

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Бойко Эрнеста Витальевича на диссертационную работу Файзрахманова Рината Рустамовича «Система лечебно-диагностических мероприятий у пациентов с различными типами хориоидальной неоваскуляризации при возрастной макулярной дегенерации», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.07 – глазные болезни

1. Актуальность темы

В большинстве стран, в том числе и в России, одной из ведущих нозологий, определяющих низкое зрение пациентов, а также инвалидизацию является возрастная макулярная дегенерация (ВМД). Именно поэтому проблема ВМД имеет не только медицинское, но и социальное значение. Рост числа пациентов с этой патологией в значительной мере обусловлен увеличением продолжительности жизни и «комложением» данного заболевания. В России заболеваемость ВМД составляет 15 человек на 1000 населения, и эта цифра неуклонно растет, что обуславливает пристальное внимание многих исследователей к этой проблеме.

ВМД объединяет несколько форм патологического процесса с центральной локализацией. «Влажная» форма макулярной дегенерации включает основной морфологический компонент – хориоидальную неоваскуляризацию (ХНВ), ключевым патогенетическим звеном которой является индукция фактора роста новообразованных сосудов (vascular endothelial growth factor/ VEGF). При исследовании морфологических показателей ХНВ при локализации на разном уровне относительно интерфейса пигментного эпителия сетчатки неясным остаются функциональные особенности центрального отдела сетчатки при каждом

типе неоваскуляризации, что имеет принципиальное значение при проведении дифференциальной диагностики.

На сегодняшний день многими исследователями доказана важность патогенетических механизмов иммунной системы при развитии ХНВ на фоне макулярной дегенерации, что обосновано индукцией активности интерлейкинов 1, 6. Тем не менее, индифферентное изменение показателей иммунной системы при каждом типе ХНВ на фоне макулярной дегенерации остается нераскрытым, что определяет актуальность исследований в данном направлении.

Общепринятым и патогенетически обоснованным методом терапии неоваскуляризации, в частности при ВМД, является антивазопролиферация на основе интравитреальной терапии. В настоящее время в литературе отсутствует единство взглядов на тактику лечения ХНВ на фоне макулярной дегенерации при отсутствии положительного эффекта. К таким типам неоваскуляризации относятся мембранны, локализующиеся под пигментным эпителием сетчатки. Эта локализация значительно затрудняет проникновение препарата к точке – мишени. Многочисленные исследования, проводимые для решения данной проблемы, направлены на сочетание различных терапевтических методик, а также изменение дозировки антивазопролиферативного препарата, тем не менее, больших успехов в данном направлении не достигнуто, что определяет важность разработки новых методов терапии, основанных на возможность воздействия антивазопролиферации в зоне ХНВ.

Особое внимание при рассмотрении вопросов ВМД заслуживает тактика ведения пациентов при каждом типе неоваскуляризации, что определяется выбором максимально эффективных методов терапии на основе правильной маршрутизации.

Недостающие данные определили актуальность и целесообразность диссертационной работы Файзрахманова Р.Р., обуславливая направленность исследований на разработку системы лечебно-

диагностических мероприятий у пациентов с различными типами хориоидальной неоваскуляризации при возрастной макулярной дегенерации на основе определения морфофункциональных параметров центрального отдела сетчатки, выявления индифферентных изменений показателей иммунной системы, а также оценки эффективности различных способов хирургического лечения возрастной макулярной дегенерации.

2. Оценка содержания диссертации

Представленная диссертационная работа построена по классическому типу, соответствует требованиям ВАК РФ и состоит из введения, обзора литературы, 4 глав, отражающих собственные исследования, заключения, выводов и практических рекомендаций. Основной материал диссертации изложен на 282 страницах компьютерного текста, содержит 48 таблиц и иллюстрирован качественными 35 рисунками. Библиографический список включает в себя 372 источника отечественных и иностранных авторов.

Во введении автором обоснована актуальность проблемы диагностики и лечения возрастной макулярной дегенерации с позиции дифференциального подхода в зависимости от типа ХНВ. Критическое осмысление известных данных позволило автору сформулировать цель и задачи исследования. Сформулированные задачи характеризуют, раскрывают цель и научную новизну исследования.

В обзоре литературы диссидентом обстоятельно анализируются имеющиеся литературные сведения о современном видении данной проблемы.

Автор подробно рассматривает современные взгляды на патогенетические механизмы развития и прогрессирования возрастной макулярной дегенерации. Диссидент на основании литературных данных демонстрирует изменение иммунологических параметров, а также их

участие в патогенезе заболевания, определяя их ключевую роль в индукции VEGF.

