

ОТЗЫВ

официального оппонента – заведующего отделением витреоретинальной хирургии АО «Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза» доктора медицинских наук Казайкина Виктора Николаевича на диссертационную работу Каланова Марата Римовича «Клинико-функциональная оценка эффективности комбинированного витреоретинального вмешательства при пролиферативной диабетической ретинопатии», представленной к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.07 - глазные болезни.

Актуальность диссертационного исследования

Основной причиной потери зрения у больных сахарным диабетом является пролиферативная диабетическая ретинопатия (ПДР) и диабетический макулярный отёк (Сао D. et al., 2018).

На сегодняшний день существуют три основные стратегии в лечении пациентов с ПДР: фармакологическая, лазерная и хирургическая.

Выраженная неоваскуляризация сетчатки и фиброглияльной ткани является основным фактором, ограничивающим возможности хирурга и приводящим к наиболее частым осложнениям витреоретинальной хирургии – массивным кровоизлияниям и отслойке сетчатки, что требует дополнительных вмешательств, а в ряде случаев приводит к гибели глаза.

В связи с этим в последнее время внимание исследователей сфокусировано на поиске новых подходов в борьбе с интра- и послеоперационными геморрагическими осложнениями.

Опубликованный в 2015 году Кокрейновский обзор, основанный на анализе 12 рандомизированных клинических исследований (654 глаза), посвященных изучению влияния интравитреального введения (ИВВ) антивазопролиферативных факторов на выраженность и частоту развития

геморрагических осложнений после витрэктомии, выполненной при ПДР, показал обнадеживающие клинические результаты. При этом в резюмирующей части обзора указывается целесообразность дальнейшего изучения этого направления, в частности, в аспекте обоснования сроков введения ингибиторов ангиогенеза перед операцией и развития методологии в целом (Smith J.M., Steel D.H.W. Anti-vascular endothelial growth factor for prevention of postoperative vitreous cavity haemorrhage after vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2015. – №. 8).

Отечественные исследователи также оценивают весьма перспективным предварительное ИВВ ингибиторов ангиогенеза, что показало себя эффективным в плане заустевания новообразованных сосудов, профилактики рецидивирующих кровоизлияний, а также возможности максимального удаления фиброглияльной ткани, способствующего значительному уменьшению риска возникновения интра- и послеоперационных геморрагических осложнений (Шейн А. с соавт., 2018).

Вместе с тем, следует отметить, что, как в иностранных, так и в отечественных работах, посвящённых оценке эффективности предварительного ИВВ ингибиторов ангиогенеза при ПДР отсутствуют конкретные сроки для их применения перед витрэктомией: они варьируют в широком диапазоне от 1 дня до 2 недель (Илюхин П.А., 2012; Бикбов М.М. с соавт., 2015; Файзрахманов Р.Р. с соавт., 2017).

Кроме того, нередко встречающимся осложнением в послеоперационном периоде является отёк макулярной области с тракционным компонентом за счёт образования эпиретинальных мембран (ЭРМ), которые возникают вследствие пролиферативного ответа на хирургическое вмешательство (миграция ретинальных клеток на поверхность внутренней пограничной мембраны (ВПМ) с последующей их пролиферацией) (Качалина Г.Ф. с соавт., 2013).

Несмотря на то, что основным методом профилактики в данном случае является пилинг ВПМ, отношение к данной процедуре остается неоднозначным. Некоторые исследования установили, что проведение пилинга ВПМ

препятствует формированию ЭРМ в послеоперационном периоде в хирургии отслойки сетчатки, пролиферативной витреоретинопатии, идиопатических ЭРМ (Odrobina D. et al., 2012; Sandali O. et al., 2013; Ripandelli G. et al., 2015).

Вышеперечисленные факторы создают предпосылки для изучения роли предварительного ИВВ ингибиторов ангиогенеза перед проведением витрэктомии, определения значимости пилинга ВПМ и выбора заместителей стекловидного тела при ПДР с целью повышения зрительных функций и нормализации морфологических показателей сетчатки. Актуальность исследования этих вопросов определило цель и задачи диссертационной работы Каланова М.Р.

