

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора медицинских наук, профессора

**Шишкина Михаила Михайловича**

на диссертационную работу Логинова Романа Александровича «Лазерная транспупиллярная термотерапия ограниченной гемангиомы хориоидеи», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.07 – глазные болезни.

### **Актуальность избранной темы**

Ограниченная гемангиома хориоидеи (ОГХ) – редкое врожденное доброкачественное образование сосудистого генеза. Несмотря на то, что ОГХ характеризуется медленным темпом прогрессии, образование нередко является причиной снижения зрительных функций, а также гибели глаза в далекозашедших случаях. Так в 70-х годах прошлого века в Вашингтоне была опубликована статья о патоморфологических характеристиках 71 энуклеированного глаза с диффузными гемангиомами. В большинстве случаев правильный диагноз был поставлен после энуклеации. До операции у большинства пациентов диагностировали меланому хориоидеи, вторичную болящую глаукому, тотальную отслойку сетчатки с наличием новообразования сосудистой. Развитие современных методов диагностики и лечения практически исключило такой радикальный подход при лечении ОГХ.

Среди методов лечения ОГХ выделяют лучевую терапию, включающую брахитерапию и наружную лучевую терапию, а также такие методы лечения как фотодинамическая терапия и транспупиллярная термотерапия. Несмотря на несомненную эффективность многих из них, далеко не все из них можно отнести к категории безопасных для окружающих здоровых тканей глазного яблока или орбиты. Метод транспупиллярной диод-лазерной термотерапии ОГХ, пожалуй, один самых «молодых» в этом перечне. Еще в начале этого века Carol L. Shields с соавторами (2001) настороженно относились к этой методике, называя ее деструктивной для зрения, считая наиболее эффективными при ОГХ брахитерапию, терапию протоновым пучком. За последние четверть века

метод ГТТ получил признание и широкое внедрение в офтальмохирургии внутриглазных меланом, но работ в отечественной литературе, посвященных его применению при лечении гемангиом хориоидеи буквально единицы, они основаны на немногочисленных наблюдениях. Основные исследования в этом плане проводились в МНТК им. С.Н. Федорова. И в то же время лечение ОГХ не имеет четких протоколов, а проведенный анализ литературы свидетельствует о низком уровне изучения данного направления офтальмологии, что, безусловно, сказывается на эффективности лечения пациентов с ОГХ. Необходимость поиска нового метода лечения ОГХ, обеспечивающего эффективную борьбу с образованием при сохранении и/или улучшении зрительных функций пациента, легла в основу диссертационной работы Логинова Р.А., посвященной разработке методики.

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

Работа Логинова Р.А. построена логично и грамотно, четко определен дизайн исследования. Методологически верно определена цель исследования, сформулированы задачи. Обоснованность, достоверность научных положений, выводов, практических рекомендаций и заключений подтверждены достаточным объемом материала диссертационной работы. Проведенное математическое моделирование процедуры выполнено с использованием высокоточных систем, математически обосновано и изложено доступным языком. Для оценки результатов исследования использованы верно подобранные методы статистического анализа. Представленные таблицы, графики и рисунки детально иллюстрируют результаты работы, демонстрируют клинические примеры.

Автореферат отражает суть основных разделов работы и соответствует содержанию диссертации. Опубликованные 11 научных работ, включая 4 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) Министерства образования и науки Российской Федерации (РФ), и 4 патента РФ на изобретение, полностью отражают содержание диссертационной работы.

Материалы диссертации многократно представлялись на ведущих отечественных и зарубежных конференциях как офтальмологических, так и радиологических.

### **Новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Научная новизна работы не вызывает сомнений. Впервые на основе численного моделирования автором была создана модель глазного яблока с новообразованием хориоидеи и продемонстрирован характер распространения теплового эффекта при лазерной термотерапии с учетом физических особенностей ОГХ.

В работе представлена впервые разработанная целостная технология лазерной транспупиллярной термотерапии для ОГХ, позволяющая проводить лечение с минимальным повреждением здоровых тканей, добиваясь при этом получения максимально высоких зрительных функций и стойкого купирования субретинальной транссудации.

Впервые определены критерии необходимости и достаточности объема проведения лазерной транспупиллярной термотерапии ОГХ для достижения максимального функционального и стабильного анатомического результата: полное купирование субретинальной транссудации без необходимости достижения полной регрессии опухоли при сохранении сетчатки макулярной области.

