

ОТЗЫВ

официального оппонента - директора Уфимского научно-исследовательского института глазных болезней ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, доктора медицинских наук, профессора Бикбова Мухаррама Мухтарамовича на диссертационную работу Сидоренко Евгения Евгеньевича «Лечение ретинопатии недоношенных с использованием ингибиторов ангиогенеза», представленной на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.5 – офтальмология

Актуальность темы диссертационной работы

Актуальность избранной автором темы обусловлена тем, что за последние десятилетия резко увеличилось количество случаев с ретинопатией недоношенных. Это прежде всего связано с улучшением условий выхаживания недоношенных и глубоконедоношенных детей, увеличением частоты их выживания почти в 10 раз (с 8% - в 1940-1950 годах до 78% - в 2003 году).

Золотой стандарт лечения ретинопатии недоношенных в большинстве стран – лазеркоагуляция сетчатки, которая практически вытеснила криотерапию. Эффективность лазеркоагуляции зависит от формы и течения заболевания, полноты и своевременности ее проведения. У детей с задней агрессивной ретинопатией недоношенных эффективность лазерного лечения значительно ниже, что свидетельствует о других механизмах патогенеза данного заболевания.

В настоящее время накопилось достаточно много данных об отрицательных последствиях крио- и лазеркоагуляции. В частности, при использовании последней часто происходит грубое разрушение и перерождение сетчатки в тонкую глиальную ткань с атрофией пигментного эпителия, обнажением мембраны Бруха и атрофией подлежащих сосудов хориоидеи и капилляров.

В последние годы при заболеваниях, сопровождающихся избыточным формированием новых сосудов (онкологические заболевания, сахарный диабет, ревматоидный артрит и др.), применяются блокаторы ангиогенеза.

Ингибиторы ангиогенеза успешно применяются и в офтальмологии, в частности, при макулодистрофиях.

В научной литературе представлены единичные сообщения о применении данного вида лечения у детей с ретинопатией недоношенных с целью восстановления полноценной васкуляризации. Однако существует еще немало проблем, требующих решения: оценка влияния блокаторов ангиогенеза на организм ребенка и его развитие, тактика ведения детей и возможность развития рецидивов в раннем и позднем послеоперационном периоде.

Все вышесказанное свидетельствует о том, что работа Сидоренко Евгения Евгеньевича, посвященная лечению ретинопатии недоношенных с использованием ингибиторов ангиогенеза, является актуальным исследованием.

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

Диссертационная работа Е.Е. Сидоренко представляет собой важное с научной и практической точек зрения профессионально выполненное исследование, соответствующее статусу научно квалификационного труда. Полученные в диссертационной работе научные положения, выводы и практические рекомендации основаны на достаточном объеме клинического материала (735 детей, 1419 глаз), хорошо продуманном дизайне, детальном анализе результатов исследования с использованием современного программного обеспечения и полностью соответствуют цели и задачам диссертационной работы.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автором изучена значительная по объему и достаточная для получения убедительных заключений клиническая выборка пациентов. Дизайн исследования корректен и вполне удовлетворяет современным требованиям.

В процессе работы использованы современные методы исследования и статистической обработки, что указывает на высокий уровень достоверности результатов диссертационной работы. Необходимо сказать, что результаты исследования тщательно проанализированы с учетом изучения литературы по рассматриваемой проблематике.

Литературный обзор содержательно и корректно структурирован и отражает проведенную автором аналитическую оценку научных публикаций.

Научная новизна исследования в полной мере представлена в научных положениях, выводах и рекомендациях и не вызывает сомнения. Положения и выводы диссертации основываются на всестороннем анализе полученных результатов, что свидетельствует о высоком профессиональном уровне автора как исследователя.

Новизна данного исследования несомненна – в России это первая работа по данной теме, часть ее выполнялась по разрешению Министерства здравоохранения РФ в двух международных исследованиях.

В 2010-2011 годах доминировало отрицательное отношение к применению ингибиторов ангиогенеза у недоношенных детей. Исследователей волновало влияние этих препаратов на незаконченный ангиогенез мозга, печени, почек, легких недоношенного ребенка. В связи с этим на первом этапе работы Сидоренко Е.Е. проверил реакцию глаза и организма ребенка в целом на ингибиторы ангиогенеза.

В ходе проведения диссертационного исследования впервые определена устойчивость органа зрения к большим дозам ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста (бевацизумаб).

