

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук Тарутты Елены Петровны
на диссертационную работу Мелиховой Марии Владимировны «Макулярная дегенерация, ассоциированная с куполообразными изменениями заднего полюса глаза: диагностические критерии и лазерное лечение»,
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.5. Офтальмология

Актуальность избранной темы

Внедрение структурной оптической когерентной томографии высокого разрешения в рутинную практику офтальмолога позволило значительно лучше визуализировать структуры сетчатки и хориоидеи и в 2008 году впервые выявить и описать неизвестное ранее проминирование заднего полюса глаза, названное феноменом «куполообразной макулы». Данная патология, ввиду своего сходства при офтальмоскопии и на ОКТ с новообразованиями хориоидеи, а также ввиду малой информированности офтальмологов о данной проблеме, нередко расценивается как новообразование хориоидеи. Куполообразная макула может сочетаться с дегенеративными изменениями желтого пятна. Осложненные формы вызывают снижение зрения и являются поводом для обращения к офтальмологу. Учитывая наличие куполообразной деформации заднего полюса глаза, такие пациенты чаще всего направляются в специализированное офтальмологическое отделение для углубленного диагностического обследования с подозрением на новообразование хориоидеи, а иногда и подвергаются лечению. На сегодняшний день не разработаны алгоритмы по выявлению осложненной формы (МДК), нет единого подхода к ее лечению. Нет работ в отечественной и зарубежной литературе с углубленным и детальным анализом МДК на большом клиническом материале. Нет данных по информативным диагностическим

характеристикам и особенностям течения осложненной формы МДК, не выявлены возможные предикторы ее развития.

Не разработан единый алгоритм диагностики и не определены подходы к лечению осложненных отслойкой нейроэпителлия форм МДК. Все это обосновывает актуальность диссертационного исследования Мелиховой Марии Владимировны, посвященного разработке алгоритма комплексной диагностики макулярной дегенерации, ассоциированной с куполообразными изменениями заднего полюса глаза, и лазерного лечения ее осложненной отслойкой нейроэпителлия формы.

Научная новизна и практическая значимость работы

Работа имеет несомненную научную новизну.

На основе комплексного диагностического подхода с использованием современных офтальмологических методов (ОКТ, ОКТ-ангиографии, аутофлюоресценции, ультразвуковой доплерографии, ангиографии с индоцианином зеленым и флюоресцентной ангиографии, магнитно-резонансной томографии орбит) определены клинические, морфометрические и морфоструктурные особенности различных вариантов течения МДК.

Впервые выявлены информативные предикторы развития МДК и разработана технология ее диагностики на основе разработанной автором математической модели прогноза. Полученный алгоритм диагностики дает возможность его широкого применения в клинической практике, что особенно важно при постановке дифференциального диагноза.

Проведенная оценка эффективности микроимпульсной субпороговой лазерной коагуляции при осложненной форме МДК позволила разработать защищенный патентом способ прогнозирования эффективности субпорогового микроимпульсного лазерного лечения осложненной формы склерогенной макулярной дегенерации.

Объем и структура диссертационной работы

Диссертационная работа построена автором в классическом стиле. Она изложена на 148 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материалы и методы, 2 главы результатов собственных исследований), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Библиографический указатель включает 143 источника, из них 27 отечественных и 116 зарубежных. Работа содержит 35 таблиц и иллюстрирована 20 рисунками, наглядно демонстрирующими и поясняющими полученные результаты.

Во введении раскрыта актуальность и сформулирована цель: разработка диагностических критериев и оценка эффективности лазерного лечения макулярной дегенерации, ассоциированной с куполообразными изменениями заднего полюса глаза.

Исходя из поставленной цели были сформулированы задачи, последовательное решение которых изложено в рамках глав диссертации.

Обзор литературы содержит подробный анализ 27-ми отечественных и 116-и зарубежных публикаций. В нем отражены все самые актуальные на сегодняшний день сведения об МДК, глубоко изучены особенности этиологии и патогенеза, варианты клинической картины с описанием различных форм МДК. Подробно описаны используемые на сегодняшний день диагностические методы, с возможностью использования комплексного подхода. Проанализировано большое число публикаций, посвященных лечению МДК, описаны все применяемые современные методы терапии осложненных форм, сложности выбора оптимального лечения.

Материал и методы.

