

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора кафедры офтальмологии

Куроедова Александра Владимировича

на диссертационную работу

Львова Владимира Андреевича

на тему: «Повышение эффективности ранней диагностики глаукомы с использованием дифференцированных морфометрических параметров»,

представленную к защите на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук по специальности 3.1.5 – офтальмология

Актуальность избранной темы

Существующая возможность оценки результатов клинико-эпидемиологических исследований и публикуемая медико-статистическая отчетность нашей страны свидетельствует, что на протяжении последних десятилетий именно глаукома является одной из наиболее актуальных проблем офтальмологии, занимая лидирующие позиции среди причин слепоты и слабовидения. Простой математический подсчет показывает, что 1,0-1.5% пожилого населения земного шара страдает глаукомой, которая в течение многих десятилетий остается первопричиной слепоты и слабовидения. В России зарегистрировано около 1 300 миллиона пациентов глаукомой, а среди учтенных 218 тыс. слепых и слабовидящих, значительная доля приходится именно на лиц, болеющих глаукомой.

Данное обстоятельство обуславливает неослабевающий интерес к поиску новых методов быстрой и точной диагностики данной офтальмопатологии. Наиболее часто (более 90% от всех случаев) пациенты страдают открытоугольной формой (ОУГ) этого заболевания, течение которой происходит незаметно для пациента, и ее обнаружение происходит лишь при значительном нарушении зрительных функций. В свою очередь, добиться стабилизации процесса в этом состоянии становится сложно выполнимой задачей. Согласно современным представлениям о патогенезе первичной

открытоугольной глаукомы диагноз может быть установлен только при наличии глаукомной оптической нейропатии (ГОН), которая включает патологические изменения поля зрения (ПЗ) и диска зрительного нерва (ДЗН). Математически точная оценка параметров ДЗН стала возможной только в самом конце XX века и начале XXI века, когда на рынке офтальмологического оборудования последовательно появились фундус-камеры нового поколения, Гейдельбергский лазерный сканирующий ретинотомограф (HRT), анализатор ретинальной толщины сетчатки, лазерный поляриметр, оптические когерентные томографы (ОСТ) различных фирм, и даже приборы, объединяющие ряд технологий. Следует отметить, что появлению данных приборов в офтальмологии предшествовал большой опыт работы офтальмологов предыдущих десятилетий, также естественное развитие технологического прогресса.

Обращаю Ваше внимание, что работ, касающихся изучения морфометрических параметров ДЗН и слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) представлено в достаточном количестве, и это касается как отечественных, так и зарубежных авторов. Также естественно, что представление новой технологии диагностики и мониторинга, всегда «обставляется» логичным сравнением с возможностями приборов предыдущих поколений. В этой связи, что касается сравнения методов лазерной сканирующей офтальмоскопии и оптической когерентной томографии, то ряд авторов отмечали (и еще отмечают) их сопоставимые возможности в ранней диагностике/мониторинге глаукомы, хотя имеются и противоположные, весьма обоснованные мнения.

В течение многих десятилетий ДЗН считался главной «мишенью» при диагностике и динамическом наблюдении за пациентами с диагнозом «глаукома», однако позже, по понятным причинам приоритеты сместились в сторону слежения за состоянием ганглиозных клеток сетчатки (ГКС). С точки зрения практической медицины, наблюдение за состоянием ДЗН остается приоритетным. Почему? В первую очередь из-за удобства и простоты таких

наблюдений. Согласимся, что оснащение специализированной диагностической техникой находится пока еще не на должном уровне....

