

ОТЗЫВ

официального оппонента, руководителя отдела офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации, член-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора Саакян Светланы Ваговны на диссертационную работу Стоюхиной Алевтины Сергеевны на тему: «Мультимодальный подход к дифференциальной диагностике опухолей и псевдоопухолевых заболеваний глазного дна», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.5. Офтальмология

Актуальность темы исследования

Уvealная меланома самая распространенная внутриглазная злокачественная опухоль, поражающая преимущественно взрослое население. Интерес к изучению увеальной меланомы во всем мире не иссекает. Ежегодно появляются работы, посвященные различным аспектам развития этого тяжелого заболевания. Это связано с особенностями клинической картины, диагностики, течения опухолевого процесса, прогностических критериев развития заболевания, предикторов опухолевой трансформации. Помимо этого в литературе описано более 30 заболеваний, требующих дифференциальной диагностики с меланомой хориоидеи (МХ). Известно, что правильная интерпретация офтальмоскопической картины позволяет поставить диагноз начальной МХ в подавляющем большинстве случаев, но, несмотря на это, начальные МХ диагностируют всего лишь у 5-8% больных и это связано с полиморфизмом клинической картины опухоли, особенно ее беспигментных форм, с другими патологическими процессами заднего отрезка глаза. Метод оптической когерентной томографии (ОКТ), внедренный в офтальмологическую практику в начале 2000 годов совершил настоящую революцию в изучении различной патологии сетчатки. В последнее десятилетие в офтальмоонкологическую практику широко вошел метод углубленного ОКТ-ЭДИ, позволяющий получить прижизненное представление о морфологии тканей и особенно хориоидеи, а затем и ОКТ-ангиография (ОКТ-А), позволяющая выявить наличие собственной

сосудистой сети в строме начальных опухолей. В то же время, есть методики, значимость которых в диагностике опухолей хориоидеи не изучена до настоящего времени. К ним относятся аутофлюоресценция в коротковолновом и длинноволновом диапазоне и фоторегистрация в Multi Color режиме. При этом имеются разночтения при анализе тех или иных визуализируемых признаков, а усовершенствованные методики используются в комплексном исследовании опухолей и опухолеподобных заболеваний глазного дна только в отдельных федеральных центрах. Известно, что от своевременной диагностики меланомы зависит витальный прогноз больного, поэтому цель, поставленная автором диссертационной работы, посвященная изучению роли мультимодального подхода и разработки алгоритма для уточненной диагностики опухолей и опухолеподобных заболеваний внутренних оболочек заднего отдела глаза является чрезвычайно важной и актуальной.

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

Для постижения поставленной цели, автор сформулировала соответствующие задачи. В диссертационной работе А.С. Стоюхиной использованы визуализирующие методы диагностики: УЗИ, ОКТ, ОКТ-ангиография, исследование аутофлюоресценции в коротковолновом и длинноволновом диапазонах, ангиография глазного дна с флуоресцином натрия и индоцианином зеленым. Проведенные исследования соответствуют поставленной цели и сформулированным задачам. Выборка пациентов (214 пациентов, 241 очаг) репрезентативна.

Анализ полученных результатов проведен с применением широкого спектра современных статистических методов исследования и подтверждает достоверность полученных данных.

Степень обоснованности научной новизны, выводов и практических рекомендаций, представленных в работе, следует признать высокой.

Научная новизна и практическая значимость работы

Научная новизна диссертационной работы А.С. Стоюхиной не вызывает сомнений.

Впервые проведено сопоставление результатов патогистологического исследования энуклеированных по поводу меланомы хориоидеи глаз с ОКТ-признаками, выявленными в предоперационном периоде.

Впервые представлена последовательность появления ОКТ-признаков меланом хориоидеи, а также их ангиоархитектоника по данным ОКТ-ангиографии.

Выделены ОКТ-признаки стационарных и прогрессирующих невусов хориоидеи и предложена их ОКТ-классификация. Сформулированы ОКТ-признаки, значимые для дифференциальной диагностики прогрессирующих невусов и начальных меланом хориоидеи.

Изучена томографическая картина метастазов в хориоидею на разных стадиях их развития и предложен алгоритм их доклинической диагностики у пациентов с отягощенным онкологическим анамнезом с применением исследования в режиме MultiColor и аутофлуоресценции.

Доказана неинформативность исследования аутофлуоресценции в режиме MultiColor для дифференциальной диагностики меланом, гемангиом, прогрессирующих невусов и метастазов хориоидеи.

Данными ОКТ подтверждено существование различных типов гемангиом ДЗН. Описана клиническая картина оссифицирующих поражений глазного дна, выделены их дифференциально-диагностические признаки.

