

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора медицинских наук Казайкина Виктора Николаевича  
на диссертационную работу Лыскина Павла Владимировича  
«Микроинвазивное лечение витреомакулярной тракции методом энзимного  
витреолизиса с применением бактериальной коллагеназы», представленной  
на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности

3.1.5. – Офтальмология (медицинские науки)

### **Актуальность темы исследования**

Витреомакулярная тракция (ВМТ) – патологическое состояние длительного тракционного воздействия стекловидного тела на макулярную область сетчатки, которое приводит к развитию отека сетчатки и ее тракционной деформации в зоне патологической фиксации стекловидного тела, что в свою очередь вызывает метаморфопсии и стойкое снижение центрального зрения. Без лечения ВМТ нередко осложняется развитием макулярного разрыва сетчатки и дальнейшим прогрессирующим ухудшением зрения.

В мировой практике, наравне с традиционной витреоретинальной хирургией применяется нехирургический метод лечения ВМТ – интравитреальная инъекция протеолитического фермента окриплазина, позволяющая устранить ВМТ без применения объемного витреоретинального вмешательства. Травмирующее воздействие интравитреальной инъекции минимально и соответственно, минимален риск развития осложнений, который несоизмеримо мал в сравнении с витреоретинальным хирургическим вмешательством.

В отечественной офтальмологической практике технология микроинвазивного лечения ВМТ, не требующая объемного хирургического вмешательства отсутствует. Для лечения ВМТ применяется полномасштабное хирургическое вмешательство, включающее

факоэмульсификацию хрусталика с имплантацией ИОЛ, субтотальную витректомию, тампонаду витреальной полости газом, либо без таковой. Многолетний практический опыт применения отечественного протеолитического фермента бактериальный коллагеназы (препарат Коллализин) показал перспективу возможности его использования для разработки отечественной технологии микроинвазивного лечения ВМТ. Для обоснования применения препарата необходимо получение существенного объема недостающих данных о микроструктуре витреоретинального контакта и механизме витреоретинальной адгезии, изучение воздействия препарата на внутриглазные структуры глаза человека, его дополнительные токсикологические исследования.

Возможность микроинвазивного устранения ВМТ может существенно уменьшить травмирующее воздействие традиционно применяемого витреоретинального вмешательства на глаз и исключить потенциальный риск ятрогенных осложнений свойственных витреоретинальному вмешательству, выполняемому по поводу ВМТ (отслойка сетчатки, кистозный макулярный отек, эпиретинальный фиброз, синдром Ирвина-Гасса и т.д.). Немаловажной является экономическая составляющая лечебного процесса. Для проведения витреоретинального вмешательства требуется дорогостоящее оборудование и расходные материалы, большие временные затраты работы хирургического персонала, подготовка пациента к операции и последующая его послеоперационная реабилитация. Затраты на амбулаторную процедуру интравитреального введения лекарственного препарата, которая занимает несколько минут, несоизмеримо меньше в сравнении с затратами на витреоретинальную хирургию.

Исходя из вышеизложенного, актуальность диссертационного исследования Лыскина П.В., целью которого явилась разработка новой отечественной технологии микроинвазивного лечения ВМТ, не требующей объемного дорогостоящего хирургического лечения, не вызывает сомнений и имеет бесспорное научное и практическое значение.

## **Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений**

Сформулированные в диссертационной работе цель и задачи соответствуют изучаемой проблеме, обоснованы грамотным методическим подходом к исследованию. Каждая из поставленных задач содержит последовательный фрагмент общей цели исследования. Экспериментальные исследования выполнены на достаточном объеме материала с применением методов объективного контроля. Клинические исследования выполнены с корректным числом наблюдений (130 пациентов с витреомакулярным тракционным синдромом), использованы современные и адекватные поставленным задачам клинико-диагностические методы исследований, наравне с традиционными, включающими оптическую когерентную томографию, микропериметрию, фотографирование глазного дна. Проведен тщательный многофакторный анализ клинических групп пациентов и результатов проведенного лечения.

Достоверность полученных результатов обусловлена применением в диссертационном исследовании современных экспериментальных и клинических методов исследования и подтверждена тщательной статистической обработкой полученных данных, что позволило автору сформулировать ряд научных положений, выводов и рекомендаций, имеющих высокую степень обоснованности и характеризующихся теоретической и практической значимостью для современной офтальмологии.