Автором подробно освещены современные принципы терапии ВМД, включающие консервативные и хирургические методы. Особое внимание уделено антивазопролиферативной терапии, результаты которой базируются на данных международных рандомизированных исследований. При этом необходимо отметить, что интравитреальная антивазопролиферация является одним из наиболее активно развивающихся направлений современной офтальмологии при рассмотрении вопросов формирования ХНВ, что объясняется ростом заболеваемости среди лиц трудоспособного возраста. Диссертантом убедительно продемонстрировано отсутствие единства тактики ведения пациентов при отсутствии эффективности антивазопролиферации. Основной направленностью исследований в данном случае является разработка методик, цель которых – формирование анатомической целостности центрального отдела сетчатки, что не всегда приводит к улучшению функциональных параметров фoveолярной зоны.

Ключевые моменты в обзоре литературы автором представлены в виде схем и таблиц, позволяющих резюмировать основные положения.

В заключении обзора литературы диссертант указывает на отсутствие единого мнения по ряду основных вопросов, касающихся выбора тактики хирургического лечения ХНВ при ВМД, а также последовательности этапов оперативного лечения с использованием антивазопролиферативной терапии на основе дифференциального подхода в зависимости от типа неоваскуляризации и локализации ее относительно интерфейса пигментного эпителия сетчатки. Также очевидно, что некоторые вопросы требуют дальнейшего изучения. Решению этих вопросов и посвящена настоящая диссертационная работа.

Автором накоплен собственный огромный опыт лечения пациентов с различными типами ХНВ на всех этапах развития патологического

процесса. При отсутствии эффективности анти-VEGF терапии диссертантом представлены собственные методики и их результаты в отдаленный период наблюдения, которые описаны во второй главе.

Для решения поставленных задач было обследовано 422 пациента (422 глаза) с ХНВ на фоне макулярной дегенерации и 114 здоровых добровольца (114 глаз).

Всем пациентам проводили полное офтальмологическое обследование, включающее визометрию с коррекцией по таблице Головина-Сивцева с использованием стандартного набора стекол и кроссцилиндра; биомикроскопию; офтальмоскопию с использованием асферических высокодиоптрийных линз 60, 78 дптр; оптическую когерентную томографию (RetinaScan – 3000 NIDEK); микропериметрию (MP1 Micropometer, Nidek Technologies); флуоресцентную ангиографию при отсутствии противопоказаний со стороны других органов и систем с использованием цифровой немидриатической фундус-камеры (Visucam 500); морфометрическую оценку макулярной области с использованием разработанного программного обеспечения, позволяющего проводить динамический анализ морфологических параметров различных структур макулярной зоны пациентов с ВМД на основе картирования данных оптической когерентной томографии.

Главы с 3 по 6 посвящены анализу результатов собственных исследований, которые в итоге решают поставленные задачи, содержат научную новизну и определяют научно-практическую значимость работы.

Так, в 3-й главе автор приводит исследование морфофункциональных параметров центрального отдела сетчатки при различных типах ХНВ на фоне макулярной дегенерации. В зависимости от патоморфологических особенностей макулярной области и локализации неоваскуляризации относительно пигментного эпителия сетчатки все пациенты с ВМД были разделены на несколько групп: 1-я группа (76 человек, 76 глаз), где классическая неоваскулярная мембрана

локализовалась над интерфейсом пигментного эпителия сетчатки; 2-я группа (53 человека, 53 глаза) - смешанная неоваскулярная мембрана, локализующаяся в зоне пигментного слоя; 3-я группа (33 человек, 33 глаза) - скрытая неоваскулярная мембрана, находящаяся под пигментным листком; 4-я группа (30 человек, 30 глаз) - с фиброваскулярной мембраной низкой степени активности; 5-я группа (77 человек, 77 глаз) – с активной фиброваскулярной мембраной. Автором выявлены функциональные особенности макулярной зоны при каждом типе ХНВ с использованием оригинального способа расчета зональной активности по данным микропериметрии, что позволило определить математическую закономерность изменения световой чувствительности. Анализ результатов оптической когерентной томографии проводился с использованием оригинальной морфометрической программы, осуществляющей послойное картирование макулярной зоны. На основании этих исследований автор демонстрирует изменение не только морфологических, но и функциональных параметров центрального отдела сетчатки при различных типах неоваскуляризации.

