

ВІДГУК

**офіційного опонента на дисертаційну роботу
Чуй Катерини Василівни «Оптимізація діагностики та лікування оклюзії
гілки центральної вени сітківки», що представлена на здобуття
наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю
14.01.18 - офтальмологія до спеціалізованої вченої ради Д 26.613.05 у
Національній медичній академії післядипломної освіти
імені П. Л. Шупика МОЗ України**

Актуальність обраної теми дисертації

Гостре порушення кровообігу в судинах сітківки - одна з важких форм патології органу зору, яка призводить до швидкої і часто незворотної втрати зорових функцій і є однією з основних причин сліпоти. Поширеність судинних захворювань сітківки становить 41,6-54,9% від загальної кількості захворювань сітківки та зорового нерва. Оклюзії вен сітківки (ОВС) займають друге місце в структурі судинної патології органу зору після діабетичної ретинопатії.

ОВС можуть призвести не тільки до зниження гостроти зору, але і розвитку таких ускладнень як неоваскулярна глаукома, рецидивуючі геморагії, а результатом цього є інвалідизація пацієнтів, що призводить до втрати професійної придатності. В останні роки відзначається зростання тромботичних уражень судин сітківки, особливо серед молоді, працездатної частини населення. Крім цього, є дані, що у 76% хворих з ОВС в 18,5% випадків протягом 7 років виявляється ураження судин сітківки парного ока - у 16% ураження другого ока настає протягом 2 років, у 64% - протягом 2-5 років, у 20% - через 5 років і більше. ОВС в ряді випадків є передвісником серйозних судинних порушень в інших органах.

У хворих з ОВС відбувається порушення стану гематоофтальмічного бар'єру, що веде до зміни адаптивного імунітету в крові та сльозовій рідині, і відбувається зміна змісту судинного ендотеліального фактору росту (VEGF) в структурах ока. Ключова роль VEGF в розвитку макулярного набряку, що розвинувся внаслідок оклюзії гілки центральної вени сітківки (ЦВС), з'явилася патогенетичним обґрунтуванням для застосування анти-VEGF-

терапії ранібізумабом. Однак, незважаючи на явні успіхи, досягнуті за допомогою анти-VEGF-препаратів, залишається ряд незрозумілих питань, пов'язаних з їх застосуванням: резистентність до лікування і частота ін'єкцій. У теперішній час доведена наявність кореляції між вмістом імунологічних факторів у внутрішньоочних середовищах та вмістом імунологічних факторів у сльозовій рідині при ексудативно-геморагічних захворюваннях очей, що визначає можливість вивчення особливостей імунологічного реагування на анти-VEGF-терапію та можливостей раннього прогнозування її доцільності та ефективності шляхом визначення вмісту VEGF у сльозовій рідині.

Таким чином, оптимізація діагностики та лікування оклюзії гілки ЦВС шляхом визначення вмісту VEGF у сльозовій рідині пацієнтів та вивчення його діагностичної значимості є безумовно актуальним завданням сучасної офтальмології, якому і присвячена представлена дисертаційна робота.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами

Дисертаційна робота була виконана на кафедрі офтальмології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика і є фрагментом науково-дослідної роботи «Діагностика та лікування порушень оптичної системи, судинних та дистрофічних змін органа зору» (№ держреєстрації 0115U002167, 2015-2017 рр.), в яких дисертант була співвиконавцем.

Новизна дослідження одержаних результатів

Доповнені наукові дані про патогенез оклюзії гілки ЦВС. У 61% пацієнтів з макулярним набряком, що виник внаслідок оклюзії гілки ЦВС, визначено підвищення рівня VEGF-A в сльозовій рідині ураженого ока.

Встановлена залежність ефективності анти-VEGF-терапії у пацієнтів з макулярним набряком, що виник внаслідок оклюзії гілки ЦВС, від вихідних показників місцевого імунного фону. Позитивний результат лікування, тобто поліпшення максимально коригованої гостроти зору на один рядок та більше та зменшення товщини сітківки в фовеолярній зоні до нормальних

показників, був при високому (понад 1300 пг/мл) та нормальному (від 700 до 1300 пг/мл) рівні VEGF-A в слюзовій рідині ока ураженого оклюзією гілки ЦВС.