Кроме того, было показано, что частичная регрессия ОГХ при лазерной транспупиллярной термотерапии не вызывает продолженного роста опухоли и рецидива транссудации в сроки наблюдения до 5 лет.

Впервые на основе подробной оценки функциональных и анатомических исходов показано статистически достоверное улучшение зрительных функций при проведении лазерной транспупиллярной термотерапии ОГХ.

Впервые на основании сравнительного анализа доказана большая безопасность и эффективность лазерной транспупиллярной термотерапии по сравнению с брахитерапией с рутением-106 в лечении ОГХ, в том числе при опухолях большого размера.

Впервые определены четкие показания и противопоказания к лазерной транспупиллярной термотерапии ОГХ.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Научная и практическая значимость работы заключается в том, что проведенное численное моделирование глазного яблока с новообразованием хориоидеи является удобным инструментом для подбора параметров термотерапии и проведения экспериментов *ex vivo*, что позволяет наглядно наблюдать физические процессы, протекающие во время лечения, с целью дальнейшего совершенствования технологии.

Разработана технология лазерной транспупиллярной термотерапии, позволяющая проводить функционально-сберегающее лечение ограниченной гемангиомы хориоидеи.

Показано, что достижение частичной регрессии опухоли с сохранением сетчатки макулярной области с полным купированием субретинальной трансудации и достижением максимального функционального результата не приводит к продолженному росту опухоли и рецидиву трансудации.

Разработанный способ лазерной транспупиллярной термотерапии внутриглазных опухолей в условиях повышенного внутриглазного давления, позволяет добиться необходимого лечебного эффекта при снижении мощности лазерного излучения на 20-60% по сравнению со стандартной процедурой, тем самым снижая степень повреждения здоровых тканей глазного дна.

Доказаны функциональные преимущества лазерной транспупиллярной термотерапии в лечении ограниченной гемангиомы хориоидеи перед брахитерапией с рутением-106.

Определены показания и противопоказания к лазерной транспупиллярной термотерапии ограниченной гемангиомы хориоидеи.

Практическая значимость диссертации также определена внедрением технологии диод-лазерной транспупиллярной термотерапии ОГХ в клиническую, научно-педагогическую деятельность головной организации, филиалов ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, ФГБУ ВО «Московский государственный

медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ.

### **Оформление диссертации и оценка ее содержания**

Диссертация изложена на 135 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной характеристике материала и методов исследования, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и использованной литературы. Работа иллюстрирована 40 рисунками и 14 таблицами. Список использованной литературы содержит 152 источника, из них 40 – отечественных и 112 – зарубежных.

Во **введении** Логинов Р.А. убедительно обосновывает актуальность исследования, демонстрируя весь спектр методов лечения ОГХ, акцентируя внимание на недостатках каждого из них. Это позволило грамотно сформулировать цель настоящего исследования: разработать функционально сберегающую технологию лазерной транспупиллярной термотерапии ограниченной гемангиомы хориоидеи. Для обеспечения реализации поставленной цели автором также определены задачи. Данный раздел работы содержит четко сформулированные научную новизну и практическую значимость работы.

В **обзоре литературы** автор приводит известные цифры встречаемости ОГХ, описывает клинические проявления опухоли, переходя к анализу отечественных и зарубежных работ, посвященных лечению ОГХ. В литературном обзоре подробно отображены достоинства и недостатки различных методов лечения ОГХ: брахитерапии, наружной лучевой терапии, лазерной коагуляции и фотодинамической терапии, введение Анти-VEGF препаратов. Анализ имеющихся данных позволил заключить, что все имеющиеся варианты лечения ОГХ либо малоэффективны, либо чрезмерно агрессивны, либо не до конца изучены, что, в свою очередь, диктует необходимость разработки метода лечения ОГХ, позволяющего бы эффективно воздействовать на ОГХ с достижением максимально высоких зрительных функций. В достаточно подробном разборе имеющихся

исследований, посвященных ТТТ гемангиом хориоидеи автор справедливо отмечает неразработанность практических аспектов процедуры, отсутствие сформулированных показаний и противопоказаний. В то же время в обзоре стоило бы обратить особое внимание на диссертационное исследование Мерзляковой О.Ю. (2007), в котором автор применила компьютерное моделирование по Монте-Карло, т.е. применила метод, дающий возможность определять характер распределения лазерного излучения длиной волны 810 нм в нормальных тканях глаза. Также, с моей точки зрения, заслуживали внимания работы академика Бровкиной А.Ф. и диссертационное исследование Амирян А.Г., в которых описываются отличительные особенности кровотока в гемангиомах хориоидеи. Ссылки на одну из работ в списке литературы есть, но анализа в обзоре нет. Возможно, в обзоре литературы имело смысл раскрыть современные представления о возможностях метода численного моделирования, показать, ссылаясь на первоисточники, где этот метод применяется и применялся ли он в научных исследованиях в медицине, офтальмологии.