Результатом диссертационного исследования А.С. Стоюхиной явилась разработка алгоритма мультимодального подхода к диагностике опухолей и опухолеподобных заболеваний глазного дна.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа А.С. Стоюхиной изложена на 441 странице, состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, главы собственных исследований, заключения, выводов,

практических рекомендаций и списка использованной литературы, включающего 558 источников (87 отечественных и 471 зарубежный); иллюстрирована 57 таблицами и 214 рисунками.

В **«Введении»** обоснована актуальность разработки дифференцированного мультимодального подхода к диагностике опухолей и псевдоопухолевых заболеваний глазного дна, определена цель исследования и сформулированы задачи, необходимые для ее реализации, сформулированы основные положения, выносимые на защиту, научная новизна, теоретическая и практическая значимость полученных результатов.

В главе **«Обзор литературы»** представлен критический анализ отечественных и зарубежных публикаций, посвященных не только вопросам структуры хориоидеи, опухолевого ангиогенеза и васкулогенеза, от особенностей которых зависит развитие опухолевого процесса, но и отдельное внимание уделено сущности и значимости мультимодального подхода в дифференциальной диагностике патологических процессов на глазном дне. Автор показал глубокое знание литературы, отражающей как экспериментальные, так и клинические работы, позволяющие оценить патологический очаг с помощью разных методов инструментальной диагностики опухолей, их возможности и необходимость применения.

Особого внимания заслуживает тщательный анализ клинической картины опухолей различного гистогенеза, методам исследования опухоли.

Разноречивые литературные данные позволяют обосновывать целесообразность и актуальность научного исследования по избранной теме.

Во второй главе (**«Материалы и методы исследования»**) приведена характеристика клинического материала с делением пациентов на группы по нозологическому принципу и приведены ОКТ-признаки, полученные в динамике на разных стадиях развития патологического процесса. Подробно описана характеристика применяемых в диссертационной работе визуализирующих методов исследования. Особый интерес представляют методы, которые достаточно редко используются в обычной практике: к ним

относятся исследования в трансформированном свете, в режиме MultiColor и впервые проведенная корреляция клинико-инструментальных и морфологических данных. Подробно описана статистическая обработка полученных результатов.

Глава **«Результаты собственных исследований»** является оснополагающей и состоит из 4 разделов, посвященных отдельным нозологическим типам заболеваний и раздела, освещающего принципы дифференциальной диагностики.

Раздел 3.1 посвящен меланоцитарным новообразованиям. В нем подробно описана ОКТ-картина меланом и невусов хориоидеи, меланоцитомы ДЗН. Важным достижением автора являются результаты, полученные при сопоставлении ОКТ-признаков меланом хориоидеи с результатами патоморфологического исследования, показывающие совпадение между морфометрическими и морфологическими данными. Описаны ОКТ-признаки характерные для меланом, развившихся из невусов хориоидеи. Автором впервые описана поэтапность появления ОКТ и ОКТ-ангиографических признаков по мере увеличения размеров меланом хориоидеи. Сформулированы механизмы развития дистанционной экссудативной макулопатии, которая развивается у 1/3 пациентов, что важно для оценки прогноза по зрению при парацентральных опухолях. Показано, что развитие макулопатии обусловлено как нарушением аксоплазматического тока и возникновением микроваскулярных изменений в фовеомакулярном регионе примыкающей сетчатки, так и локализацией опухоли. Автор не только выдвигает гипотезы механизмов появления различных признаков и процессов по мере развития опухоли, но оценивает их прогностическую значимость при планировании органосохранного лечения меланом хориоидеи и оценке его эффективности. Показано, что наличие 4 и более признаков (интратетинальный отек, отслойка нейрорепителлия над опухолью, скопление субретинального транссудата, крупные кисты) свидетельствует о неэффективности лечения. Доказано, что информативными признаками

достижения локального контроля являются утолщение ретинального пигментного эпителия, наличие мелких интравитреальных полостей и атрофия сетчатки. Характерным паттерном для продолженного роста опухоли является плотная сеть тонких резко извитых сосудов (паттерн «арки и петли»).

Стоюхиной А.С. предложена своя ОКТ-классификация невусов хориоидеи и выделены признаки, отличающие прогрессирующие невусы от длительно существующих невусов, основанные на использовании новых методов инструментальной диагностики.

Раздел 3.2 посвящен мультимодальному исследованию сосудистых новообразований глазного дна. Подробно описана томографическая и ОКТ-ангиографическая картина гемангиомы хориоидеи, впервые показана целесообразность проведения исследований в трансформированном свете с целью уточнения границ образования и прогнозирования распространения отслойки нейроретины. На микроуровне в зоне проекции внутренних слоев «хориоидального комплекса» автору удалось выявить точечные флеболиты-признак патогномичный для сосудистых образований. Учитывая, что сосудистые поражения глазного дна являются мальформациями имеют полиморфную клиническую картину, подробно описанная томографическая картина различных типов гемангиом ДЗН имеет большое научное и практическое значение.