Кстати, уместно будет напомнить, что рекомендуемое исследование ДЗН и СНВС с помощью компьютерного анализатора (ОКТ) пациентам при подозрении на глаукому, с ПОУГ в начальной и развитой стадии на этапе диагностики и в ходе регулярного мониторинга с целью выявления количественных изменений ДЗН и сетчатки находится в разделе – «Иные диагностические методы исследования» (Клинические рекомендации «Глаукома первичная открытоугольная, Н.40.1, 2020). Это, в свою очередь, не позволяет расставить официальные приоритеты... Вместе с тем, ряд технологий, и в частности, ретинотомография стали забываться. В частности, не были приняты во внимание профессиональной общественностью работы проф. В.А. Мачехина, которые позволили бы обеспечить раннее выявление глаукомы, используя оптимизированный (я бы сказал, «модернизированный») метод НРТ. Работы этого автора относятся к логичному стыку «науки и практики», и к термину «препериметрическая глаукома», который часто упоминается в зарубежной литературе и совсем мало - в отечественной, но соотносится с давно известным тезисом о том, что: «Имеются многочисленные убедительные доказательства того, что повреждение ДЗН и СНВС может быть выявлено раньше, чем развитие глаукоматозных дефектов ПЗ, определяемых стандартной автоматической периметрией». Ну, и как тут не вспомнить слова проф. В.В. Волкова о том, что «При наличии весьма значительного и все возрастающего числа предлагаемых диагностических приемов важное значение имеет, естественно, наиболее простая и практически удобная их классификация».

Поиск наиболее информативных, понятных и простых для интерпретации сотрудниками практического здравоохранения морфометрических параметров, характеризующих наличие заболевания или его прогрессирование, остается одной из приоритетных задач современной глаукоматологии. Диссертационная работа Львова В.А. посвящена

детальному анализу морфометрических параметров ДЗН, перипапиллярной и макулярной области сетчатки в глазах одних и тех же пациентов, в одно и то же время обследования, с помощью лазерной сканирующей ретинотомографии (HRT) и оптической когерентной томографии (ОСТ) в группах пациентов с «подозрением на глаукому», начальной стадией глаукомы, в сопоставлении с данными здоровых лиц.

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

Все научные положения диссертации четко сформулированы, аргументированы, соответствуют целям и задачам. Работа выполнена на достаточном объеме клинического материала с применением современных клиничко-диагностических методов исследования. Глубокий анализ данных с использованием методов математической статистики подтверждают достоверность исследования, обоснованность и аргументированность выносимости на защиту положений, выводов и практических рекомендаций и имеют несомненное научное и практическое значение. Содержание представленной диссертационной работы, ее автореферата, а также опубликованные 15 научных работ (из них 8 – в журналах, рекомендованных ВАК РФ) и 1 свидетельство о Государственной регистрации программы ЭВМ № 2018617274 (дата поступления 27.04.2018г.) в полной мере отражают содержание диссертационной работы. Материалы диссертации достаточно полно и неоднократно представлялись на ряде ведущих Российских и зарубежной (Минск, Беларусь, 2019 г.) научных конференциях.

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

Впервые (вне зависимости от наличия глаукомы или ее отсутствия) был проведен анализ результатов исследования площади ДЗН с использованием мануальной (HRT) и автоматической (ОСТ) технике исследования у пациентов

с разной площадью ДЗН, показавших высокий процент совпадения результатов в группах глаз с малыми (72%) и средними по величине размерами ДЗН (77%) и гораздо меньше (51%) в группе глаз с большими размерами ДЗН.

Впервые (у одних и тех же пациентов) был проведен сравнительный анализ результатов исследования параметров ДЗН, перипапиллярной сетчатки и комплекса ганглиозных клеток макулярной области сетчатки в норме и при глаукоме по данным НРТ и ОСТ с учетом величины ДЗН.

Впервые, на основании математического (цифрового) анализа параметров ДЗН, перипапиллярной сетчатки и комплекса ганглиозных клеток макулярной области сетчатки по данным НРТ и ОСТ, подтверждено состояние, характеризующееся наличием патологических изменений ДЗН и окружающей его сетчатки при нормальном состоянии центрального ПЗ, обозначенного как «препериметрическая глаукома» является главным маркером для развития глаукомы.

Впервые, на основании проведенного морфометрического анализа параметров ДЗН с использованием модифицированного метода НРТ 3, определена ведущая роль НРТ в раннем выявлении патологических изменений параметров диска (cup area, rim area, cup/disc area и cup volume), в то время как параметры перипапиллярной и макулярной области сетчатки показали заметное преимущество в ранней диагностике глаукомы с использованием ОКТ.