Научная новизна работы

Автором впервые были обоснованы оптимальные сроки для проведения витрэктомии (10-14 дней) после ИВВ ингибиторов ангиогенеза у пациентов с ПДР и макулярным отёком. Разработан способ комбинированного витреоретинального вмешательства, обеспечивающий максимальную визуализацию глазного дна и минимальную травматичность при проведении витрэктомии. Изучены особенности интраоперационного течения витрэктомии, выполненной с дифференцированным подходом в отношении пилинга ВПМ при различной тампонаде витреальной полости на фоне выполненного в различные сроки предварительного ИВВ ингибиторов ангиогенеза. Также, впервые были выявлены факторы, влияющие на характер и частоту формирования ЭРМ после комбинированных витреоретинальных вмешательств и обоснована необходимость проведения дополнительных операций у пациентов с ПДР. Обоснована и предложена оптимальная тактика выполнения комбинированных витреоретинальных вмешательств у данной категории больных.

Практическая значимость работы

В диссертационной работе Каланова М.Р. было обосновано, что предварительное ИВВ ингибиторов ангиогенеза за 10-14 дней до витрэктомии обеспечивает наиболее благоприятные условия для проведения витрэктомии у пациентов с ПДР и макулярным отёком.

Предложенный способ комбинированного витреоретинального вмешательства снижает риск развития интра- и послеоперационных геморрагических осложнений, позволяет полностью удалить фиброглиальную ткань и нивелировать риск формирования ЭРМ в послеоперационном периоде.

Разработана система расчёта снимков фундус-камеры на основе анализа аддитивной цветовой модели Red, Green, Blue, которая обеспечивает количественную маркировку цвета (колориметрию) васкулярных и аваскулярных зон фиброглиальной ткани при ПДР.

Разработана программа для расчётов сканов оптической когерентной томографии, которая позволяет проводить оценку морфологических изменений в витреомакулярном интерфейсе с последующим динамическим наблюдением.

Разработан алгоритм хирургического лечения пациентов с ПДР, включающий предварительное ИВВ ингибиторов ангиогенеза с последующей витрэктомией, выполненной с дифференцированным подходом в отношении пилинга ВПМ при различной тампонаде витреальной полости.

Достоверность и обоснованность полученных результатов

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций не вызывает сомнений. Достоверность полученных результатов обеспечена достаточным объёмом материала (клиническое наблюдение 134 пациентов) и применение современных методов исследования (оптическая когерентная томография макулярной области, фоторегистрация глазного дна, измерение

оптической плотности макулярного пигмента), а также продолжительные сроки наблюдения, корректная статистическая обработка полученных результатов.

В диссертационном исследовании решены поставленные задачи, выводы и практические рекомендации достаточно полно отражают результаты выполненной работы.

По материалам диссертационного исследования опубликовано 19 работ, в том числе 8 – в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Получен 1 патент РФ на изобретение, 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ, 1 приоритетная справка на заявленное изобретение. Результаты работы доложены на 10 научно-практических конференциях по офтальмологии, включая 3 зарубежные.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Каланова М.Р. имеет традиционную структуру, изложена на 153 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 24 таблицами, 17 рисунками. Библиографический список включает 203 источника, из них отечественных – 56 отечественных, зарубежных – 147.

Содержание автореферата полностью соответствует материалам, представленным в диссертации.

Во «Введении» представлены актуальность проблемы, цель и 6 задач исследования, научная новизна, практическая значимость, основные положения, выносимые на защиту и внедрение результатов работы в практику.

В «Обзоре литературы» анализируются современные сведения о состоянии изучаемой проблемы. Диссертантом рассмотрены актуальные данные о факторах риска, этиопатогенезе, классификации и витреоретинальных взаимоотношениях при ПДР. Проведён анализ отечественных и зарубежных методик

хирургического лечения и возможных послеоперационных осложнений после их проведения.