В целом анализ первоисточников, посвященный диод-лазерной транспупиллярной термотерапии, выполненный диссертантом выявил отсутствие теоретической базы и стандартизированных данных об эффективности термотерапии ОГХ.

**Во второй главе** диссертант представляет характеристику материалов и методов проводимых исследований и общую структуру работы. Работа носит ретроспективно-перспективный характер. Важной особенностью данной работы является богатый клинический материал. В клиническую часть исследования включено 184 пациента (184 глаза): основную группу составило 136 пациентов, которым проводили термотерапию ОГХ, контрольную – 37 пациентов, пролеченных при использовании брахитерапии. Представлены характеристики каждой из групп, критерии включения пациентов в исследование. Особого внимания заслуживает длительный срок наблюдения пациентов, варьировавшийся от 12 месяцев до

5 лет. Подробно описаны методы обследования пациентов, оборудование и инструментарий для проведения термотерапии; отражены методы статистического анализа результатов исследования.

**Третья глава** посвящена разработке методики лазерной термотерапии ОГХ на основе метода численного моделирования. Здесь автору надо было более аргументировано обосновать выбор данного метода, привести примеры применения его в медицине, сравнить с методом компьютерного моделирования по Монте-Карло, который использовала в своем диссертационном исследовании Мерзлякова О.Ю. (2007), что также позволило ей установить характер распределения лазерного излучения длиной волны 810 нм в нормальных тканях глаза.

В первой части данной главы на двадцати страницах автор представляет результаты создания упрощенной модели глаза со всеми основными анатомическими структурами, имеющими значение при термотерапии ОГХ, приводятся параметры структур, их физические свойства. Моделирование кровотока в гемангиоме и распределение температур в опухоли и окружающих тканях на основании численного моделирования автор убедительно подтверждает серией не очень сложных формул, используемых в гипотезе Pennes Н. (1948).

В исследовании продемонстрирована работоспособность созданной модели и ее физических свойств, что позволило в последующем определить температуру в ткани ОГХ, ее распределение, влияние кровотока и вторичной отслойки сетчатки на распространение температурного поля в ОГХ при термотерапии. Экспериментально было определено безопасное для макулы и зрительного нерва расстояние от края лазерного пятна, равное 500 мкм. На основе численного моделирования автор разработал методику термотерапии ОГХ в практике, чему посвящена вторая часть данного раздела.

Здесь автор подробно описывает все этапы проведения термотерапии, реакцию тканей глаза на процедуру, делится своими наблюдениями и особенностями проведения манипуляции. Продемонстрирована возможность частичного воздействия на ОГХ с сохранением интактной части опухоли в случае ее расположения в зонах фовеа, папилломакулярного пучка и

юкстапапиллярно. Предложен способ уменьшения потери тепла в ОГХ, заключающийся в кратковременной компрессии глазного яблока лазерной линзой, определен принцип лечения ОГХ при отслойке сетчатки.

**Четвертая глава** содержит оценку результатов лечения ОГХ путем анализа анатомических и функциональных исходов, а также путем сравнения результатов лечения ОГХ методами термотерапии и брахитерапии. Дана подробная характеристика каждой из групп пациентов, в том числе группы пациентов, лечение которых не проводили ввиду отсутствия активности ОГХ. Автор подробно останавливается на особенностях послеоперационного периода на разных сроках. Проведен подробный анализ анатомических результатов лазерной термотерапии с оценкой динамики уменьшения проминенции ОГХ, количеству проведенных сеансов термотерапии, сроков резорбции субретинальной жидкости, а также оценкой осложнений и их причин. Также продемонстрированы функциональные результаты, свидетельствующие о статистически значимом улучшении средней МКОЗ по сравнению с исходной, о достоверно более высоких показателях светочувствительности, и точки фиксации. Полученные результаты свидетельствуют о том, что разработанная технология ТТТ позволяет проводить лечение ОГХ эффективно и безопасно с достижением улучшения и стабилизация зрения в 92% случаев.