## **Научная новизна исследований и практическая значимость работы**

Диссертационная работа характеризуется несомненной научной новизной. Автором впервые исследована микроструктура витреоретинальных взаимоотношений центральной области сетчатки

человека, выявлен слой «эпиретинального стекловидного тела (СТ)», который более прочно связан с поверхностью сетчатки, чем с кортикальным СТ, определены его микроструктурные особенности. Показаны клетки СТ в области витреоретинального контакта и их особенности. Впервые объективно зарегистрирована возможность прижизненного синтеза новообразованного коллагена в СТ взрослого человека, изучен микроструктурный механизм витреоретинальной адгезии, показано, что коллагеновые структуры играют доминирующую роль в ее обеспечении, что обосновало возможность применения коллагеназы для лечения ВМТ. Впервые изучено воздействие бактериальной коллагеназы на СТ человека и сетчатку. Впервые, в аспекте интравитреального применения, объективно подтверждено, что бактериальная коллагеназа способна растворять отдельные коллагеновые фибриллы СТ, эпиретинальное СТ и не воздействует на интравитреальные структуры и ретинальный пигментный эпителий. Определена начальная пороговая коллагенолитическая доза бактериальной коллагеназы. Исследование цитотоксичности бактериальной коллагеназы показало ее полную безопасность для интравитреального применения в используемой дозировке. Автором впервые представлена новая отечественная технология микроинвазивного нехирургического лечения ВМТ и клинико-функциональные результаты лечения по разработанной технологии.

Практическая значимость работы не вызывает сомнений.

Новые данные о микроструктуре витреоретинального контакта и механизме витреоретинальной адгезии дают дополнительные возможности в понимании механизмов развития патологических процессов и интерпретации интраоперационной картины, что в свою очередь может быть использовано для повышения эффективности хирургического лечения.

Новые данные о воздействии бактериальной коллагеназы на коллагеновые структуры глаза человека и ее цитотоксические исследования могут быть использованы для расширения показаний к ее применению и основой для создания новых методик лечения витреоретинальной патологии.

Разработанная автором новая технология микроинвазивного лечения ВМТ позволяет не только уменьшить травму, наносимую в процессе проведения лечения, но и существенно снизить стоимость лечения пациентов с ВМТ.

Использование нового алгоритма лечения ВМТ с применением разработанной автором технологии микроинвазивного атравматического лечения, где разработанная технология применяется первым этапом, дает перспективу получения более высоких функциональных результатов у 60% пациентов с ВМТ в сравнении с традиционным хирургическим лечением.

### **Оценка содержания, степень завершенности и оформление диссертации**

Диссертационная работа П.В. Лыскина построена традиционно, изложена на 282 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, трёх глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 16 таблицами и 93 рисунками. Библиографический указатель содержит 64 российских и 220 зарубежных источников.

В разделе «**Введение**» автор представляет обоснование актуальности изучаемой проблемы; цели и задачи исследования; положения, выносимые на защиту; научную новизну и практическую значимость работы.

В главе «**Обзор литературы**» проведен подробный анализ современной отечественной и зарубежной литературы, в которой автор полностью раскрывает рассматриваемую проблему, аргументировано обосновывает необходимость дальнейших исследований.

Во **второй главе** представлен дизайн исследования, детально изложены материалы и методы микроструктурных, экспериментальных и клинических исследований. Приведено описание методик подготовки препаратов, техники микроструктурных исследований, методик и технологии экспериментальных исследований. Дано детальное описание материала

клинических исследований, диагностических методик, предоперационной подготовки пациентов, оборудования, материалов и инструментов, используемых в ходе лечения. Представлены методы статистической обработки полученных результатов.

В **третьей главе** изложены результаты исследования микроструктуры витреоретинальных взаимоотношений центральных отделов сетчатки, их клеточная микроструктура и механизм витреоретинальной адгезии (ВРА) глаза человека, выявлена доминирующая роль коллагеновых структур в обеспечении ВРА и приведены результаты исследования воздействия бактериальной коллагеназы на коллагеновые структуры и сетчатку. Определена начальная пороговая коллагенолитическая доза препарата и исследована цитотоксичность коллагеназы в расширенном диапазоне дозы и экспозиции в аспекте ее интравитреального применения.

В **четвертой главе** представлена разработанная автором технология микроинвазивного лечения витреомакулярной тракции и клинико-функциональные результаты лечения по разработанной технологии исследуемой группы пациентов. Подробно приведено описание технологии лечения витреомакулярной тракции методом однопортового интравитреального введения препарата в фовеолярную область макулы, дана подробная характеристика общей исследуемой группы пациентов и сформированных подгрупп, дан детальный анализ клинико-функциональных результатов лечения витреомакулярной тракции по разработанной технологии микроинвазивного лечения в общей группе и в сформированных подгруппах. Показано, что разработанная технология лечения позволяет добиться излечения у 59,7% пациентов с ВМТ в общей группе без применения объемного и дорогостоящего витреоретинального вмешательства, эффективность лечения ВМТ, сочетанного с макулярным разрывом составила 50%, изолированной ВМТ и ВМТ сочетанной с эпиретинальным фиброзом – 66,7%. Анализ побочных эффектов и осложнений показал безопасность применения разработанной технологии. Определены показания и противопоказания к применению разработанной технологии.

Для последующего сравнения представлена контрольная группа пациентов, лечение которых проводилось с применением традиционной хирургической технологии, в контрольной группе сформированы подгруппы, аналогично исследуемой. Результаты лечения в контрольной группе пациентов проанализированы аналогично с исследуемой группой.

