

## **Отзыв официального оппонента**

доктора медицинских наук, профессора Шишкина Михаила Михайловича на диссертационную работу Григорьевой Алины Валерьевны «Диагностические и прогностические критерии эффективности антиангиогенной терапии миопической хориоидальной неоваскуляризации у женщин», представленной к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.07 - глазные болезни

### **Актуальность темы исследования**

Миопия продолжает оставаться одним из самых распространенных в мире глазных заболеваний и наиболее частой причиной снижения зрения. Существенные изменения, от которых в первую очередь зависит прогноз для зрения при миопии, возникают в центральной части глазного дна. Эти изменения дегенеративны по своему характеру. При естественном течении миопии высокой степени более чем у 40% пациентов происходит нарастание дегенеративных изменений в области макулы.

Хориоидальная неоваскуляризация (ХНВ) – одно из наиболее частых, снижающих зрение осложнений близорукости. Компенсаторным ответом на гипоксию наружных слоев сетчатки является повышение концентрации вазопролиферативного фактора во внутриглазных структурах, инициирующее развитие ХНВ, которая при естественном течении патологического процесса приводит к формированию фиброваскулярного рубца и необратимому снижению центрального зрения. Применение антиVEGF препаратов при развитии миопической ХНВ доказали высокую эффективность, но остается до конца не изученной проблема резистентности к этим препаратам у пациентов с данным заболеванием. Взаимосвязь между степенью миопии, развитием и прогрессированием миопической ХНВ также до конца не изучена. Несмотря на то, что в настоящее время сложились достаточно стройные представления о механизмах формирования

ангиогенеза в целом, регуляция этого процесса при миопии до сих пор остается мало изученной.

В свете сказанного диссертация Григорьевой Алины Валерьевны, направленная на разработку диагностических и прогностических критерий эффективности антиангиогенной терапии миопической хориоидальной неоваскуляризации у женщин, является, несомненно, актуальной.

### **Научная новизна исследования**

Новым в исследовании А.В. Григорьевой являются данные о том, что мХНВ формируется преимущественно на глазах, с наличием структурных изменений хориоретинального комплекса в виде частичной утраты пигментного эпителия и слоя хориокапилляров, а также наличием механических повреждений комплекса пигментный эпителий-стекловидная пластинка-хориокапилляры. В ходе работы впервые было установлено, что мХНВ сопровождается выраженным уменьшением плотности капилляров глубокого сосудистого сплетения и толщины хориоидеи, замещением слоя хориокапилляров сосудами слоя Затлера и Галлера, обусловливая формирование хориоретинальной ишемии, сопровождающейся снижением амплитуды а-волн фотопической ЭРГ и повышением нейроглиального индекса.

Существенным результатом работы являются данные, полученные при обследовании соматического статуса больных с мХНВ. Новыми являются данные о наличии у пациенток мХНВ гипоэстрогенемии, повышения концентрации липопротеина (а) и острофазовых белков в сыворотке крови, играющих существенную роль в механизмах формирования сосудистых изменений, что диктует необходимость включения этих методов исследования в алгоритм диагностики. Прогностические факторы недостаточной эффективности антиангиогенной терапии в виде уменьшения толщины хориоидеи по данным ОКТ менее 50 мкм, выраженного дисбаланса половых гормонов, наличия генетически детерминированных нарушений

липидного обмена имеют не только научную значимость, но и определяют характер течения данного заболевания и предрасположенность к формированию мХНВ на парном глазу.

В целом работа несомненно имеет научную новизну.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Диссертация Алины Валерьевны Григорьевой выполнена по специальности офтальмология и рекомендует включение в алгоритм диагностики пациенток с миопической хориоидальной неоваскуляризацией метода ОКТ-ангиографии и оценку исходного гомеостаза с преимущественным исследованием половых гормонов и показателей липидограммы второго уровня позволяет определить исходную степень тяжести офтальмологических и соматических изменений. А разработка и внедрение в клиническую практику критериев благоприятного и неблагоприятного течения мХНВ позволяет на этапе диагностики определить тактику ведения пациентов и ориентировать их в отношении и последовательности антиангийогенной терапии.