Несомненный интерес и научную новизну представляют результаты сравнительного анализа результатов лечения ОГХ методами термотерапии и брахитерапии на стандартизированных группах пациентов. В группе ТТТ была выявлена достоверно меньшая степень регрессии опухоли в группе ТТТ по сравнению с группой БТ. Полная резорбция субретинальной жидкости в группе ТТТ наблюдалась во всех случаях, в группе БТ – в 89%. Также в группе ТТТ репозиция ОС наблюдалась в более короткий срок, чем в группе БТ. Важным является тот факт, что в группе ТТТ были отмечены достоверно лучшие показатели зрительных функций по сравнению с группой БТ. При этом в группе ТТТ не было отмечено случаев ухудшение зрения в отличие от группы БТ, где ухудшение МКОЗ отмечалось в 20% случаев. Все это позволило заключить, что при ОГХ больших размеров, даже в случаях



вторичной отслойки сетчатки, целесообразным является проведение ТТТ с последующим регулярным наблюдением пациента. На основании проведенного исследования были сформулированы показания и противопоказания к ТТТ ОГХ, отраженные в данной главе.

В главе «**Заключение**» полученные результаты диссертационной работы обобщаются, проводится их сравнение и сопоставление с данными литературы.

**Выводы** диссертации полностью соответствуют поставленной цели и задачам исследования.

**Практические рекомендации** четко изложены и согласуются с выводами и материалами диссертационной работы.

#### **Вопросы и замечания**

1. В нескольких случаях при ограниченных гемангиомах малых размеров в проекции фовеа Вы не проводили ТТТ, сколько таких наблюдений, в течение скольких лет они наблюдались, результаты?
2. Чем отличается Ваш метод численного моделирования от компьютерного моделирования по Монте-Карло, который применила Мерзлякова О.Ю. в её диссертационном исследовании для определения характера распределения лазерного излучения 810 нм в тканях глаза? Что бы Вы всё-таки посоветовали делать при наличии вторичной отслойки сетчатки высотой более 3 мм, полностью покрывающей поверхность ограниченной гемангиомы хориоидеи, когда проведение лазерной транспупиллярной термотерапии не рекомендуется?

Есть несколько не принципиальных замечаний по оформлению диссертации:

- Большинство цветных фотографий глазного дна с ОГХ высокого качества, но лишь немногие дополняются ОКТ-снимками, что несомненно позволило бы лучше оценить морфологические изменения опухоли и сетчатки после ТТТ (Бровкина А.Ф., Будзинская М.В. и др., 2016)
- Изменения ОГХ на снимках после ТТТ лучше бы воспринимались, если бы границы опухоли были обозначены пунктиром.

## Заключение

Диссертационная работа Логинова Романа Александровича на тему «Лазерная транспупиллярная термотерапия ограниченной гемангиомы хориоидеи» является завершенным научно-квалификационным трудом, выполненным на высоком научном и методологическом уровне. В работе содержится решение актуальной для офтальмологии проблемы – разработки функционально сберегающую технологию лазерной транспупиллярной термотерапии ограниченной гемангиомы хориоидеи.

По своей актуальности, научной новизне, объему проведенных исследований и значимости полученных результатов диссертационная работа Логинова Романа Александровича полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013, предъявляемым ВАК РФ к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.07 – глазные болезни, а ее автор заслуживает присвоения искомой степени.

Заведующий кафедрой глазных болезней

ИУВ ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр

им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор

М.М. Шишкин

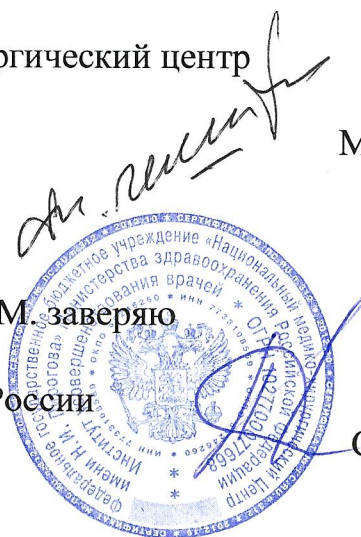
Подпись д.м.н., профессора Шишкина М.М. заверяю

Ученый секретарь ректората ИУВ ФГБУ

«НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор

С.А. Матвеев



*15 января 2021*

Юридический и почтовый адрес:

105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д.70

Телефон: +7 499 464 03 03

Официальный сайт: <http://www.pirogov-center.ru>

E-mail: [info@pirogov-center.ru](mailto:info@pirogov-center.ru)