

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора медицинских наук, профессора Куликова Алексея 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) – следствие незавершенной задней отслойки стекловидного тела (СТ), при сохранении его фиксации к макулярной области сетчатки вызывает ее стойкую деформацию, структурные изменения, сопровождающиеся метаморфопсией и ухудшением зрительных функций. Продолжающееся тракционное воздействие может приводить к возникновению макулярного разрыва, частота встречаемости которого составляет 3,3 на 1000 человек населения старше 65 лет и без лечения приводит к утрате центрального зрения.

В мировой практике применяется два способа лечения этого заболевания: витреоретинальное хирургическое вмешательство и нехирургический метод лечения ВМТ, путем инъекции в витреальную полость протеолитического фермента микроплазмина (препарат «JETREA»), устраняющего патологическую фиксацию СТ. Препарат не доступен в России, так как не имеет регистрации. Отечественных методик нехирургического лечения ВМТ нет. В российской практике применяется только хирургическое лечение. Витреоретинальное вмешательство дает гарантированный результат, близкий к 100%. Вместе с этим более объемному хирургическому вмешательству сопутствует более высокий риск интра- и послеоперационных осложнений, таких как отслойка сетчатки, отек макулярной области, эпиретинальный фиброз и др., что может привести к необходимости дополнительного лечения. Немаловажным фактором является высокая совокупная стоимость лечения ВМТ с применением витреоретинальной хирургии, которая, кроме стоимости оборудования и расходных материалов складывается из трудозатрат медицинского персонала и времени, необходимого на подготовку пациента к лечению, проведения самой операции и последующей послеоперационной реабилитации пациента. Очевидно, что затраты на лечение ВМТ с применением методики микроинвазивного интравитреального введения лекарственного препарата будут многократно меньшими, равно как и наносимая при этом травма и риск возникновения осложнений, связанных с лечением.



В российской клинической практике длительное время используется коллагенолитический препарат бактериальной коллагеназы «Коллализин», который разрешен для внутриглазного введения и теоретически может быть применен для лечения ВМТ. Для обоснования его применения необходимо получение данных, подтверждающих роль коллагеновых структур в обеспечении витреоретинальной адгезии, что могло бы аргументировать применение коллагеназы, так как на сегодняшний день преобладает точка зрения, что витреоретинальная адгезия обусловлена белками ламинином и фибронектином. Недостаточно информации о бактериальной коллагеназе в аспекте ее воздействия на коллаген СТ человека и другие внутриглазные структуры, практически не исследована ее цитотоксичность.

Диссертационное исследование Лыскина П.В. посвящено важной и актуальной цели – разработке новой отечественной микроинвазивной методики лечения ВМТ, которая позволяет избежать необходимости проведения объемного витреоретинального вмешательства, существенно менее травматична и практически исключает риск возникновения ятрогенных осложнений, свойственных витреоретинальной хирургии, уменьшает длительность лечебного процесса и его стоимость.

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

В диссертационном исследовании Лыскина П.В. корректно применены методы обоснования научных положений, выводов, рекомендаций, грамотно проанализированы исследования, проведенные другими авторами по изучаемой проблеме, что позволило обоснованно определить вектор необходимых дальнейших исследований, которые были представлены в работе. Автором использованы современные клинические методы диагностики, включая оптическую когерентную томографию, микропериметрию, фотографирование глазного дна. Проведен ряд необходимых микроструктурных, экспериментальных и токсикологических исследований, предваряющих дальнейшие клинические исследования. Исследования адекватны поставленной цели и соответствуют сформулированным задачам. Достоверность полученных результатов подтверждается с помощью последовательного применения методов научного познания, научные положения обоснованы, не вызывают сомнения и подтверждаются выполненными экспериментальными и клиническими исследованиями с представленным детальным анализом клинико-функционального состояния и сравнительных результатов лечения 130 случаев ВМТ. Проведен тщательный анализ полученных результатов с



применением корректного спектра современных статистических методов исследования.

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

Диссертационная работа П.В. Лыскина содержит несомненную научную новизну и имеет серьезную практическую значимость. Так, представляют значительный научный интерес полученные диссертантом новые данные о микроструктуре витреоретинальных взаимоотношений и механизме витреоретинальной адгезии центральной области сетчатки глаза человека, в которых содержится информация, значительно расширяющая представление о витреоретинальном интерфейсе, и позволяет, по-новому осмыслить существующие теоретические концепции патофизиологических процессов, описывающих механизмы развития витреоретинальной патологии. Полученные данные могут быть использованы для повышения качества и эффективности витреоретинальных вмешательств.