Разработанный алгоритм диагностики, заключающийся в использовании комплексных подходов, своевременной оценке гормональных и метаболических нарушений, позволяет повысить эффективность лечения мХНВ. Таким образом, научно-практическая значимость работы является бесспорной.

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

Обоснованность основных научных положений, выводов и рекомендаций не вызывает сомнений и подтверждается достаточным объёмом клинического материала, включающего результаты диагностического обследования 113 человек, грамотно составленным протоколом исследования, включающим как стандартные, так и высокинформативные методы исследования, направленные на

всестороннюю оценку структурно-функционального состояния зрительной системы. Изучение соматического статуса пациентов, с определением гормонального профиля и липидограммы выполнено на современном уровне с применением новейших методов исследования. Автором выполнены все клинико-функциональные обследования, проведена их интерпретация, проанализированы полученные результаты.

Основные положения диссертации опубликованы в 20 работах, в том числе 6 статей - в журналах, рекомендованных ВАК, одна глава в монографии. Результаты работы доложены на научно-практических конференциях офтальмологов.

### **Оценка содержания диссертации и ее завершенность**

Диссертация Алины Валерьевны Григорьевой построена в полном соответствии с требованиями, предъявляемыми ВАК Российской Федерации, и содержит введение, обзор литературы, три главы, в которых изложены собственные экспериментальные результаты исследований и их анализ, развернутое заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы.

Объем текста диссертации – 135 страницы. Изложение грамотное, хорошим литературным языком. При изложении материала широко использованы схемы, таблицы, оригинальные рисунки, фотоиллюстрации. Указатель литературы содержит 207 источников (41 отечественных и 166 иностранных)

Автор, определив во **введении** цель исследования, вытекающую из потребностей клинической медицины, четко формулирует задачи работы – их пять.

**В обзоре литературы**, анализируются имеющиеся литературные сведения о современном состоянии проблемы. Диссертантом рассмотрены современные теории об этиологии и патогенезе миопической хориоидальной неоваскуляризации, также изучены существующие классификации. Проведён анализ отечественных и зарубежных методик диагностического

обследования и лечения патологического процесса. В целом обзор читается с интересом, материал вводит читателя в суть современного положения дел по изучаемому направлению, анализ автором работ, опубликованных за последние годы убедительно демонстрирует нерешенность проблемы.

Учитывая акцент, который автор в исследовании делает на роли эстрогенов в патогенезе мХНВ, оправдан был бы более подробный анализ работ, опубликованных по этому вопросу.

Отмечены единичные неточности в виде ссылки на статью Silva R.M (2012) на стр. 4. Диссертант акцентирует внимание на высоком проценте мХНВ от всех видов ХНВ и приводит цифру 62%, но по источнику это только процент от случаев у лиц моложе 50 лет.

**Во второй главе** традиционно представлены материалами и методами. Автор приводит подробную характеристику клинико-функционального состояния зрительных функций 113 человек из которых были сформированы клинические группы и группы контроля.

В первую клиническую группу включены результаты обследования пациенток с активной формой ХНВ n=52. Отдельно были сформированы группы контроля. Участники первой группы контроля были сопоставимы основной клинической группе по возрасту и степени миопии (n=35). Вторую группу контроля составили женщины с эмметропией (n=36).

Излишне подробно описаны методы исследования соматического статуса.