Во второй главе, «Материалы и методы» дано описание клинического материала – 134 пациента (134 глаза) с идентичной клинической картиной ПДР, без признаков ЭРМ в макулярной области. В главе подробно описаны дизайн исследования, стандартные и дополнительные методы обследования, включая оптическую когерентную томографию макулярной области, фоторегистрацию глазного дна, оценку аваскулярных и васкулярных зон фиброглиальной ткани с использованием аддитивной цветовой модель на основе системы Red, Green, Blue, измерение оптической плотности макулярного пигмента. Описаны стандартные методики ИВВ ингибиторов ангиогенеза и витреоретинального вмешательства, а также виды тампонирующих витреальную полость средств. Приведены методы статистического анализа полученных данных.

В третьей главе описана разработанная соискателем методика для обоснования оптимального срока для выполнения витрэктомии после ИВВ ингибиторов ангиогенеза в 1 группе пациентов. Проведен сравнительный анализ интраоперационного течения и результатов морфофункциональных показателей глаз пациентов обеих групп в раннем послеоперационном периоде на фоне выполненного в различные сроки предварительного ИВВ ингибиторов ангиогенеза.

При проведении сравнительного анализа интраоперационного течения было установлено, что выполнение витрэктомии в сроки 10-14 дней после ИВВ ингибиторов ангиогенеза, значительно снижает риск развития интра- и послеоперационных геморрагических осложнений, позволяет максимально удалить фиброглиальную ткань и завершить операцию за один этап оперативного вмешательства. Также, в данной главе было проведено распределение пациентов (2 группы) на 4 подгруппы, при проведении комбинированного витреоретинального вмешательства с дифференцированным подходом в отношении пилинга ВПМ и в зависимости от использованной тампонады витреальной полости.

В четвертой главе проводился сравнительный анализ результатов комбинированных витреоретинальных вмешательств во 2 группе пациентов, который показал, что проведение пилинга ВПМ в ходе витрэктомии, независимо от использованной тампонады витреальной полости нивелирует риск формирования ЭРМ (подгруппы 2.2 и 2.4). Однако, при проведении витрэктомии без пилинга ВПМ, на фоне силиконовой тампонады витреальной полости (подгруппа 2.1) в большинстве случаев (96,4%) формируются ЭРМ с выраженным тракционным воздействием на макулярную область. Также, при аналогичном объёме хирургического вмешательства, на фоне тампонады витреальной полости газовой смесью (подгруппа 2.3) в 36% случаев наблюдались данные «особенности».

Сравнительный анализ полученных результатов показал, что лучшие морфофункциональные параметры были достигнуты у пациентов с проведенным пилингом ВПМ на фоне газовой тампонады витреальной полости (подгруппа 2.4). Это было обусловлено отсутствием ЭРМ и низкой активностью клеточной пролиферации. Пациентам данной подгруппы дополнительные витреоретинальные вмешательства не проводились.

Также были определены показания и выявлены противопоказания для проведения дополнительных витреоретинальных вмешательств. В ходе проведенного анализа, было установлено, что в послеоперационном периоде у больных с ЭРМ на фоне силиконовой тампонады (подгруппа 2.1) проведение полноценных дополнительных операций не всегда представляется возможным, из-за выраженного отёка макулярной области более 600 мкм (вследствие тангенциальных тракций со стороны ЭРМ) и «ретиношизиса» внутренних слоев макулярной области. Проведение пилинга ВПМ при данных состояниях центральной зоны сетчатки грозило формированием ятрогенного макулярного разрыва. При этом, в подгруппе 2.2, с аналогичной тампонадой, но с проведенным пилингом ВПМ, противопоказаний для дополнительных вмешательств выявлено не было, в связи с отсутствием ЭРМ. Данным пациентам было проведено только удаление силиконового масла из витреальной полости. В

подгруппе 2.3 6 пациентам были проведены ревизия витреальной полости с пилингом комплекса «ЭРМ+ВПМ» с последующей тампонадой витреальной полости стерильным воздухом.

В заключении (глава 5) автор сопоставляет полученные результаты с данными других исследователей. Завершением работы являются выводы и практические рекомендации, полностью соответствующие поставленным задачам и положениям, выносимым на защиту.