В пятой главе проведено сравнение анатомических и функциональных результатов лечения разработанной автором технологии с традиционной хирургической методикой лечения ВМТ. Показано, что применение традиционного хирургического лечения дает практически 100% анатомический результат (98,5%) а анатомическая результативность разработанной микроинвазивной технологии составляет 59,7%, при этом прирост МКОЗ в сравниваемых группах, с учетом излеченных и неизлеченных случаев был практически одинаковым. Наибольший интерес представляет сравнение функциональных результатов у излеченных пациентов. Сравнение выявило более высокие зрительные функции у пациентов, лечение которых проведено с применением разработанной автором технологии.

На основании полученных результатов автором предложен новый алгоритм лечения витреомакулярной тракции. Использование нового алгоритма лечения ВМТ с применением разработанной технологии микроинвазивного атравматического лечения, где разработанная технология применяется первым этапом, дает перспективу получения более высоких функциональных результатов у 60% пациентов с ВМТ в сравнении с традиционным хирургическим лечением.

Результаты лечения с применением разработанной технологии иллюстрированы убедительными клиническими примерами.

Завершает работу **заключение**, в котором автор в сжатой форме представляет основные результаты выполненных исследований. Выводы полностью соответствуют задачам исследования.

## **Полнота изложения основных результатов диссертации в научных изданиях**

По теме диссертации опубликовано 39 печатных работ, из них 16 – в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, и/или в журналах, индексируемых в международной базе Scopus Web of Science; получено 6 патентов РФ на изобретения.

## **Достоинства и недостатки диссертации**

Диссертационное исследование Лыскина П.В. посвящено актуальной проблеме офтальмологии. Принципиальных замечаний к работе нет. К достоинствам следует отнести логичность и аргументирующая последовательность анализируемого материала, большой объем выполненных исследований, использование современных методик исследований, а также корректных методов статистической обработки. Работа наглядно иллюстрирована. Автореферат полностью раскрывает материалы диссертации и соответствует основным положениям выполненной исследовательской работы.

## **Вопросы и замечания**

Принципиальных замечаний к диссертационной работе не имею. В качестве дискуссионных хотелось бы задать соискателю несколько вопросов.

1. В представленной технологии канюля для введения бактериальной коллагеназы («Коллализина») подводится непосредственно к фовеа на расстояние 0,3-0,5 мм и после вмешательства пациенту рекомендуется соблюдать положение «лежа на спине» в течение 30 минут. Что изменится, если указанный лекарственный препарат вводить традиционно, как, например, ингибиторы ангиогенеза – в срединные слои витреальной полости? Чем обусловлен период 30 минут положения «лежа на спине» и уверенность, что препарат не сместится в сторону от макулярной зоны?



2. Разработанная технология лечения витреомакулярной тракции предполагает интравитреальное введение раствора 1 КЕ бактериальной коллагеназы «Коллализин» в объеме 0,2 мл (1 КЕ в 0,2 мл). Исследование цитотоксической реакции на препарат «Коллализин» показало полное отсутствие цитотоксичности при дозировке препарата 15 КЕ/0,1 мл. Почему выбран объем дозы именно 1 КЕ/0,2 мл, а не 1 КЕ/0,1 мл (1 КЕ в 0,1мл), что возможно было бы более физиологично для глаза?

3. К специфическим проявлениям введения Коллализина отнесены петехиальные кровоизлияния на сетчатке. В настоящем исследовании они отнесены к побочным эффектам, поскольку разрешались самостоятельно, не требовали дополнительного лечения и проходили бесследно. В какой конкретно зоне сетчатки они локализовались и чем обусловлен хороший анатомический и функциональный исход этих проявлений?

#### Заключение

Диссертационная работа Лыскина Павла Владимировича на тему «Микроинвазивное лечение витреомакулярной тракции методом энзимного витреолизиса с применением бактериальной коллагеназы», является самостоятельной, завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение, имеющее важное социально-экономическое значение, изложены новые научно обоснованные технологические решения, внедрение которых вносит вклад в развитие офтальмологической помощи пациентам с витреоретинальной патологией. По своей актуальности и научно-практической значимости работа П.В. Лыскина полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук (п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» Постановления Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г., с изменениями, утвержденными Постановлением Правительства РФ № 335 от 21 апреля 2016г.), а ее автор заслуживает присуждения искомой

степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.5. –  
Офтальмология.

**Официальный оппонент**

Ведущий научный сотрудник, врач-офтальмолог отделения  
витреоретинальной хирургии АО «Екатеринбургский центр  
МНТК «Микрохирургия глаза»

доктор медицинских наук



Казайкин В.Н.

«22» декабря 2023 г.

Подпись доктора медицинских наук

Казайкина Виктора Николаевича

«ЗАВЕРЯЮ»

И.о. начальника отдела кадров

И правовой работы



В.А. Киселева

Акционерное общество «Екатеринбургский центр Межотраслевой научно-технический  
комплекс «Микрохирургия глаза»

Адрес: Россия, 620149, г. Екатеринбург,

ул. Академика Бардина, д.4 А

Телефон: +7 (343) 231-00-00, 8-800-5000-911

Адрес электронной почты: [mntk2310000@gmail.com](mailto:mntk2310000@gmail.com)

Сайт в интернете: <http://www.eyeclinic.ru>