**В третьей главе** « Оценка частоты встречаемости мХНВ. Определение особенностей структурно-функциональных изменений органа зрения и показателей гомеостаза у пациентов с миопической хориоидальной неоваскуляризацией (мХНВ) » проанализирована частота встречаемости мХНВ по данным обращаемости в ИФ МНТК «Микрохирургия глаза». По результатам анализа было выявлено, что в преобладающем большинстве больные мХНВ были представлены женщинами репродуктивного возраста. Были изучены результаты полного офтальмологического и соматического

обследования у 113 пациентов. При этом было доказано, что наиболее важным фактором, определяющим течение заболевания, является то, что хориодея у больных с мХНВ выступает органом-мишенью в реализации патологического процесса, хориоидальная ишемия инициирует формирование СНМ, которая, как было установлено, преимущественно протекает по второму типу с формированием паттерна второго типа.

Соматический статус у пациенток с мХНВ характеризуется гипоэстрогенемией, повышением липопротеина (а) и острофазовых белков сыворотки крови, играющих существенную роль в механизмах формирования сосудистых изменений.

К наиболее важному выводу при анализе результатов исследования пациенток клинических групп и групп контроля автор справедливо относит то, что формирование мХНВ обусловлено не только наличием осевой миопии, но и нарушениями гомеостаза. Разработанная автором концептуальная схема наглядно демонстрирует взаимосвязь местных и системных факторов на формирование СНМ при патологической миопии. В качестве некритичного замечания к оформлению рисунков 9 и 14 в этой главе необходимо отнести отсутствие значений единиц относительной плотности капилляров и концентрации липопротеина (а) по оси ординат.

**В четвертой главе** проведено исследование влияния местных и системных факторов риска на эффективность антиангиогенной терапии решалась задача, направленная на выявление различия в офтальмологическом статусе, степени выраженности сосудистых, гормональных и метаболических нарушений у пациентов с миопической хориоидальной неоваскуляризацией с различным течением заболевания и клиническим эффектом антиангиогенной терапии. По результатам данного этапа работы были разработаны критерии благоприятного и неблагоприятного клинического течения мХНВ.

Глава дополнена клиническими примерами, которые отражают полностью заключение четвертой главы.

**Заключение** вытекает из результатов диссертационного исследования, логично, доказательно.

**Выводы** диссертационного исследования соответствуют поставленным задачам, они обоснованы и подтверждены статистическими выкладками.

### **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

Представленный автореферат полностью отражает основные положения диссертационной работы Григорьевой А.В., изложен на 23 страницах, включает 1 рисунок и 1 таблицу. Принципиальных замечаний к работе не имеется. В плане дискуссии хотелось бы задать ряд вопросов:

- 1) В заключении и во втором пункте выводов Вы пишите, что у пациентов с миопической ХНВ была деформация макулярного профиля с формированием широкой макулярной стафиломы «U, тип I». Какие методы исследования применяли для подтверждений этих заключений? Регистрировались такие же изменения заднего полюса у пациентов контрольной группы с миопической рефракцией?
- 2) По Вашему мнению целесообразно было бы включить в методы исследования ультразвуковую допплерографию задних коротких цилиарных артерий?

### **Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней**

Диссертация Григорьевой Алины Валерьевны «Диагностические и прогностические критерии эффективности антиангидогенной терапии миопической хориоидальной неоваскуляризации у женщин», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.07 - глазные болезни, выполненная под научным руководством доктора

медицинских наук, профессора А.Г. Щуко, 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. № 842 (в редакции с изменениями, утвержденными 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 – Григорьева Алина Валерьевна - заслуживает присвоения искомой учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.07 - глазные болезни.

Зав. кафедрой глазных болезней  
ФГБУ «Национальный медико-хирургический  
Центр имени Н.И. Пирогова» Минздрава России  
заслуженный врач РФ  
д.м.н. профессор

*М. Михеев*

Шишкин М.М.

Подпись заверяю:

Ученый секретарь ректората  
ФГБУ «Национальный медико-хирургический  
Центр имени Н.И. Пирогова» Минздрава России  
д.м.н. профессор

Матвеев С.А.

*5.11.2020*



Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации 105203, Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70  
[info@pirogov-center.ru](mailto:info@pirogov-center.ru)