

ОТЗЫВ

официального оппонента - профессора кафедры глазных болезней института усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова», доктора медицинских наук, профессора Шишкина Михаила Михайловича на диссертационную работу Сидоренко Евгения Евгеньевича «Лечение ретинопатии недоношенных с использованием ингибиторов ангиогенеза», представленную на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.5 – Офтальмология

Актуальность избранной темы

На сегодняшний день в практике врача офтальмолога широко распространено такое заболевание, как ретинопатия недоношенных. Оно является тяжелым вазопрлиферативным заболеванием, поражающим сетчатку глаз недоношенных и особенно глубоко недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела и ранним гестационным возрастом. До начала XXI века доминирующим методом лечения этого заболевания была хирургия, но она является слишком травматичной для глаза и для организма детей, родившихся раньше положенного срока гестации и имеющих множество сопутствующих патологий. При отсутствии лечения таких детей ретинопатия недоношенных прогрессирует, приводит к слепоте и слабовидению и в дальнейшем к инвалидности детей на всю жизнь.

Сегодня новые перспективы в лечение РН открывают ингибиторы ангиогенеза, которые широко используются во взрослой офтальмологии. Они применяются при лечении диабетической ретинопатии, макулодистрофии, глаукомы, рубцозе и других патологических процессах.

У недоношенных детей жизненно важные органы (мозг, почки, печень, легкие) еще не зрелые, так как ангиогенез в них не завершен и, именно поэтому, если использовать ингибиторы ангиогенеза, то есть вероятность их

повредить. Эти опасения и задерживают внедрения ингибиторов ангиогенеза в клиническую практику детской офтальмологии. Поэтому исследование применения ингибиторов ангиогенеза при лечении ретинопатии недоношенных является актуальным.

Поводом для начала проведения клинических исследований диссертанта послужил тот факт, что в России такие работы полностью отсутствовали, а в мире было лишь одно рандомизированное исследование RAINBOW Study, в котором была доказана эффективность и безопасность применения Ранибизумаба при лечении детей с ретинопатией недоношенных. Остальные публикации о применении различных ингибиторов в основном носили противоречивый характер и базировались на немногочисленных наблюдениях.

Учитывая вышеизложенное, диссертационное исследование Е.Е. Сидоренко, целью которого является повышение эффективности лечения ретинопатии недоношенных с использованием ингибиторов ангиогенеза, представляется актуальным для клинической офтальмологии.

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

Диссертация Сидоренко Е.Е. представляет собой многогранное и многолетнее клиническое исследование, выполненное с применением современных лабораторных, офтальмологических и статистических методов. Сформулированные соискателем цели, задачи, положения и выводы, выносимые на защиту, взаимосвязаны между собой и исходят из актуальности разрабатываемой проблемы. Выводы грамотно сформулированы, полностью отражают решение поставленных задач. Обоснованность научных положений и выводов, обозначенных в работе и выносимых на защиту, не вызывает сомнений.

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

Степень достоверности полученных результатов определяется большим и репрезентативным объемом проанализированных данных, выборкой исследований и количеством обследованных пациентов с использованием современных высокоинформативных методов исследования, а также применением корректных методов статистической обработки данных. Достоверность результатов, сформулированных положений и выводов подтверждена также полнотой литературно-библиографической справки, глубоким анализом полученных результатов. Список литературы включает 313 источников, из них 105 отечественных и 208 зарубежных авторов.

Автором доказано, что ингибиторы ангиогенеза (бевацизумаб, ранибизумаб, афлиберцепт) являются эффективным средством лечения задней агрессивной формы ретинопатии недоношенных, позволяют избежать тяжелые необратимые осложнения, вызванные крио- и лазерной коагуляцией аваскулярных зон сетчатки. Ингибиторы ангиогенеза, вводимые интравитреально, имеют значительные преимущества перед лазерной фотокоагуляцией сетчатки: процедура в 50 раз короче по времени что значимо учитывая массу и возраст пациентов, метод менее травматичен, дешевле, доступнее, эффективнее. В отличие от лазеркоагуляции, интравитреальное введение может быть выполнено в глазах с ригидными зрачками, мутными оптическими средами у младенцев с тяжелым соматическим состоянием.