Вторичные поражения глаза всегда представляют огромную трудность для диагностики, особенно, если у больного нет отягощенного анамнеза. Работ, посвященных изучению клинико-инструментальной картины метастазов не так много, поэтому не менее ценным достижением является описанные в разделе 3.3 изменения томографической картины метастазов в хориоидею в зависимости от их размеров. Внедрение нестандартных инструментальных методик, анализ их результатов с позиций мультимодального подхода позволила диагностировать хориоидальные метастазы на доклиническом уровне и своевременно направить этих пациентов к онкологам, а затем

оценить и доказать эффективность лечения метастатической болезни на основании данных ОКТ исследования. Таким образом, подтвержден тезис о необходимости междисциплинарного подхода при лечении генерализованных процессов.

Раздел 3.4 посвящен визуализации оссифицирующих поражений глазного дна. В данном разделе показана ценность ОКТ-исследования в определении уровня поражения структур глазного дна и исследования в режиме MultiColor и ОКТ для доклинической диагностики остеомы хориоидеи на парном глазу при «монокулярном» поражении.

В разделе 3.5 аккумулированы и четко проанализированы дифференциально-диагностические признаки наиболее часто встречающихся опухолей хориоидеи различного генеза, которые проявлялись в различиях «хориоидального комплекса», структуре внутренних слоев «хориоидального комплекса», визуализации хориокапилляров, состоянии прилежащей хориоидеи, мембраны Бруха и изменения сетчатки. Особую научную и практическую значимость имеет алгоритм, разработанный для диагностики и детекции признаков, отличающих ВМД от слабопигментированных новообразований центральной локализации. Это проблема, с которой встречается большинство практических офтальмологов и при которой наиболее часто встречаются врачебные ошибки. Выделенные признаки, в первую очередь, отражают различную природу изменений хориоидеи при данных состояниях. Описана дифференциальная диагностика невусов и меланом хориоидеи. Приведены дифференциально-диагностические признаки остеомы хориоидеи и склерохориоидальной кальцификации. Описанные ОКТ-паттерны, являющиеся причинами возможных ошибок в дифференциальной диагностике, позволяют сократить частоту досадных диагностических ошибок.

Заключение посвящено разработанному автором на основании результатов собственных исследований алгоритму мультимодального подхода к дифференциальной диагностике опухолей и псевдоопухолевых заболеваний

глазного дна, состоящий из 3-х этапов. На первом этапе проводится стандартное офтальмологическое обследование с широким зрачком. При подозрении на наличие патологического очага пациент направляется на ультразвуковое исследование. На втором и третьем этапе при подтверждении опухоли проводится углубленное ОКГ исследование, а при необходимости дифференциальной диагностики используется мультимодальное исследование.

Выводы полностью соответствуют задачам исследования.

Соответствие содержания автореферата содержанию диссертации

Содержание автореферата в полном объеме отражает основные положения диссертационной работы.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати.

По теме диссертации опубликовано 34 научные работы, из них 22 в журналах, входящих в перечень журналов, рекомендованных ВАК. Получено 3 патента РФ на изобретение и подана одна заявка на выдачу патента на изобретение.

Вопросы по диссертации и автореферату

1. Чем обусловлено одинаковое количество пигментных и беспигментных форм меланомы хориоидеи?
2. Назовите самые характерные ошибки в дифференциальной диагностике меланоцитарных опухолей и гемангиом хориоидеи
3. На основании каких признаков были выделены паттерны, прогнозирующие неэффективность лечения?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Стоюхиной Алевтины Сергеевны на тему: «Мультимодальный подход к дифференциальной диагностике опухолей и псевдоопухолевых заболеваний глазного дна», является самостоятельной завершённой научно-исследовательской работой, посвящённой выявлению

дна и разработке алгоритма мультимодальной дифференциальной диагностики исследуемых заболеваний глазного дна. Доказана неинформативность исследования в трансформированном свете в дифференциальной диагностике меланом, метастазов и гемангиом хориоидеи. Кроме того, автором обоснована целесообразность проведения ОКТ-исследования при планировании органосохранного лечения меланом хориоидеи, а также при оценке эффективности лечения меланом хориоидеи и метастазов в хориоидею.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа Стоюхиной Алевтины Сергеевны полностью соответствует требованиям п.9 «Положение о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 г., в редакции постановления Правительства РФ №426 от 20 марта 2021 г., а ее автор, заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.5. Офтальмология.

Начальник отдела офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Минздрава РФ,
д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН

23.04.2023



[Signature]
С.В. Саакян

«ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца», кандидат медицинских наук

[Signature]
Е.Н. Орлова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения РФ
Адрес: 105062, г.Москва, ул.Садовая-Черногрозская, д. 14/19
Тел.: +7(495)625-87-73
e-mail: info@igb.ru; web-caim: <https://helmholtzeyeinstitute.ru>