В 4-й главе диссертантом представлены результаты изменения центрального отдела сетчатки при ВМД на фоне антивазопролиферативной терапии. При этом автор предложил оригинальное устройство для проведения интравитреального введения препаратов, позволяющее снизить риск ятрогенных осложнений, повысить качество проведения оперативного вмешательства. На основании корреляционного анализа функциональных и анатомических показателей сетчатки автором статистически достоверно выявлена обратная корреляционная зависимость остроты зрения от диаметра неоваскулярной мембранны ($r=-0,7$; $p<0,05$), прямая сильная корреляционная зависимость локализации точки фиксации от диаметра неоваскулярной мембранны. Между показателями световой чувствительности сетчатки и диаметром неоваскулярной мембранны выявлена обратная корреляционная

зависимость ($r=-0,57$; $p<0,05$). При этом наиболее интересным является факт отсутствия эффективности проводимой терапии при лечении пациентов со скрытой неоваскулярной мембраной за счет появления зоны ликкеджа между ХНВ и пигментным листком сетчатки. В диссертационном исследовании установлена необходимость изменения режима интравитреальной антивазопролиферативной терапии при формировании активной фиброваскулярной мембранны.

Эффективность проводимой антивазопролиферации, представленная в диссертационной работе, основывается не только на морфофункциональных изменениях центрального отдела сетчатки, но и на конверсии иммунологических показателей, освещенных в 5-й главе. В качестве иммунологических показателей дифференциальной диагностики различных типов ХНВ автором были определены следующие цитокины: интерлейкин-1 β , 6, а также VEGF, концентрация которых зависела от локализации неоваскулярной мембранны и процессов фиброзирования. Выявленные автором изменения иммунологических показателей имеют важное значение в вопросах патогенеза формирования различных типов мембран при ВМД и определяют дополнительные диагностические критерии при проведении дифференцировки в спорных случаях.

Глава 6 является логическим продолжением исследования для решения задач и раскрытия поставленной цели, отражая оригинальные методики оперативного лечения пациентов с ВМД при отсутствии эффективности антивазопролиферативной терапии, а именно в случаях со скрытой ХНВ и фиброваскулярной мембраной. При этом автором представлен комбинированный способ лечения скрытой неоваскуляризации с дренированием отслойки пигментного листка в сочетании с интравитреальной антивазопролиферативной терапией, направленной на возможность блокады активности неоваскулярной ткани, что является патогенетически обоснованным. На сегодняшний день ряд исследований посвящены решению данной проблемы. Такая научная

заостренность этого вопроса определяется высокой функциональной активностью центрального отдела сетчатки у пациентов данной группы при выраженных анатомических изменениях макулярной зоны. Автором представлены результаты оперативного лечения в отдаленный период наблюдения, что демонстрирует перспективность использования данных методик в офтальмологических стационарах, занимающихся проблемами макулярной дегенерации.

3. Научная новизна

Впервые изучено и продемонстрировано послойное картирование морфологических параметров центрального отдела сетчатки по данным оптической когерентной томографии, позволяющей выявить уровень поражения и заинтересованность отдельных слоев сетчатки в патологическом процессе.

Впервые установлены изменения функциональных параметров центрального отдела сетчатки на основе зональной оценки поврежденного участка по результатам микропериметрии, определены особенности изменения световой чувствительности зон при каждом типе ХНВ с выявлением математической закономерности.

С целью снижения риска ятрогенного повреждения глазного яблока при проведении интравитреальной терапии пациентам с ВМД разработано устройство для интравитреальных инъекций, положительно зарекомендовавшее себя с точки зрения сокращения времени проведения процедуры, отсутствия необходимости использования дополнительных инструментов.

Впервые обоснована и доказана необходимость использования дифференциального подхода к проведению антивазопролиферативной терапии пациентам с «влажной» формой ВМД на основе максимального улучшения функциональных и анатомических параметров макулярной зоны в отдаленный период наблюдения, что отражается возможностью

использования традиционной схемы лечения только при двух типах ХНВ из пяти исследованных. При этом у пациентов с формированием активной фиброваскулярной мембраной доказана необходимость использования антивазопролиферативной терапии с режимом интравитрального введения – 1 инъекция в три месяца.

Пациентам с формированием скрытой неоваскулярной мембранны на фоне ВМД впервые предложен эффективный способ оперативного лечения, положительно зарекомендовавший при длительном наблюдении, включающей сложную хирургическую технику интравитреального введения антивазопролиферативного препарата при максимальном приближении пигментного листка сетчатки к активной ХНВ.

Впервые определены иммунологические маркеры типа ХНВ во влаге передней камеры глаза, что предполагает включение дополнительных критериев оценки неоваскуляризации при ВМД в зависимости от уровня локализации относительно пигментного эпителия сетчатки. Впервые продемонстрировано изменение уровня VEGF в зависимости от активности неоваскуляризации в макулярной зоне.

