

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

заведующего кафедрой глазных болезней Института усовершенствования врачей, заведующего Центром офтальмологии ФГБУ «НМХЦ им. Н.И.

Пирогова» МЗ РФ, доктора медицинских наук Рината Рустамовича Файзрахманова на диссертационную работу Лыскина Павла Владимировича «Микроинвазивное лечение витреомакулярной тракции методом энзимного витреолизиса с применением бактериальной коллагеназы», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.5. – Офтальмология (медицинские науки).

Актуальность темы исследования

Витреомакулярная тракция (ВМТ) развивается у лиц активного трудоспособного возраста от 45 и более лет и является следствием незавершенной задней отслойки стекловидного тела (СТ). Постоянное тракционное воздействие СТ на макулярную область сетчатки сопровождается ее деформацией, приводящей к метаморфопсии и стойкому снижению зрения. ВМТ без лечения может сохраняться годами и нередко приводит к формированию макулярного разрыва с дальнейшим ухудшением зрительных функций. В зарубежной практике для лечения ВМТ, кроме традиционного витреоретинального хирургического вмешательства применяется методика ферментного витреолизиса – интравитреальная инъекция протеолитического фермента окриплазмина, устраняющего ВМТ с эффективностью в 26,5% - 47,4%. В отечественной практике для лечения ВМТ применяется только витреоретинальное хирургическое лечение, т.к. препарат окриплазмин в России не зарегистрирован, а других нехирургических методик нет. Микроинвазивный способ лечения ВМТ, без применения витреоретинальной хирургии выглядит более предпочтительным, как в аспекте минимального травмирующего воздействия лечебной процедуры и соответственно минимального риска осложнений, так и в аспекте стоимости проводимого лечения, если сравнивать его с традиционной хирургией. Логичным является поиск в направлении

возможного использования отечественных препаратов для создания такой методики.

Целью диссертационного исследования Лыскина П.В. явилась разработка новой отечественной технологии микроинвазивного лечения ВМТ, с применением коллагеназы отечественного производства, не требующей хирургического витреоретинального вмешательства. Актуальность диссертационного исследования не вызывает сомнений, имеет бесспорное научное, практическое и экономическое значение.

Научная новизна исследований и полученных результатов

Автором впервые детально исследована микроструктура витреоретинальных взаимоотношений центральных отделов сетчатки и механизма витреоретинальной адгезии глаза человека, изучена клеточная микроструктура области витреоретинального контакта, впервые выявлено, что витреоретинальная адгезия происходит опосредовано между тонким слоем стекловидного тела на поверхности сетчатки и кортикальным стекловидным телом и обуславливается взаимным переплетением новообразованных коллагеновых волокон стекловидного тела, синтезируемых гиалоцитами эпиретинального и кортикального стекловидного тела. В результате проведенных исследований впервые показано, что в СТ взрослого человека возможен синтез новообразованных коллагеновых фибрилл СТ.

Впервые в эксперименте изучено воздействие бактериальной коллагеназы отечественного производства на отдельные коллагеновые фибриллы СТ глаза человека, эпиретинальное СТ, интраретинальные структуры, клетки ретинального пигментного эпителия, показана возможность растворения бактериальной коллагеназой коллагеновых структур стекловидного тела человека, определена ее начальная пороговая доза и экспозиция.

Впервые исследована цитотоксичность бактериальной коллагеназы в расширенном диапазоне дозы и экспозиции в аспекте интравитреального

применения, определена безопасная, в аспекте цитотоксичности, дозировка препарата.

На основе проведенных исследований автором впервые разработана отечественная технология микроинвазивного лечения ВМТ, позволяющая излечивать пациентов без применения объемного витреоретинального хирургического вмешательства, изучены в клинике ее эффективность, побочные эффекты и осложнения, определены показания и противопоказания к ее применению. Разработан новый алгоритм лечения витреомакулярной тракции, позволивший повысить зрительные функции у излеченных пациентов.