Впервые выявлена взаимосвязь функциональных показателей (по данным компьютерной периметрии) не только с параметрами перипапиллярной сетчатки и комплексом ганглиозных клеток макулярной области сетчатки, но также и с параметрами диска зрительного нерва.

Практическая значимость работы

Разработанные практические рекомендации по использованию методов НРТ-3 и ОСТ (RTVue-100) для ранней диагностики и оценки прогрессирования начальной ПОУГ предложены к широкому внедрению в

практику офтальмологических учреждений, оснащенных соответствующим оборудованием. Выделение (внедрение, интерпретация...) диагноза «препериметрическая глаукома» в рамках существующего последние десятилетия понятия «подозрение на глаукому» дает возможность своевременного выявления и накопления структурных изменений ДЗН, при отсутствии функциональных изменений, что, предположительно, будет способствовать повышению качества диагностики и выработки адекватной тактики ведения и лечения глаукомы.

Оформление диссертации и оценка ее содержания

Диссертационная работа Львова В.А. изложена на 149 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 7 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 34 таблицами и 29 графиками и рисунками. Список литературы включает 235 публикаций, из них 52 отечественных и 183 иностранных источника.

Во введении автор обосновывает актуальность выбранной темы, формулирует цель, задачи, научную новизну и практическую значимость работы. Здесь же диссертант сообщает об апробации основных положений диссертации, ее структуре и объеме, публикациях, а также положениях, выносимых на защиту.

Обзор литературы написан в аналитическом плане и отражает ключевые вопросы исследуемой проблемы. Диссертантом изложены данные научной литературы, представлены точки зрения и суждения разных авторов, дана подробная оценка имеющихся данных по всем разделам диссертационной работы, освещены имеющиеся вопросы, требующие дальнейшего изучения. Содержание обзора свидетельствует о достаточной ориентации автора в актуальной литературе по изучаемой проблеме.

Вторая глава посвящена описанию материала и методов и отражает весь спектр использованных в работе методов. Представляется подробное

описание ретинотомографических методов исследования параметров ДЗН с помощью приборов OCT и HRT, в том числе и оптимизированный метод анализа диска на базе компьютерной программы HRT. Кроме того, дается детальное описание методов статистической обработки полученных данных. Всего автором было обследовано 237 глаз у 237 пациентов с различными стадиями глаукомы, с подозрением на глаукому и глазами, не имеющими никаких симптомов глаукомы ни по анамнезу, ни по клиническим данным (в дальнейшем – «нормальные глаза»), обратившихся в Тамбовский филиал МНТК «Микрохирургия глаза» с 2008 по 2019 гг. Среди них было 135 женщин и 102 мужчин, средний возраст пациентов составил $61,7 \pm 9,4$ лет. В соответствии с поставленными задачами, все пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от площади ДЗН и его границ, установленными программой HRT-3: 1-я группа глаз со средней величиной ДЗН (с площадью $1,63 \text{ мм}^2 - 2,43 \text{ мм}^2$) составила 86 глаз; 2-я группа с большими размерами ДЗН (площадь $2,44 \text{ мм}^2 - 3,50 \text{ мм}^2$) включила 72 глаза; и 3-я группа с малыми размерами ДЗН (с площадью от $0,89 \text{ мм}^2$ до $1,62 \text{ мм}^2$) составила 79 глаз. Каждая из групп включала 3 подгруппы: контрольная группа, пациенты с «подозрением на глаукому» («препериметрической глаукомой») и пациенты с 1-й стадией глаукомы

Третья глава посвящена сравнению результатов определения границ ДЗН по данным мануального метода (HRT) и автоматического метода (OCT) исследования, показавшие близкие результаты в группе глаз с малыми и средними размерами ДЗН и более заметные различия в глазах с большими размерами ДЗН. Результаты мануальной (HRT) и автоматической (OCT) техники определения границ ДЗН вполне сопоставимы в группах глаз с малыми и средними по величине размерами ДЗН, а различие между ними в $0,3 \text{ мм}^2$ можно считать несущественным, поскольку диапазон исследуемых глаз по площади с малыми и средними размерами ДЗН составляет $0,7-0,8 \text{ мм}^2$, а в группе глаз с большими размерами ДЗН – $1,06 \text{ мм}^2$. Различие между методами в $0,6 \text{ мм}^2$ и более наблюдались значительно чаще в глазах с большими

дисками. Трудности при очерчивании границ ДЗН возникали и при проведении повторной коллективной экспертизы, которая подтвердила во всех случаях правильность границ, установленных мануальной техникой HRT. Проблема эта не нова и представлена в ряде опубликованных работ.