Впервые выявлена динамика иммунологических показателей: интерлейкин 1 β , 6, 18, VEGF, PEDF на фоне антивазопролиферативной терапии при различных типах неоваскуляризации. При этом доказана эффективность антивазопролиферативной терапии при активной фиброваскулярной мемbrane, когда в динамике функциональные показатели центрального отдела сетчатки максимальны после однократной инъекции.

Научная новизна исследования подтверждена 5 патентами РФ на изобретение.

4. Практическая значимость

Предложена и внедрена в практику схема антивазопролиферативной терапии у пациентов с активной фиброваскулярной мембраной при ВМД,

позволяющая стабилизировать функциональные и морфологические показатели центрального отдела сетчатки в 82% случаев при 2-х летнем наблюдении.

Впервые разработано и внедрено в практику устройство для интравитреального введения препаратов, позволяющее унифицировать технику интравитреального вмешательства, заменить стандартный набор инструментария, сократить время проведения оперативного вмешательства до 1,46 минут с повышением качества оказания офтальмологической помощи.

Разработан и внедрен в практику способ дифференциальной диагностики типов ХНВ при ВМД на основе изменения иммунологических параметров, а именно интерлейкина 1 β , 6, ростового фактора – VEGF, позволяющий определить переход одного типа неоваскуляризации в другой на лабораторном уровне, а также подобрать оптимальный способ терапии на раннем этапе развития патологического процесса.

Обоснован и внедрен в клиническую практику метод оперативного лечения скрытой ХНВ на основе блокады субпигментного просачивания и нивелирования активности неоваскуляризации с последующим сохранением высоких функциональных результатов макулярной зоны, остроты зрения до 0,67 в отдаленном послеоперационном периоде.

Впервые предложена и внедрена в практику техника частичного восстановления пигментного слоя сетчатки при экстракции фиброваскулярной мембранны низкой степени активности, обеспечивающая восстановление анатомической целостности макулярной зоны по данным оптической когерентной томографии с последующим повышением остроты зрения в 3 раза в сравнении с данными до оперативного лечения.

Предложена маршрутизация пациентов в зависимости от типа неоваскуляризации центрального отдела сетчатки с последующим выбором способа оперативного лечения, что является наиболее ценным

для практических врачей и позволяет обеспечить адекватную медико-социальную реабилитацию пациентов.

Автором чётко сформулированы цель и задачи исследования. Правильно определены методы исследования. Используемые автором таблицы и иллюстрации делают представленные данные легко воспринимаемыми. Полученные результаты проанализированы с использованием методов математической статистики, что позволяет считать достоверными основные положения диссертации. Выводы, сформированные автором, логически вытекают из существа проведенного исследования и представляют собой научно-обоснованные положения.

По теме диссертации опубликовано 58 работ, в том числе 18 - в журналах, рекомендованных ВАК РФ, 3 - в зарубежной печати. Получено 2 свидетельства о государственной регистрации программ для ЭВМ. Издана 1 монография, 2 пособия для врачей.

Перспективность диссертационной работы заключается в её дифференциальном подходе к лечению больных с возрастной макулярной дегенерацией с учетом объективных показателей центрального отдела сетчатки.

Принципиальных замечаний по диссертации Файзрахманова Р.Р. не имею, однако у меня возникли два дискуссионных вопроса:

1. Какова роль лазерного компонента в системе лечения ХНВ при ВМД?
2. Если нет достоверного эффекта от антиангийогенного лечения скрытых форм ХНВ, следует ли, что таких больных лечить необязательно или есть какие-то критерии для включения в лечение без витрэктомии и дренирования?

5. Заключение

Диссертационная работа Файзрахманова Рината Рустамовича «Система лечебно-диагностических мероприятий у пациентов с различными типами хориоидальной неоваскуляризации при возрастной

макулярной дегенерации» является законченной, научно-квалифицированной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические и практические положения диагностических и лечебных мероприятий при возрастной макулярной дегенерации, совокупность которых можно квалифицировать как новое научное достижение в развитии офтальмологической науки, что 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 ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.07 – глазные болезни.

Официальный оппонент:

Начальник кафедры
офтальмологии ФГБВОУ ВПО
«Военно-медицинской академии
им. С.М. Кирова» - главный
офтальмолог МО РФ, доктор
медицинских наук, профессор

Э.В.Бойко

«10» января 2015

194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6
Телефон +7(812) 542-92-64
e-mail: Boiko111@list.ru

ПОДЛИННОСТЬ ПОДПИСИ
ЗАВЕРЯЮ