Значимость полученных результатов для практики

Автором разработана новая технология микроинвазивного лечения ВМТ, ранее недоступная в отечественной офтальмологии. Технология позволяет излечивать как изолированную ВМТ, так и сочетанную с эпилеинальным фиброзом и макулярным отверстием без применения объемного хирургического вмешательства, с проведением факоэмульсификации хрусталика с имплантацией интраокулярной линзы, субтотальной витрэктомии, удалением внутренней пограничной мембраны сетчатки. Предложенная автором технология существенно снижает операционную травму и риск ятрогенных повреждений. Применение технологии с использованием, разработанного автором алгоритма лечения позволяет достигнуть более высоких функциональных результатов у 60% излеченных пациентов с ВМТ в сравнении с традиционной хирургией. К практической значимости следует отнести и многократное снижение совокупной стоимости проводимого лечения.

Кроме прикладного, полученные результаты имеют фундаментальное значение и могут быть использованы как практикующими врачами, так и широким кругом исследователей в различных областях офтальмологии и медицины. Полученные данные о микроструктуре витреоретинального контакта могут быть использованы для совершенствования хирургической техники витреоретинальных вмешательств. Результаты работы способствуют расширению знаний об анатомии и физиологии стекловидного тела и

витреоретинального контакта глаза человека и могут быть использованы для дальнейших исследований в этой области. Результаты экспериментальных и токсикологических исследований бактериальной коллагеназы могут быть использованы для совершенствования существующих методик лечения с ее применением и для расширения показаний к применению бактериальной коллагеназы. Полученные результаты исследований микроструктуры витреоретинальных взаимоотношений могут быть использованы в лекционных курсах по анатомии, гистологии и нормальной физиологии глаза человека.

Оценка содержания, 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.

Во введении автором аргументирована актуальность исследования, определена его цель и сформулированы задачи.

Обзор литературы содержит анализ литературных данных о составе СТ, витреоретинальных взаимоотношениях, современных представлениях и противоречиях в теории витреоретинальной адгезии. Затронуты аспекты возникновения ВМТ, ее диагностики и лечения, подробно проанализирован практический опыт применения бактериальной коллагеназы в отечественной офтальмологии.

Во второй главе, посвященной материалам и методам исследования представлен дизайн исследования, характеристика материала и методов микроструктурных, экспериментальных исследований, дана подробная характеристика клинического материала, методов диагностики и лечения, а также методов статистического анализа полученных результатов.

В третьей главе представлены результаты исследования микроструктуры витреоретинальных взаимоотношений и механизма витреоретинальной адгезии (ВРА) центральной сетчатки глаза человека,

исследованы гиалоциты области витреоретинального контакта. При исследовании автором определен «эпиретинальный» слой СТ, который является границей, по которой проходит отделение основного СТ от поверхности сетчатки, впервые показана возможность синтеза новообразованных волокон СТ в СТ взрослого человека. Показано, что ВРА обеспечивается взаимным переплетением коллагеновых волокон СТ между эпиретинальным и кортикальным СТ. Представлены результаты исследования воздействия бактериальной коллагеназы на коллагеновые структуры СТ и сетчатку, исследована цитотоксичность бактериальной коллагеназы в широком диапазоне доз и экспозиций в аспекте ее интравитреального применения.

Четвертая глава посвящена разработанной автором технологии микроинвазивного лечения ВМТ, анализу клинико-функциональных результатов применения разработанной технологии и анализу клинико-функциональных результатов в контрольной группе, где применялось традиционное витреоретинальное вмешательство. Приведено подробное описание разработанной технологии однопортового интравитреального введения раствора бактериальной коллагеназы в фовеолярную область макулы. Приведен анализ побочных эффектов и осложнений, определены показания и противопоказания к применению разработанной технологии. Разработанная технология позволила добиться излечения пациентов с ВМТ без применения витреоретинальной хирургии у пациентов с ВМТ, сочетанной с макулярным разрывом в 50%, а изолированной ВМТ и ВМТ, сочетанной с эпиретинальным фиброзом в 66,7% случаев. Показано, что технология может использоваться для лечения ВМТ с протяженностью фиксации до 3100 мкм, ВМТ сочетанных с МО до 545 мкм и ВМТ, сочетанных с ЭРФ и не имеет возрастных ограничений.