Встановлена залежність результатів анти-VEGF-терапії також від показників місцевого імунного фону здорового парного ока у пацієнтів з оклюзією гілки ЦВС, ускладненою макулярним набряком. Позитивний результат лікування був також при низькому рівні VEGF-A в слюзовій рідині ураженого ока (нижче 700 пг/мл), коли він перевищував рівень VEGF-A в слюзовій рідині здорового парного ока. Таким чином, була з'ясована діагностична значимість рівня VEGF-A в слюзовій рідині здорового парного ока як фонового показника місцевого імунного статусу очей кожного окремого пацієнта з макулярним набряком, що виник внаслідок оклюзії гілки ЦВС.

Відсутність ефективності анти-VEGF-терапії при низькому вихідному рівні VEGF-A в слюзовій рідині ураженого ока (нижче 700 пг/мл), коли він не перевищував рівень VEGF-A в слюзовій рідині здорового парного ока, свідчила про наявність інших патогенетичних механізмів розвитку макулярного набряку ніж підвищення рівня VEGF-A, що зумовило доцільність вибору методів лікування альтернативних застосуванню анти-VEGF-терапії, таких як лазерна коагуляція сітківки (ЛКС) і комбінація інтравітреальних кортикостероїдів з ЛКС.

Теоретичне значення результатів дослідження

В результаті проведених досліджень дисертантом були доповнені наукові знання про ефективність монотерапії ранібізумабом для лікування оклюзії гілки ЦВС, ускладненою макулярним набряком, та проведений порівняльний аналіз з іншими методиками лікування, такими як ЛКС та комбінація ЛКС із застосуванням ранібізумабу чи тріамцинолону ацетоніду.

Для підвищення якості діагностики та лікування хворих з ОВС, автором були вивчені показники стану місцевого імунітету та їх вплив на анти-VEGF- терапію. Також на підставі цих досліджень автором було запропоновано

виробити критерії прогнозування результатів анти-VEGF-терапії при лікуванні пацієнтів з макулярним набряком, що розвинувся внаслідок оклюзії гілки ЦВС, в залежності від початкових показників місцевого імунного статусу як хворого, так і здорового парного ока.

Практичне значення результатів дослідження

Визначено імунологічні критерії диференціальної діагностики та розроблено імунологічні критерії ефективності анти-VEGF-терапії оклюзії гілки ЦВС, ускладненою макулярним набряком.

Розроблено алгоритм клініко-імунологічного моніторингу пацієнтів з оклюзією гілки ЦВС, ускладненою макулярним набряком, які отримують анти-VEGF-терапію, спрямований на підвищення ефективності лікування. Результати дослідження свідчать про необхідність індивідуального підходу, актуальності імунологічного контролю при вирішенні питання про призначення анти-VEGF-терапії та прогнозуванні її ефективності та визначення її доцільності.

З метою прогнозування ефективності анти-VEGF-терапії та визначення її доцільності рекомендовано до початку лікування проводити дослідження рівня VEGF-A в слюзовій рідині обох очей у пацієнтів з оклюзією гілки ЦВС, ускладненою макулярним набряком. Позитивний результат анти-VEGF-Терапії слід очікувати при високому (понад 1300 пг/мл) та нормальному (від 700 до 1300 пг/мл) вихідному рівні VEGF-A в слюзовій рідині ураженого ока. Також позитивний результат анти-VEGF-терапії слід очікувати при низькому вихідному рівні VEGF-A в слюзовій рідині ураженого ока (нижче 700 пг/мл), за умови, якщо рівень VEGF-A в слюзовій рідині ураженого ока перевищує цей показник у здоровому парному оці.

Вихідний рівень VEGF-A в слюзовій рідині ока ураженого оклюзією гілки ЦВС нижче 700 пг/мл, якщо він не перевищує рівень VEGF-A в слюзовій рідині здорового парного ока, вказує на доцільність вибору методів лікування альтернативних застосуванню анти-VEGF-терапії, таких як застосування ЛКС та комбінація інтравітреальних кортикостероїдів з ЛКС.