Выводы обстоятельно раскрывают поставленные задачи исследования. Разработанные автором практические рекомендации подтверждают значимость для врачей-офтальмологов.

В процессе рецензирования принципиальных замечаний к работе не возникло.

При изучении диссертации возникли следующие вопросы к автору:

1. Почему у пациентов 1-й группы получился большой разброс временного интервала между ИВВ ингибитора ангиогенеза и проведением витрэктомии? Он составил от 1 до 3 месяцев ($38,4 \pm 5,6$ дней). Не рассматривал ли автор выполнение дополнительных инъекций ингибитора ангиогенеза перед операцией, тем более, что у всех пациентов наблюдался сопутствующий макулярный отёк, и он существенно уменьшался после одной инъекции?

2. Во время проведения витрэктомии автор использовал различные хирургические приёмы для достижения гемостаза. Как известно, очень важны детали, а именно: от каждой мелочи может существенно зависеть анатомический, а, ещё более важно, функциональный результат лечения. В связи с этим, возникли следующие вопросы по технике операции: а) один из приёмов, который использовал автор – это повышение давления инфузионного раствора до 45-50 мм рт.ст. Почему выбрано именно такое давление, ведь у одних пациентов оно допустимо и выше 60 мм рт. ст., у других и 40 мм рт. ст. может оказаться избыточным. Главным критерием, на мой взгляд, является интраоперационная визуальная оценка сосудов ДЗН и длительность ишемии, которая не должна превышать 6 минут.

б) Какая техника диатермокоагуляции сетчатки и кровоточащих сосудов использовалась в исследовании? Какие использовались наконечники, и как выполнялась аппликация диатермокоагулятора?

в) Не рассматривал ли автор применение краткосрочной тампонады витреальной полости перфторорганическими соединениями в послеоперационном периоде?

3. Толщина сетчатки в области фовеа в результате лечения изменилась с 343 мкм перед операцией (через 2 недели после ИВВ ингибитора ангиогенеза): до 360 мкм через 2 недели и 584 мкм через 3 месяца при тампонаде СМ без пилинга ВПМ, до 240 и 251 мкм соответственно при тампонаде СМ с пилингом ВПМ, до 232 и 339 мкм соответственно при тампонаде газом без пилинга и до 190 и 193 мкм соответственно при тампонаде газом с пилингом ВПМ.

Какая толщина сетчатки наблюдалась в области фовеа в группе, в которой использовалась силиконовая тампонада с пилингом ВПМ, после удаления СМ?

Каковы были сроки появления эпиретинальной мембраны после операции?

Заключение

Диссертация Каланова Марата Римовича «Клинико-функциональная оценка эффективности комбинированного витреоретинального вмешательства при пролиферативной диабетической ретинопатии», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.07 – глазные болезни, выполненная под научным руководством чл.-корр. АН РБ, доктора медицинских наук, профессора М.М. Бикбова, является законченной научно-квалификационной работой.

Диссертационная работа соответствует требованиям п. 9-11 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённых Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. N 842 (в редакции с изменениями, утверждёнными Постановлением Правительства РФ от 21 апреля 2016 г. №335; от 02.08.2016 г. №748), предъявляемым к диссертациям на

соискание учёной степени кандидата медицинских наук, а её автор – Каланов Марат Римович – заслуживает присвоения искомой учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.07 – глазные болезни.

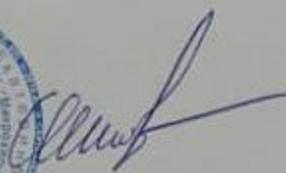
Заведующий отделением
витреоретинальной хирургии
АО «Екатеринбургский центр
МНТК «Микрохирургия глаза»
доктор медицинских наук



Казайкин В.Н.

«ЗАВЕРЯЮ»

Генеральный директор
АО «Екатеринбургский центр
МНТК «Микрохирургия глаза»
кандидат медицинских наук



Шиловских О.В.

Акционерное общество «Екатеринбургский центр Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза», 620149, г. Екатеринбург, ул. Академика Бардина, 4 А, 8 (343) 231-00-00, 8-800-5000-911.
E-mail: victor-ru66@mail.ru