Новизна представленной диссертационной работы заключается и в четком, конкретном научном обосновании целесообразности включения ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста в схему лечения агрессивной формы ретинопатии недоношенных. Разработанный автором атравматичный метчик-фиксатор позволяет выбрать оптимальную зону введения и повысить безопасность выполнения интравитреальной инъекции.

Автором впервые научно обоснована, разработана и практически реализована система хирургического лечения ретинопатии недоношенных на основе подавление патологического ангиогенеза с помощью ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста. Метод лечения ретинопатии недоношенных, разработанный автором, позволил в 2 раза снизить дозу и объем вводимого ингибитора ангиогенеза, уменьшить травматичность и повысить эффективность лечения.

Для снижения повышения внутриглазного давления и нормализации перфузии в сосудах глаза предложено рациональное анестезиологическое сопровождение операции с помощью севофлурана. При двусторонней ретинопатии недоношенных Сидоренко Е.Е. предложено вводить препарат одновременно в оба глаза, что повышает эффективность лечения.

Учитывая возможный рецидив через 1-2 месяца после одной инъекции, автор предлагает правило ведения таких пациентов: контроль глазного дна один раз в неделю до 3 месяцев жизни ребенка, в дальнейшем рекомендует осмотр глазного дна один раз в 2 недели до полного завершения ангиогенеза (до 70 недели постконцептуального возраста).

Автором впервые установлено, что ингибиторы ангиогенеза (бевацизумаб, ранибизумаб, афлиберцепт) являются эффективным средством лечения задней агрессивной формы ретинопатии недоношенных, позволяющие избежать тяжелые необратимые осложнения, вызванные крио- и лазерной коагуляцией аваскулярных зон сетчатки. Ингибиторы ангиогенеза, вводимые интравитреально, имеют значительные преимущества перед лазерной фотокоагуляцией сетчатки: процедура короче, метод менее травматичен, дешевле, доступнее, эффективнее. В отличие от лазеркоагуляции, интравитреальное введение может быть выполнено в глазах с ригидными зрачками и мутными оптическими средами у младенцев с тяжелым соматическим состоянием.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Результаты настоящего диссертационного исследования Е.Е. Сидоренко вносят существенный вклад в офтальмологию в целом, и в детскую офтальмологию, в частности. Разработано новое направление лечения задней агрессивной формы ретинопатии недоношенных путем подавления патологического ангиогенеза с помощью введенных интравитреально ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста. Автор исследования определил показания и противопоказания к интравитреальному введению ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста, изучил осложнения и методы их устранения. Подготовил в соавторстве учебно-методическое пособие.

Материалы диссертационной работы Е.Е. Сидоренко внедрены в практическую работу «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения Москвы» - клинической базы Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также включены в лекционный курс для студентов, ординаторов и аспирантов кафедры офтальмологии педиатрического факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность

Диссертационная работа Е.Е. Сидоренко состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и библиографического списка. Диссертация изложена 216 страницах компьютерного текста. Список литературы включает 313 работ, из

которых 105 работ отечественных авторов и 208 - иностранных авторов. Диссертация проиллюстрирована 26 таблицами и 66 рисунками.

Во введении автор описывает актуальность научной проблемы, формулирует цель и задачи исследования.

Первая глава диссертационной работы является обзором литературы и содержит информацию об имеющихся на сегодняшний день данных по изучаемой проблеме. Достаточно подробно автором проанализированы современные представления о ретинопатии недоношенных. Также в обзоре литературы представлены материалы публикаций, посвященных роли сосудистых факторов роста в развитии как нормального, так и патологического ангиогенеза. Большая часть обзора посвящена сведениям о современных подходах к лечению ретинопатии недоношенных, включая лечение ретинопатии недоношенных ингибиторами патологического ангиогенеза. Дана детальная оценка проблемам интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза. Содержание обзора литературы свидетельствует о хорошем знании диссертантом современного состояния решаемой научной проблемы, что также подтверждается цитированием большого количества статей, опубликованных в течение последних 5-ти лет.

Во второй главе автором дана подробная клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, описаны дизайн и использованные методы исследования. Автором были соблюдены биоэтические принципы проведения исследований с участием ребенка. Методический уровень работы можно охарактеризовать как соответствующий требованиям современной медицинской науки.