Ступінь обґрунтування та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Дисертаційна робота Чуй Катерини Василівни виконана на сучасному науковому і методичному рівні та відповідає сучасним вимогам проведення медичних досліджень. Фактичний матеріал дисертації відповідає встановленим нормам за якісними та кількісними показниками, а саме - дослідження проводилися у 158 пацієнтів (158 очей) з не ішемічним типом оклюзії гілки ЦВС, ускладненою макулярним набряком, яким було виконано моно- або комбіноване лікування, що включало інтравітреальне введення препаратів та ЛКС.

Статистична обробка отриманих результатів проведена на сучасному рівні, включає аналіз отриманого матеріалу за допомогою різних статистичних методів; статистичний аналіз повністю підтверджує достовірність отриманих результатів. Виконаний обсяг досліджень, їх характер, обробка матеріалу дозволяють вважати результати і висновки, отримані дисертантом, вірогідними. Наукові положення і висновки, сформульовані у дисертації, адекватні поставленим задачам, логічно пов'язані з одержаними результатами дослідження і дозволяють вважати їх повністю обґрунтованими.

Оцінка змісту дисертації, її завершеність в цілому, зауваження щодо оформлення

Дисертація викладена українською мовою на 153 сторінках комп'ютерного тексту. Побудована за загальноприйнятою схемою і містить наступні розділи: анотацію, вступ, огляд літератури, матеріал і методи дослідження, два розділи власних досліджень, аналіз і узагальнення результатів дослідження, висновки та список використаних джерел (містить 121 найменування), 3 додатки. Робота ілюстрована 21 рисунком та містить 12 таблиць.

«Вступ» дисертації відповідає загальноприйнятій схемі написання; в повній мірі викладена актуальність теми дисертації; сформульовані мета і

завдання дослідження; описана наукова і практична новизна дослідження; вказані місця апробації роботи та особиста участь дисертанта у виконанні і написанні роботи; відображена загальна характеристика дисертації.

Перший розділ роботи являє собою огляд літератури. Розділ побудовано за даними відомих на даний час наукових даних з досліджуваної проблематики. Слід відмітити, що проблема вирішення тактики лікування хворих з оклюзією гілки ЦВС, ускладненою макулярним набряком із застосуванням не хірургічних методів достатньо молода, а поширене використання анти-VEGF-терапії налічує всього півтора десятки років. Зважаючи на складний патогенез захворювання, різноманітність клінічного перебігу та високий відсоток розвитку важких ускладнень, в розділі детально описані методи лікування оклюзій ЦВС та її гілок. Розділ написано послідовно, чітко, логічно. Представлений аналіз літературних джерел свідчить про його сучасність, а також освіченість та ерудованість дисертанта. Зауважень по даному розділу немає.

Другий розділ дисертації - «Матеріал і методи досліджень» - написано чітко, лаконічно. Розділ повністю описує умови та хід клінічних і імунологічних досліджень. Всі використані в роботі методики досліджень описані детально і повністю. В підрозділ «Методи статистичної обробки» обґрунтовано представлені методи статистичної обробки даних, що відповідають стандартам сучасної доказової медицини. Зауважень по даному розділу немає.

Третій розділ дисертації присвячений ефективності сучасних методів лікування оклюзій ЦВС та її гілок із зазначенням отриманих найближчих та віддалених клінічних результатів. В розділі розглядаються наступні методи:

- інтравітреальне введення ранібізумабу;
- інтравітреальне введення ранібізумабу у комбінації з лазерокоагуляцією сітківки;
- інтравітреальне введення тріамцінолону ацетоніду у комбінації з лазерокоагуляцією сітківки;

- проведення виключно лазерокоагуляції сітківки.

Головним висновком аналізу використаних методів була порівняльна характеристика їх ефективності. Зауважень по даному розділу немає.