Автором установлено, что ткани глаза имеют большую устойчивость к высоким дозам ингибиторов ангиогенеза, а интравитреальное введение ингибиторов патологического ангиогенеза у детей с ретинопатией недоношенных не оказывает отрицательного влияния на функции жизненно важных органов в раннем послеоперационном периоде, несмотря на большое количество сопутствующих заболеваний у недоношенных детей.

Большинство сопутствующих заболеваний не являются противопоказаниями для лечения ингибиторами ангиогенеза.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Результаты диссертации Сидоренко Е.Е. имеют фундаментальное значение. Им доказана высокая резистентность тканей глаза ребенка к ингибиторам ангиогенеза в дозах значительно превышающим терапевтические, применяющиеся при интравитреальных инъекциях у взрослых. Автором педантично разработан весь цикл лечения недоношенных детей с ретинопатией ингибиторами ангиогенеза, определены показания и противопоказания, изучены осложнения и методы их устранения. Полученные результаты соответствуют целям практического здравоохранения. Автором подготовлено методическое руководство.

Оценка содержания диссертации ее завершенность

Диссертация изложена на 216 страницах. Состоит из введения, 7 глав, содержащих обзор литературы, описания материалов и методов исследования, собственных данных, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Список литературы включает 313 источников, из них 105 отечественных и 208 зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 66 рисунками и 26 таблицами.

Во введении автором подробно и четко изложена актуальность избранной темы, сформулированы цель и задачи, научная новизна и ее практическая значимость, положения, выносимые на защиту, которые в полной мере отражают содержание диссертации. Приведены сведения об апробации основных результатов исследования, их внедрении и полноте представления в публикациях, о личном вкладе автора.

В обзоре литературы представлены современные представления о ретинопатии недоношенных. Отражена роль сосудистых факторов роста в развитии как нормального, так и патологического ангиогенеза. Представлены

разновидности сосудистых факторов роста. Описаны рецепторы сосудистых факторов роста и роль сосудистых факторов роста при заболеваниях человека. Представлены сведения о современных подходах к лечению ретинопатии недоношенных, включая лечение ретинопатии недоношенных ингибиторами патологического ангиогенеза. К сожалению автор не проанализировал результаты рандомизированного исследования RAINBOW, которое было проведено в офтальмологических центрах 26 стран, и продемонстрировавшее эффективность Ранибизумаба в дозе 0,2 мг и его системную безопасность по сравнению с традиционной лазерной хирургией.

Но в целом отражены существующие проблемы интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза при лечении ретинопатии недоношенных. Проведенный анализ отечественных и зарубежных литературных источников явился основой для проведения собственного исследования.

В главе «Материалы и методы исследования» подробно отражена общая характеристика и этапы исследования, приведены общие клинические и офтальмологические методы исследования детей, методы лечения детей с ретинопатией недоношенных ингибиторами ангиогенеза и лазером, описаны методы статистического анализа, использованные в работе.

В главе «Обоснование безопасности интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза детям с ретинопатией недоношенных» представлены уникальные результаты изучения автором устойчивости тканей глаза к высоким дозам бевацизумаба, введенного внутривенно в дозах в 1500 раз превышающие дозы для интравитреального введения этого препарата. В данной главе автор отражает реакцию глаза и организма на введение бевацизумаба у детей с онкологической патологией.

Глава «Разработка инновационной техники лечения ретинопатии недоношенных». Для упрощения проведения интравитреального введения препаратов в глаз недоношенного ребенка, размеры которого в два раза меньше размеров глазного яблока взрослого человека, автор создал специальный атравматичный метчик-фиксатор SE01 позволяющий

фиксировать и проводить в размеченной области интравитреальную инъекцию. В данной главе автор также отразил результаты экспериментального обоснования объема раствора, вводимого интравитреально на естественной биологической модели глаза ребенка, влияния объема введенного интравитреально препарата на эхобиометрические параметры глаза недоношенного ребенка, а также влияние анестезиологического пособия на внутриглазное давление и перфузию в центральных сосудах сетчатки недоношенного ребенка.

В главе «Влияние ингибитора ангиогенеза на организм недоношенных детей при интравитреальном введении» исследованы реакции организма на интравитреальное введение афлиберцепта в раннем послеоперационном периоде, когда концентрация ингибитора ангиогенеза в организме максимальная. Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии изменений биохимических показателей крови и мочи при однократном введении афлиберцепта, но достоверно не продемонстрировано насколько изменяются эти показатели при повторном введении.