Третья глава посвящена результатам изучения устойчивости тканей глаза к высоким дозам бевацизумаба, введенного внутривенно в дозах в 1500 раз превышающие дозы для интравитреального введения этого препарата. Автор также проанализировал реакции глаза и организма на введение бевацизумаба у детей с онкологическими заболеваниями.

Четвертая глава содержит материалы, связанные с совершенствованием техники лечения ретинопатии недоношенных. Автор предложил специальный атравматичный метчик-фиксатор, упрощающий проведение процедуры в выбранной области глаза недоношенного ребенка.

В данной главе также отражены результаты экспериментального обоснования объема раствора, вводимого интравитреально, изучено в клинике влияние объёма введенного интравитреально препарата на эхобиометрические параметры глаза недоношенного ребенка, а также воздействие анестезиологического пособия на внутриглазное давление и перфузию в центральных сосудах сетчатки.

В пятой главе автором проанализировано влияние ингибитора ангиогенеза на организм недоношенных детей при интравитреальном введении, а также представлены результаты исследования реакций организма на интравитреальное введение афлиберцепта в раннем послеоперационном периоде (концентрация ингибитора ангиогенеза в организме была максимальной).

В шестой главе автором представлены результаты лечения ретинопатии недоношенных ингибиторами ангиогенеза и отражены осложнения интравитреального введения бевацизумаба, ранибизумаба и афлиберцепта.

Седьмая глава содержит материалы по эффективности лечения ретинопатии недоношенных лазером и ингибитором ангиогенеза.

В главе «Заключение» представлен всесторонний анализ всех полученных в ходе исследования научных результатов в сопоставлении их с данными различных авторов.

Диссертационная работа содержит 9 выводов и 6 практических рекомендаций, которые четко сформулированы, вытекают из полученных данных и полностью соответствуют поставленным задачам. Полученные в диссертационной работе данные отражены в 49 научных работах в журналах и сборниках, из них 15 работ входят в Перечень ведущих рецензируемых

научных журналов и изданий, определенных Высшей Аттестационной Комиссией для публикации материалов докторских диссертаций.

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертационной работы.

**Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации,
мнение о научной работе соискателя в целом**

Представленная на рассмотрение диссертационная работа написана хорошим литературным языком, однако в ходе ознакомления с диссертацией обнаружены некоторые стилистические неточности, не влияющие на научную ценность представленного оригинального исследования. Принципиальные замечания по диссертации и вопросы отсутствуют. Общее впечатление от работы положительное.

**Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным
Положением о порядке присуждения ученых степеней**

Под руководством доктора медицинских наук, профессора Обрубова Сергея Анатольевича была выполнена диссертационная работа Сидоренко Е.Е. «Лечение ретинопатии недоношенных с использованием ингибиторов ангиогенеза». Она является завершенным самостоятельным научным трудом, выполненным на актуальную тему на высоком уровне, обладает научной новизной и практической значимостью. На основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение научной проблемы - «Новое направление лечения задней агрессивной формы ретинопатии недоношенных путем подавления патологического ангиогенеза с помощью введенных интравитреально ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста». В диссертации присутствует достаточное количество аналитических материалов, таблиц и рисунков, что еще раз подтверждает достоверность научных результатов и их наглядность.

Разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как новое крупное достижение в развитие перспективного направления в офтальмологии.

Диссертационная работа Сидоренко Е.Е. полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г., (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016 г., №748, от 02.08.2016 г., №650 от 29.05.2017 г., №1024 от 28.08.2017 г., № 1168 от 01.10.2018 г., № 426 от 20.03.2021 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор достоин присуждения искомой степени по специальности 3.1.5 – Офтальмология.

Официальный оппонент:

Директор Уфимского научно-исследовательского института глазных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор



Бикбов
Мухаррам Мухтарамович

Согласен на обработку моих персональных данных

Подпись доктора медицинских наук, профессора Бикбова Мухаррама Мухтарамовича

«Заверяю»

Ученый секретарь

ФГБОУ ВО БГМУ МЗ РФ

«*СБ*» *исебья* 2022 г.

Заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО
Минздрава России

С.А. Мещерякова
Мещерякова С.А.

Адрес организации: 450000, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3

Телефон: +7(347) 272-41-73

Адрес электронной почты: rectorat@bashgmu.ru

сайт: www.bashgmu.ru