая глава - «Комбинированные методы лечения», которая посвящена использованию хирургических витреоретинальных методов для лечения ХНВ на фоне отсутствия эффективности анти-VEGF терапии, основополагающим моментом которой является депрессия неоваскуляризации за счет снижения индукции VEGF. Целью данного исследования являлась разработка комплексного хирургического подхода для лечения пациентов с возрастной макулярной дегенерацией при формировании скрытой неоваскулярной мембраны на основе, способа оперативного лечения фиброваскулярных мембран с частичным восстановлением пигментного эпителия сетчатки.

Автором доказано преимущество предлагаемого метода лечения ХНВ при субпигментной локализации. Через 3 месяца после оперативного вмешательства выявлено повышение суммарной световой чувствительности в среднем до  $17,9 \pm 2,16$  дБ и сохранение ее на достаточно высоком уровне на протяжении всего периода наблюдения. Автором предложена методика замещения пигментных клеток сетчатки пигментным листком радужной оболочки после удаления соединительной ткани у пациентов с фиброваскулярной мемброй. При использовании данной методики суммарная величина функциональной активности в исследуемой группе была в 2,57 раз выше, чем в группе, в которой использовалось индифферентная экстракция фиброваскулярной мембраны. Несмотря на то, что высокого результата со стороны остроты зрения выявлено не было, функциональные параметры центрального отдела сетчатки достоверно были выше, чем на дооперационном этапе, что является важным звеном в социальной реабилитации пациентов данной категории.

Итогом диссертационной работы является алгоритм лечения пациентов с влажной формой ВМД, основанный на адекватном выборе методики лечения, тактики ведения с выделением наиболее благоприятных групп, в прогностическом плане, при использовании того или иного метода терапии.

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

Обоснованность положений, выводов и практических рекомендаций, содержащихся в диссертации, во многом определяется корректным и критическим восприятием и последующим использованием результатов теоретических и прикладных исследований авторитетных ученых и специалистов-практиков.

Результаты диссертации опубликованы в 58 научных работах, 17 из которых - журналы, рекомендованные ВАК. Автором получено 5 патентов РФ, 2 свидетельства о государственной регистрации программного обеспечения ЭВМ, издана 1 монография.

### **Научная новизна**

Научной ценностью диссертационной работы является использование оригинальной методики анализа данных оптической когерентной томографии, базирующейся на исследовании морфологических изменений на различном уровне ПЭС.

Впервые установлены морфологические и функциональные особенности проявления различных типов хориоидальнонеоваскуляризации у пациентов с макулярной дегенерацией, определяющие на основе математического анализа дифференцированные закономерности изменения световой чувствительности сетчатки.

Впервые проведена корреляционная оценка изменения морфологических и функциональных показателей центрального отдела сетчатки при развитии ХНВ у пациентов с макулярной дегенерацией.

В фундаментальном аспекте важным является выявление иммунологических параметров, претерпевающих статистически значимые изменения в зависимости от локализации мембранны относительно ПЭС и при развитии процессов фиброзирования.

Патогенетической обоснованностью положительного эффекта проводимой антивазопролиферативной терапии у пациентов с макулярной дегенерацией

служат показатели цитокинового профиля и ростовых факторов во влаге передней камеры глаза, впервые выявленные при динамическом наблюдении.

Впервые предложена схема дифференцированного подхода к проведению антивазопролифративной терапии, определяющаяся не только локализацией патологического процесса в зоне пигментного эпителия сетчатки, но и степенью фиброзирования неоваскулярной ткани, что в итоге обосновывает снижение частоты использования анти-VEGF препаратов при активной фиброподъёмной мембране.

Немаловажное значение в теоретическом и практическом плане имеет патогенетическое обоснование методики блокады неоваскулярной ткани при субпигментной локализации с использованием технологии максимального приближения патологического очага к ПЭС, что в итоге обеспечивает возможность воздействия препарата на ХНВ.

Научный интерес представляет схема дифференцированного использования различных методов терапии пациентов с влажной формой ВМД.

### **Практическая значимость**

Для практической медицины наиболее значимыми являются следующие результаты диссертационного исследования.

Впервые разработана и использована в клинической практике методика функциональной дифференцировки хориоидальнойнеоваскуляризации на основе изменения световой чувствительности зон в области патологического процесса.

Разработано и внедрено в практическую деятельность устройство для интравитреального введения препаратов, обеспечивающее фиксацию век глазного яблока, точную глубину и угол наклона инъекционной иглы, точку вкола, снижающее выход стекловидного тела из витреальной полости, гипосфагму, а также время проведения процедуры, что является важным моментом для возможности его использования в офтальмологии.

Впервые выявлены типы влажной формы возрастной макулярной дегенерации, интактные к проводимой антивазопролиферативной терапии, а также форма, требующая изменения режима использования антивазопролиферативного препарата.

Для отделений витреоретинального профиля ценным является разработка метода хирургического лечения скрытой неоваскулярной мембраны, сочетающей

в себе ликвидацию отслойки ПЭС методом ретинотомии с последующим введением мантивазопролиферативного препарата в газовоздушной среде. Эффективность проводимой терапии поддерживается послеоперационным ведением пациента, в основе которого лежит вынужденное положение больного с целью создания максимальной концентрации препарата над пораженным участком.

Впервые разработана и внедрена в практику методика хирургического лечения пациентов с формированием фибровасулярной мембранны, позволяющая создать барьер между фоторецепторным слоем сетчатки и хориокапиллярным компонентом сосудистой оболочки за счет использования пигментных клеток радужной оболочки.

Для диагностических мероприятий ценным является создание программного обеспечения, позволяющего проводить морфометрический анализ пораженных структур макулярной области.

Особое значение имеет разработанная и внедренная в практику методика определения типа неоваскуляризации у пациентов с ВМД путем оценки уровня цитокинов и ростовых во влаге передней камеры глаза, что позволяет провести дифференциальную диагностику между классическим и смешанным вариантом неоваскуляризации.

Результаты, полученные в ходе работы, представляют интерес для различных медицинских учреждений, для практикующих офтальмологов поликлинического звена, витреоретинальных отделений, а также для учебных заведений при обучении студентов, проведении курсов повышения квалификации врачей. Полученные данные представляют огромный интерес в теоретическом аспекте, так как отвечают на спорные вопросы диагностики, лечения пациентов с влажной формой возрастной макулярной дегенерации.

Рекомендации, предложенные автором, выполнимы и допустимы в практическом здравоохранении.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Файзрахманова Р.Р. нет.

## **Заключение**

Диссертационная работа Файзрахманова Рината Рустамовича «Система лечебно-диагностических мероприятий у пациентов с различными типами хориоидально-неоваскуляризации при возрастной макулярной дегенерации» является законченной, научно-квалифицированной работой, в которой содержится решение важной проблемы оказания специализированной помощи пациентам с макулярной патологией, что можно рассматривать как крупное достижение в офтальмологии.

По своей актуальности, научно-практической значимости рецензируемая работа полностью соответствует критериям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней, утвержденным п. 9 постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г., предъявляемым к докторским диссертациям, а автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.07 – глазные болезни.

Главный врач  
офтальмологического центра  
Коновалова, доктор медицинских  
наук, профессор кафедры  
офтальмологии ФГБОУ ДПО ИПК  
ФМБА России

Коновалов М.Е.

«17 марта 2015

125047, Москва, ул. 3-я Тверская – Ямская, д. 56/6  
Телефон +7 (499) 250-82-24

Адрес электронной почты [reception@konovalov-eye-center.ru](mailto:reception@konovalov-eye-center.ru)