Для выявления частоты встречаемости субклинических форм МДК у пациентов с миопией был проведен ОКТ-скрининг у 150 человек (150 глаз). С целью установления наиболее информативных морфофункциональных характеристик МДК были обследованы 46 пациентов (82 глаза) с МДК, которые имели жалобы на снижение зрения. Им проводилась комплексная

диагностика для выявления информативных характеристик. Пациенты этого этапа были разделены на две группы в зависимости от формы МДК: 1 группа – 27 пациентов, 33 глаза (40,2%) с неосложненным течением МДК; 2 группа – 38 пациентов, 49 глаз (59,8%) с осложненной ОНЭ формой МДК. На третьем этапе проводили оценку результатов микроимпульсного лазерного лечения осложненных ОНЭ форм МДК. В эту группу вошло 15 пациентов (15 глаз).

Статистические методы. Особенностью данной работы явилось использование специального вида анализа – смешанной модели (GLMM – General Linear Mixed Model); так, в работе на втором этапе были проанализированы оба глаза одного пациента. Данный вид анализа позволяет учесть как фактор пациента (случайный фактор), так и фактор глаза (фиксированный фактор). Были проверены в рамках смешанной модели все параметры, фактор глаза оказался не значимым. В остальном все примененные методы были использованы традиционно.

Третья глава это, собственно результаты диссертационного исследования. ОКТ-скрининг позволил определить частоту распространенности МДК, которая составила 13,3%. Преобладали пациенты с миопией средней и высокой степени. Группа с МДК имела более низкую остроту зрения с большим сферическим эквивалентом, большей длиной ПЗО и достоверно меньшую толщину хориоидеи, по сравнению с основной группой скрининга. Толщина сетчатки была схожей с группой пациентов без МДК.

Проведенный корреляционный анализ выявил взаимосвязь морфометрических параметров, а именно: чем больше диаметр купола, тем больше его высота и толщина склеры, тем меньше МКОЗ и ПЗО и, соответственно, степень миопии. Также значимые различия ($p=0,041$) были выявлены при сравнении пациентов с классической и атипичной формами МДК по толщине склеры.

Высокоинформативным методом в диагностике МДК была признана структурная ОКТ. Преобладали пациенты с горизонтальным типом строения купола и с классической формой. С помощью метода ОКТ-ангиографии было установлено наличие дефектов хориокапиллярного слоя, и была предложена градация по степени их выраженности. Результаты ультразвуковой доплерографии показали, что зона проминирования макулярного профиля была аваскулярна у всех пациентов. При анализе двух групп в зависимости от формы МДК было показано, что наиболее часто выявлялась отслойка нейроэпителия (59,8%). Пациенты с осложненной формой МДК имели достоверно меньшую остроту зрения, большую высоту и диаметр купола с горизонтальным типом строения, характеризовались превалированием классической формы, имели большую толщину склеры и хориоидеи, большую частоту встречаемости нарушений ангиоархитектоники сосудистого слоя в виде неравномерных сосудов хориоидеи и сдавления хориокапилляров. Полученные результаты легли в основу предложенного алгоритма диагностики МДК, который позволяет выделить осложненные и неосложненные формы, провести дифференциальную диагностику с новообразованиями хориоидеи, расположенными в макуле. Также в этом разделе были разработаны математические модели для вычисления вероятности наличия осложненной формы МДК. Наблюдалась значимая положительная умеренная взаимосвязь между толщиной хориоидеи в центре и высотой ($R_s=0,59$, $p < 0,05$) и диаметром купола ($R_s=0,54$, $p < 0,05$) МДК.

Также были оценены такие параметры, как равномерность ангиоархитектоники сосудистого слоя, а также прицельно сосуды Галлера с оценкой калибра и степени уплотненности их стенки. У большинства пациентов была выявлена неравномерность ангиоархитектоники сосудистого слоя с расширением сосудов Галлера – 52 глаза (63,4%), уплотнение стенки наблюдалось в 44 глазах (53,7%).

На заключительном этапе работы была разработана формула прогноза эффективности микроимпульсной субпороговой лазеркоагуляции (СМЛ) на

основе выявленных предикторов. Проведение СМЛ при МДК, осложненной отслойкой нейроэпителлия, обеспечивало уменьшение отека у всех пациентов на сроке до 12 месяцев, а прилегание отслойки нейроэпителлия у 46,7% пациентов.