Четвертий розділ дисертації присвячений вивченню особливостей місцевого імунітету шляхом вивчення рівня VEGF-A в сльозовій рідині у пацієнтів з макулярним набряком, що виник внаслідок оклюзії гілки ЦВС, на фоні лікування ранібізумабом. Дослідження проводилися як на очах, що були уражені макулярним набряком, що розвинувся внаслідок оклюзії гілок ЦВС, так і здорових парних очей. В результаті досліджень були виявлені рівні VEGF-A до початку лікування, завдяки яким з'явилась можливість використання цього показника в якості діагностичного фактору ефективності використання анти-VEGF-терапії. Зауважень по даному розділу немає.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» автором було проведено порівняльний аналіз одержаних під час дослідження результатів із даними сучасної літератури із досліджуваної проблематики. На підставі цього аналізу автором обґрунтована доцільність дослідження рівня VEGF-A в сльозовій рідині обох очей для прогнозування ефективності анти-VEGF-терапії макулярного набряку, що виник внаслідок оклюзії гілки ЦВС. Також визначені критерії для використаних методів лікування альтернативних застосуванню анти-VEGF-препаратів. Зауважень по даному розділу немає.

Висновки написані лаконічно, відповідають завданням дослідження та повністю відображають результати проведеної роботи. З моєї точки зору, в роботі відсутні ознаки академічного плагіату.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті

Основні результати дисертації викладені у 15 наукових публікаціях, з них 4 роботи - статті в журналах відповідно до «Переліку фахових видань України», 1 робота - стаття у закордонному науковому періодичному виданні з напрямку, з якого підготовлено дисертацію, 10 робіт - тези у матеріалах науково-практичних конференцій, у тому числі іноземних.

Автореферат написаний за встановленими вимогами, містить всі основні положення та висновки дисертаційної роботи, розбіжностей між змістом автореферату і текстом дисертації немає. Зауважень до автореферату немає.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення.

Питання

Під час вивчення роботи виникли наступні питання:

1. Чи спостерігали Ви випадки оклюзії гілки ЦВС на двох очах і як в такому випадку змінювалась тактика лікування?

2. При порівнянні результатів лікування групи А (триразове застосування ранібіумабу) і групи В (одноразове застосування ранібіумабу з подальшою ЛКС) значущих відмінностей не виявлено. Чи означає це, що не має необхідності виконувати триразове застосування ранібіумабу, а достатньо однієї ін'єкції з подальшою ЛКС?

3. З літератури відомо, що доза ранібіумабу 0,5 мг супроводжується системними ускладненнями, тому в США рекомендовано застосування 0,3 мг цього препарату. Чи спостерігали Ви системні ускладнення у Ваших хворих, якщо так, то в якому відсотку випадків?

4. Наскільки є доступною методика визначення рівня VEGF-A в сльозовій рідині на Україні?

Із зауважень можна виділити наступні:

1. В роботі містяться поодинокі граматичні та орфографічні помилки, які суттєво не впливають на значущість та зміст роботи.

Зазначені питання та зауваження не носять принциповий характер і не знижують наукової цінності дисертації.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження

Отримані автором наукові та практичні дані обґрунтували доцільність дослідження рівня VEGF-A в сльозовій рідині обох очей для прогнозування ефективності анти-VEGF-терапії макулярного набряку, що виник внаслідок оклюзії гілки ЦВС, в клінічній практиці офтальмологічних відділень та

відділень мікрохірургії ока.

Відповідність дисертації встановленим вимогам

Вважаю, що дисертаційна робота Чуй Катерини Василівни «Оптимізація діагностики та лікування оклюзії гілки центральної вени сітківки» є завершеною науковою працею, що містить обґрунтовані наукові положення та результати, які розв'язують важливе науково-прикладне завдання офтальмології – оптимізувати діагностику та лікування оклюзії гілки ЦВС шляхом визначення вмісту VEGF у слезовій рідині пацієнтів та вивчення його діагностичної значимості.

Представлена дисертаційна робота сучасна, актуальна, вносить вклад в теоретичну та практичну офтальмологію та відповідає вимогам п.п. 9 та 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 року, а її автор – Чуй Катерина Василівна заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.18 – офтальмологія.

Офіційний опонент:

Завідувач відділу вітреоретинальної та лазерної хірургії ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»,
д.мед.н., професор



Путієнко О. О.

Сироджмієв підпису
проф. Путієнко О.О.,
зверігцю
Сироджмієв ВК
Дічмієв
10.10.2018



Володимир Надбійшов
до складу спеціалізованої
вченої ради Д26.013.05
16.10.2018
Володимир Надбійшов
Клима Дмитро
Клима Дмитро (НС № 09011)