Экспериментальные и цитотоксические исследования бактериальной коллагеназы, наравне с достигнутой автором целью, могут стать основой для дальнейших исследований по расширению показаний к ее применению в офтальмологии и созданию новых методик лечения патологии органа зрения.

Разработанная автором технология микроинвазивного лечения ВМТ дополняет палитру лечебных методик отечественной офтальмологии, ее применение с использованием нового алгоритма лечения позволяет повысить зрительные функции у пациентов и, наравне с минимальной травматичностью, существенно снижает риск ятрогенных повреждений и осложнений, связанных с процессом лечения. Кроме этого, разработанная технология значима в экономическом аспекте, так как многократно снижает стоимость лечения пациентов с ВМТ.

Итогом данного диссертационного исследования явилась представленная новая отечественная технология микроинвазивного лечения ВМТ, ранее недоступная в отечественной офтальмологии.

В качестве несомненных достоинств данной работы хочется отметить масштабность, логичную последовательность и новизну выполненного исследования, использование в диссертации современных и адекватных задачам методов микроструктурных и экспериментальных исследований, современных клинико-диагностических методов и адекватных методов статистической обработки данных.



## **Оформление диссертационной работы и оценка её содержания**

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.

**Во введении** диссертант определяет цель и задачи, отражающие основное направление работы.

**Обзор литературы** содержит всесторонний анализ литературных данных о современных теоретических, анатомических и патофизиологических представлениях о витреоретинальных взаимоотношениях, теории возникновения ВМТ, современных методиках лечения ВМТ и перспектив создания новых, в аспекте достижения поставленной автором цели.

**Во второй главе** автором представлен дизайн исследования, характеристика материала и методов микроструктурных, экспериментальных и клинических исследований, методов диагностики и лечения, а также методов статистического анализа полученных результатов.

**В третьей главе** изложены результаты микроструктурных исследований витреоретинальных взаимоотношений центральных отделов сетчатки и механизма витреоретинальной адгезии (ВРА) глаза человека. В результате исследований на поверхности сетчатки впервые идентифицирован «эпиретинальный» слой СТ, толщиной 5 мкм, по границе которого происходит отделение кортикального СТ, впервые проанализированы гиалоциты области витреоретинального контакта, впервые показан прижизненный синтез новообразованных волокон СТ в стекловидной камере глаза взрослого человека, уточнен механизм витреоретинальной адгезии, обеспечиваемый коллагеновыми волокнами СТ. Изложены результаты исследования воздействия бактериальной коллагеназы на коллаген СТ и сетчатку, определена ее начальная коллагенолитическая доза, даны результаты исследования цитотоксичности препарата бактериальной коллагеназы «Коллализин».

**В четвертой главе** представлена технология микроинвазивного лечения витреомакулярной тракции и клинико-функциональные результаты лечения по разработанной технологии. Приведена методология предварительного моделирования и подробное описание технологии однопортового интравитреального введения раствора бактериальной коллагеназы в фовеолярную область макулы. Дано подробное описание



пациентов исследуемой группы и сформированных подгрупп по возрасту, анатомическим особенностям, исходным зрительным функциям, ВГД, длине глаза, протяженности ВМТ и сопутствующих ей осложняющих факторах – эпиретинальный фиброз (ЭРФ) и макулярный отёк (МО). Детально представлены результаты лечения по разработанной технологии как в общей группе пациентов, так и в сформированных подгруппах. Разработанная автором технология микроинвазивного лечения позволила добиться излечения без использования объемного витреоретинального вмешательства у пациентов с ВМТ, сочетанной с макулярным разрывом в 50%, а изолированной ВМТ и ВМТ, сочетанной с эпиретинальным фиброзом в 66,7% случаев. Приведен анализ побочных эффектов и осложнений, который подтвердил безопасность разработанной технологии, определены показания и противопоказания к применению разработанного лечения. Показано, что технология не имеет возрастных ограничений, может использоваться для лечения ВМТ как изолированной, так и сочетающейся с МО или ЭРФ, протяженность фиксации ВМТ может быть до 3100 мкм, диаметр МО – до 545 мкм.

Для сравнения представлена контрольная группа пациентов и результаты лечения в контрольной группе, где проводилось лечение с применением витреоретинального вмешательства. Пациенты контрольной группы были сравнимы по всем анализируемым параметрам с основной анализируемой группой, как в общей группе, так и в сформированных подгруппах.

**В пятой главе** приведено сравнение анатомических и функциональных результатов лечения витреомакулярной тракции по разработанной технологии и традиционной методике с применением витреоретинальной хирургии, представлен новый алгоритм лечения витреомакулярной тракции, учитывающий эффективность разработанной технологии.