В главе «Эффективность лечения ретинопатии недоношенных ингибиторами патологического ангиогенеза» представлены результаты лечения ретинопатии недоношенных следующими ингибиторами ангиогенеза: бевацизумабом, ранибизумабом, афлиберцептом. В данной главе автор также представил осложнения интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза. Требуется пояснение утверждение автора о том, что наиболее эффективным препаратом в этом исследовании явился афлиберцепт, но статистически этому подтверждений не представлено, а на рис. 62 эффективность ранибизумаба оценивается в 100%, афлиберцепта в 99,67%. А на странице 156 автор утверждает, что «исходя из этих исследований можно сделать вывод, что частота осложнений не зависела от препарата, вводимого интравитреально».

В главе «Эффективность лечения ретинопатии недоношенных лазером и ингибитором ангиогенеза» отражены результаты сравнительной

эффективности лечения ретинопатии недоношенных. Убедительно продемонстрирована высокая эффективность анти-VEGF препаратов по сравнению с лазерной коагуляцией сетчатки у детей с задней агрессивной формой ретинопатии недоношенных.

В заключительном разделе диссертационной работы Сидоренко Е.Е. проведено обобщение результатов исследования с дополнительной дискуссией основных положений. Раздел написан лаконично, с привлечением литературных данных при обсуждении собственных результатов и свидетельствует о высокой профессиональной эрудиции диссертанта. Результаты диссертационного исследования сформулированы в 9 выводах, которые полностью соответствуют цели и задачам исследования и в полной мере соответствуют полученным результатам.

Автореферат полностью отражает все разделы и положения диссертации, резюмирует полученные результаты.

Автор имеет 49 научных работ, из них 15 - в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, определенных Высшей Аттестационной Комиссией для публикации материалов докторских диссертаций.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на конференциях и съездах в России и за рубежом.

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

Диссертационная работа Сидоренко Е.Е. написана в классическом стиле, хорошо оформлена, изложена понятным литературным языком.

Принципиальных замечаний по выполненной диссертационной работе нет, непринципиальные замечания отражены при анализе глав. Имеются вопросы к диссертанту:

1. Почему в Вашей работе, наименьшее число наблюдений коснулось Ранибизумаба - препарата, который получил официальное разрешение на применение при этом заболевании в Европе и России

на основании результатов рандомизированного исследования Rainbow?

2. Какие шприцы или инжекторы вы использовали в своей работе для интравитреального введения препаратов в таких небольших дозировках?
3. Каким образом Вами проводилась оценка системного профиля безопасности ингибиторов ангиогенеза ранибизумаб и афлиберцепт?

Заданные вопросы носят дискуссионный характер и не снижают достоинств работы.

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

Таким образом, диссертационная работа Сидоренко Е.Е. «Лечение ретинопатии недоношенных с использованием ингибиторов ангиогенеза», выполненная при научном консультировании доктора медицинских наук, профессора Обрубова Сергея Анатольевича, представленная на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.5 – офтальмология, является самостоятельным законченным трудом, в котором решена актуальная научная проблема, имеющая важное значение для офтальмологии – новое направление лечения задней агрессивной формы ретинопатии недоношенных путем подавления патологического ангиогенеза с помощью введенных интравитреально ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста.

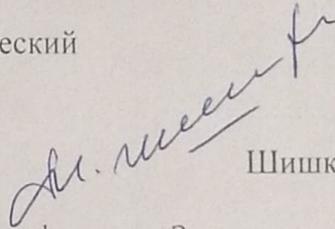
Разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как новое крупное достижение в развитии перспективного направления в офтальмологии.

Диссертационная работа 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 Сидоренко Е.Е. достоин присуждения искомой степени по специальности 3.1.5 – Офтальмология.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры глазных болезней
института усовершенствования врачей
ФГБУ «Национальный медико-хирургический
Центр имени Н.И. Пирогова»,
доктор медицинских наук, профессор,
Заслуженный врач РФ



Шишкин М.М.

Подпись доктора медицинских наук, профессора, Заслуженного врача РФ
Шишкина Михаила Михайловича

Ректор Института усовершенствования врачей ФГБУ «НМХЦ им. Н.И.
Пирогова»
Доктор медицинских наук, доцент



Борщев Г.Г.

«25» _____ ноября 2022 г.

ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова»,
105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская 70. Тел.: +7 (499) 464-03-03
e-mail: iuv@pirogov-center.ru