В пятой главе дано сравнение анатомических и функциональных результатов лечения ВМТ по разработанной автором технологии с традиционной методикой, где применялось витреоретинальная хирургия, представлен новый алгоритм лечения ВМТ.

Сравнение показало, что разработанная технология позволяет излечивать пациентов с ВМТ в 60% случаев от общего числа пролеченных пациентов в то время как традиционная витреоретинальная хирургия показала 98,5% эффективность излечения при практически одинаковой прибавке МКОЗ в сравниваемых группах с учетом неизлеченных пациентов.

При сравнении прибавки МКОЗ в излеченных случаях, разработанная технология показала значимо более высокую функциональную эффективность в сравнении с традиционной, как при сравнении в общих группах, так и в подгруппах. Разработанная технология при более низкой анатомической эффективности позволила получить более высокие функциональные результаты в излеченных случаях в сравнении с традиционным методом лечения.

Полученные результаты позволили автору разработать новый алгоритм лечения ВМТ при котором применение разработанной технологии позволило получать более высокие зрительные функции у 60% пациентов с ВМТ без применения традиционного витреоретинального вмешательства.

Работу завершает **заключение**, которое полностью отражает содержание диссертационной работы. Выводы сформулированы в соответствии с целью исследования и поставленными задачами. По результатам работы выработаны практические рекомендации. Работа характеризуется системным подходом и базируется на последовательном и логичном использовании современных экспериментальных, клинических и статистических методик исследования.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений

В настоящей диссертационной работе использован комплексный подход с предварительным теоретическим обоснованием и последовательной логичной реализацией теоретических предпосылок в создание новой технологии лечения.

Достоверность результатов исследования определяется представительным объемом данных микроструктурных, экспериментальных и токсикологических исследований. Представлен корректный объем

клинического материала (130 случаев ВМТ). Автором использованы современные клинические методы диагностики, включая оптическую когерентную томографию, микропериметрию, фотографирование глазного дна. Статистический анализ проведен с применением корректных статистических методов исследования.

Научные положения обоснованы, не вызывают сомнения и подтверждаются выполненными исследованиями. Выводы корректно сформулированы, обоснованы фактическим материалом, их достоверность не вызывает сомнений. Практические рекомендации конкретны, их значимость для клинической офтальмологии очевидна. Содержание автореферата в полной мере соответствует основным положениям диссертации

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.

Принципиальных замечаний по выполненной диссертационной работе нет. Работа логична, тщательно спланирована. Автору удалось убедительно и четко выстроить и обобщить основные результаты работы. Диссертация написана грамотным литературным языком.

Вопросы и замечания

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

1. Почему ПЭС является относительным противопоказанием к применению разработанной технологии?
2. Риск развития осложненной катаракты после применения разработанной технологии?

Заключение

Диссертационная работа Лыскина Павла Владимировича на тему «Микроинвазивное лечение витреомакулярной тракции методом энзимного витреолизиса с применением бактериальной коллагеназы», является

самостоятельной, завершённой 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

Заведующий кафедрой глазных болезней
Института усовершенствования врачей,
заведующий Центром офтальмологии
ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России, доктор медицинских
наук

Р.Р. Файзрахманов

«ЗАВЕРЯЮ»

Заместитель генерального директора по
научной и образовательной деятельности
ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России, кандидат
медицинских наук



А.А. Пулин

«20» декабря 2023 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 105203 г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70.