При сравнении показано, что разработанная технология позволяет излечивать пациентов с ВМТ в 60% случаев от общего числа пролеченных пациентов в группе с достоверным повышением остроты зрения (прибавка МКОЗ  $0,20 \pm 0,21$ ) в общей группе с учетом неизлечившихся случаев. Результаты лечения ВМТ с применением традиционной хирургии показали эффективность излечения в 98,5% с достоверным повышением остроты зрения (прибавка МКОЗ  $0,19 \pm 0,09$ ) с учетом неизлечившихся случаев. Прибавка МКОЗ была практически одинакова. Сравнение прибавки МКОЗ в излеченных случаях показало более высокие значения у пациентов, пролеченных с применением разработанной автором технологии. Прибавка МКОЗ у излеченных пациентов в основной группе, пролеченной с



применением микроинвазивной технологии, превышала прибавку МКОЗ в контрольной ( $0,31 \pm 0,19$  – основная группа;  $0,20 \pm 0,08$  – контрольная группа). Аналогичными оказались результаты лечения в сравниваемых подгруппах. Наибольшими были различия в подгруппах пациентов с ВМТ, сочетанной с МО (прибавка МКОЗ  $0,36 \pm 0,23$  – подгруппа основной группы; прибавка МКОЗ  $0,19 \pm 0,09$  – подгруппа контрольной группы).

Таким образом, разработанная технология показала более высокую функциональную эффективность у излеченных пациентов в сравнении с традиционным методом лечения.

Анализ полученных результатов позволил автору разработать новый алгоритм лечения ВМТ с применением разработанной технологии, который позволяет получать более высокие зрительные функции у 60% пациентов с ВМТ.

Результаты применения разработанной автором технологии подробно иллюстрированы клиническими примерами, учитывающими разновидности ВМТ.

Завершает работу **заключение**, в котором автор обобщает, полученные в результате диссертационного исследования, основные результаты. Сформулированы выводы, которые соответствуют поставленным задачам исследования, даны практические рекомендации.

Выводы корректно изложены, логичны, соответствуют поставленным задачам, практические рекомендации конкретны и понятны.

Содержание автореферата в полном объеме отражает основные положения диссертационной работы.

### **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.

### **Вопросы и замечания**

Принципиальных замечаний нет.

В порядке дискуссии на защите диссертации целесообразно обсудить следующие вопросы:

1. Какова потенциальная опасность применения больших доз коллагеназы?
2. Возможно ли, по Вашему мнению, интравитреальное применение коллагеназы у пациентов с диабетической ретинопатией и/или посттромботической ретинопатией при подготовке к витреоретинальному

хирургическому вмешательству? Если да, то какие дозы и экспозиции Вы считаете оптимальными в этих случаях?

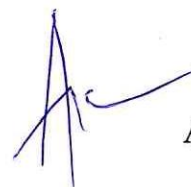
### **Заключение**

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 решена научная проблема – экспериментально обоснована, разработана и реализована новая технология лечения витреомакулярной тракции, позволяющая существенно улучшить функциональные результаты пациентов, что имеет важное значение как для современной офтальмологии, так и в социально-экономическом аспекте.

По актуальности темы, научной новизне, объему проведенных исследований, научно-методическому уровню и научно-практической значимости полученных результатов и выводов диссертационная работа Лыскина П.В. полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук (п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в актуальной редакции от 26.10.2023 г.), а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.5. – Офтальмология.

### **Официальный оппонент**

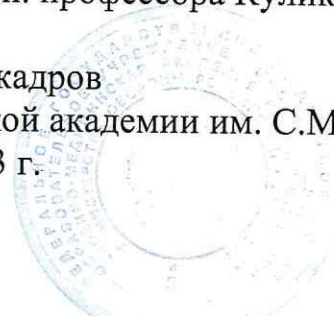
Начальник кафедры (клиники) офтальмологии  
Военно-Медицинской академии им. С.М. Кирова –  
главный офтальмолог Министерства обороны РФ  
доктор медицинских наук, профессор  
«25» декабря 2023 г.



А.Н. Куликов

Подпись д.м.н. профессора Куликова Алексея Николаевича заверяю

Начальник отдела кадров  
Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова  
«25» декабря 2023 г.



П.В. Миличенко

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени СМ. Кирова» МО РФ  
Юридический и почтовый адрес: 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева,  
дом 6; Телефон: +7 (812) 292-32-55; Сайт в интернете: <https://www.vmeda.org>  
E-mail: [vmeda-na@mail.ru](mailto:vmeda-na@mail.ru)