Выводы отражают все аспекты работы и полностью соответствуют задачам.

Практические рекомендации. Разработанные и апробированные в ходе исследования алгоритм инструментальной диагностики МДК и формулу прогноза эффективности субпорогового микроимпульсного лазерного лечения, следует использовать в клинической практике офтальмологов и лазерных хирургов.

Результаты работы отражены в 10 публикациях, из которых 5 в изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ для публикации материалов, используемых в диссертационных работах на соискание учёной степени кандидата медицинских наук. Получен патент на изобретение № 2021114387 от 21 мая 2021 г. «Способ прогнозирования эффективности субпорогового микроимпульсного лазерного лечения осложненной формы склерогенной макулярной дегенерации». Авторы: М.В. Мелихова, Э.В. Бойко, М.В. Гацу; Заявка RU2022115185 на изобретение «Способ прогнозирования вероятности наличия осложненной формы у пациентов со склерогенной макулярной дегенерацией», дата приоритета 06.06.2022 / М.В. Мелихова, Э.В. Бойко, М.В. Гацу. Заявка RU2022115178 на изобретение «Способ оценки вероятности наличия осложненной формы у пациентов со склерогенной макулярной дегенерацией», дата приоритета 06.06.2022 / М.В. Мелихова, Э.В. Бойко, М.В. Гацу.

Замечания по диссертационной работе.

Принципиальных замечаний и вопросов по содержанию и изложению работы не имею.

В порядке дискуссии хочется задать следующие вопросы соискателю.

1. В своей работе Вы использовали следующую терминологию: куполообразная макула – проминирование заднего полюса глаза в полость стекловидного тела более 50 мкм по ОКТ. В случае обнаружения у пациентов с КМ изменений дегенеративного характера, атрофических или транссудативных, Вы использовали термин «макулярная дегенерация, ассоциированная с куполообразными изменениями заднего полюса глаза», сокращенно МДК. Что Вы имеете в виду, когда пишете об осложненной и неосложненной макулярной дегенерации (МДК)? В частности, в таблице 17: что такое неосложненная форма МДК?

2. По Вашим данным, глаза с КМ, по сравнению с глазами без КМ, имели большую длину ПЗО, большую величину миопии и меньшую толщину хориоидеи (138 мкм против 215). В то же время, пациенты с осложненной формой МДК имели ... «большую толщину склеры и хориоидеи», меньшую длину ПЗО и степень миопии; выявлена даже положительная корреляция между высотой купола и толщиной хориоидеи (то есть, чем выше купол, тем толще хориоидея), а также частотой обнаружения кистозных изменений нейроэпителия. Как Вы можете объяснить данное противоречие? И что же хуже – тонкая хориоидея или толстая?

Заданные вопросы не имеют принципиального значения и не снижают научно-практической ценности диссертационного исследования.

Заключение

Диссертационная работа Мелиховой Марии Владимировны на тему «Макулярная дегенерация, ассоциированная с куполообразными изменениями заднего полюса глаза: диагностические критерии и лазерное лечение» имеет законченный вид, является научно-квалификационной работой, выполненной на высоком научном и методологическом уровне, и содержит новое решение актуальной научной задачи, имеющей важное значение для офтальмологии – задачи оптимизации диагностики и лечения

макулярной дегенерации, связанной с куполообразными изменениями макулы.

По актуальности темы, научной новизне, объему проведенных исследований и значимости полученных результатов диссертационная работа полностью соответствует требованиям п.9 «Положение о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013. (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335 с изменениями от 1 октября 2018 г. №1168), предъявляемым ВАК РФ к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор, Мелихова Мария Владимировна, заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.5. Офтальмология.

Официальный оппонент

Начальник отдела патологии рефракции,
бинокулярного зрения и офтальмоэргономики
ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца»
Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

Тарутта Е.П.

Заверяю:

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца»
Минздрава России
кандидат медицинских наук

Орлова Е.Н.

« 7 » 02 2023 г.

Федеральное Государственное Бюджетное Учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Почтовый адрес: 105062, г. Москва, ул. Садовая-Черногрозская 14/19

Телефон +7 (495) 625-87-73

E-mail: kanc@igb.ru, сайт в интернете Helmholtzeyeinstitute.ru