Четвертая, пятая и шестая главы посвящены анализу параметров ДЗН, перипапиллярной сетчатки и комплекса ГКС макулярной области в глазах с разной площадью ДЗН, в каждой из которых был проведен морфометрический анализ параметров на разных стадиях глаукомы, анализ информативности параметров на основе ROC-анализа и математического метода подсчета процентного количества выявленных патологических параметров и анализ корреляции периметрических и морфометрических параметров ДЗН. Результаты морфометрического анализа параметров ДЗН, перипапиллярной сетчатки и комплекса ганглиозных клеток макулярной области сетчатки в группе глаз со средней площадью ДЗН показали высокое, статистическое достоверное различие всех параметров между здоровыми пациентами и лицами с «подозрением на глаукому», и практически полное отсутствие различия параметров на стадии вышеуказанных лиц и пациентов с начальной стадией глаукомы, что дает возможность раньше выявить параметры-маркеры как предвестники глаукомы при появлении функциональных расстройств по результатам компьютерной периметрии центрального поля зрения.

Седьмая глава посвящена сравнительному анализу структурных изменений параметров ДЗН и сетчатки по данным HRT и OCT в группах глаз с их различной площадью при препериметрической и начальной стадиями глаукомы.

В заключении обобщены данные выполненных исследований, приведен подробный анализ полученных результатов и сопоставление собственных результатов исследования с данными отечественной и зарубежной литературы.

Выводы диссертации полностью соответствуют поставленным задачам исследования, являются достоверными.

Практические рекомендации построены логично, согласуются с выводами и материалами диссертационного исследования и могут быть использованы в клинической практике офтальмологов.

Вопросы и замечания

Принципиальные замечания по содержанию и изложению работы были обсуждены с автором на этапе знакомства с работой. Все дискуссионные вопросы, касающиеся новизны темы исследования, (в частности, отсутствие в ссылках актуальных работ последнего времени) были решены в процессе обсуждения диссертационной работы и не меняют ее общую положительную оценку.

Вместе с тем, остаются 2 (два) вопроса, на которые хотелось бы получить дополнительное мнение соискателя.

1. Какое число данных (и каких именно), по Вашему мнению, должно быть достаточным для создания эффективной базы данных Вашего исследования, если оно было бы продолжено?
2. Ваше исследование посвящено диагностике глаукомы в ее начальных проявлениях, но каковы перспективы практического и научного применения данных технологий при продвинутых стадиях глаукомы?

Заключение

Диссертационная работа Львова Владимира Андреевича на тему: «Повышение эффективности ранней диагностики глаукомы с использованием дифференцированных морфометрических параметров», является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, содержащей качественно новое решение актуальной задачи офтальмологии, а именно раннего выявления глаукомы. По актуальности темы, научной новизне, объему проведенных исследований и значимости полученных

результатов диссертационная работа Львова Владимира Андреевича полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013(с изменениями №355 от 21.04.2016 г.), предъявляемым ВАК РФ к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.5 – офтальмология, а ее автор заслуживает присвоения искомой степени.

Официальный оппонент

Начальник офтальмологического центра (с дневным стационаром)

ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка»

Министерства обороны Российской Федерации

доктор медицинских наук, профессор кафедры

офтальмологии им. акад. А.П. Нестерова

лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Министерства здравоохранения Российской Федерации

 А.В. Куроедов

Подпись д.м.н., профессора Куроедова А.В. заверяю:

Начальник отдела кадров

ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка»

Министерства обороны Российской Федерации

01.06.2022





И.А. Малышев

Юридический и почтовый адрес:

107014 г. Москва, ул. Большая Оленья, д. 8А

Телефон: +7 (499) 785-49-77, 785-49-50

Сайт в интернете: www.2cvkg.ru E-mail: cvkg_man@mil.ru