ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Терещенко Александра Владимировича 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

Каждый год во всём мире рождаются около 15 миллионов недоношенных детей. Согласно данным статистики у каждого пятого такого ребёнка развивается ретинопатия недоношенных (РН). Несмотря на значительные успехи в лечении и профилактики РН, проблема далека от своего решения. Процент детей, потерявших зрение, после этого заболевания остаётся высоким. Поэтому актуальность данной диссертационной работы не вызывает сомнения.

На сегодняшний день существующие методы лечения не всегда применимы в той или иной клинической ситуации. Криопексия сетчатки показала себя как высокотравматичная для глаз ребёнка операция. Лазеркоагуляция сетчатки зарекомендовала себя как весьма эффективный метод лечения РН, но лишь классического её течения. При таком методе прогрессирование заболевания не превышает 5%. Однако результаты в лечении «задней агрессивной» формы являются более удручающими. При применении лазеркоагуляции прогрессия РН у таких больных возникает в 38% - 50% случаев.

Хорошо известна роль фактора роста эндотелия сосудов в развитии патологической вазопролиферации при РН. Однако, опыт применения ингибиторов этого фактора в детской офтальмологической практике минимален. Из-за опасений навредить сосудистой системе учитывая активный ангиогенез головного мозга, почек, печени, легких.

Научные труды о ингибиторах ангиогенеза к началу проведения исследования Сидоренко Евгением Евгеньевичем в России отсутствовали. Во всём мире ситуация была лишь слегка лучше. Было несколько противоречивых исследований. При этом препарат афлиберцепт не был изучен совсем. Диссертант определил эффективность ранибизумаба, афлиберцепта, определил и оценил критерии безопасности, эффективности в различных группах ингибиторов ангиогенеза. И действительно, тема весьма актуальна, ведь на сегодняшний день в России проводится 4 клинических исследования афлиберцепта в рамках международных рандомизированных исследований.

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

Основой диссертационной работы стал анализ результатов обследования и лечения 735 детей (1419 глаз). Такой объём клинического материала вполне достаточен для получения достоверных результатов математического анализа данных. Статистические критерии соответствуют цели и задачам.

Методы клинического и лабораторно-инструментального обследования, используемые в работе, являются на сегодняшний день современными и также соответствуют поставленным целям и задачам.

Сформулированные в работе научные положения, которые выносятся на защиту, а также выводы и практические рекомендации основаны на анализе достаточного числа клинических наблюдений и четко аргументированы.

Личное участие автора видно на всех этапах исследования. Диссертация Е.Е.Сидоренко выполнена на высоком уровне.

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

В данной работе обоснована, разработана и практически реализована методика хирургического лечения РН ингибиторами сосудистого фактора роста (бевацизумаба, ранибизумаба, афлиберцепта). Поэтому научная новизна диссертационной работы Е.Е.Сидоренко не вызывает сомнений.

На первом этапе исследования автор предварительно определил устойчивость глаза к большим дозам ингибитора сосудистого эндотелиального фактора роста (бевацизумаба). И далее обосновал целесообразность его интравитреального введения.

После этого была изучена реакция организма недоношенного ребенка на ингибиторы ангиогенеза, которые вводились интравитреально. Таким образом, установлено отсутствие отрицательного влияния на функции организма недоношенного ребенка ингибиторов ангиогенеза веденных интравитреально в раннем послеоперационном периоде (так как именно тогда имеется максимальная концентрация ингибиторов ангиогенеза в глазу и организме). Автором также показано, что большинство сопутствующих заболеваний у недоношенного ребенка не являются противопоказанием для лечения ингибиторами ангиогенеза.

Вторым этапом исследования стала разработка метода и методологии лечения ингибиторами ангиогенеза.

Для этого был создан специальный инструмент - атравматичный метчик-фиксатор для интравитреального введения лекарственного препарата в глаз недоношенного ребенка. Он позволил повысить безопасность выполнения интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза при РН.

Также была определена оптимальная доза ингибиторов ангиогенеза для интравитреального введения. Изучено и влияние объема, вводимого интравитреально ингибитора ангиогенеза на уровень ВГД и перфузию в центральных сосудах сетчатки.

Влияние анестезиологического пособия пропофола (для внутривенного наркоза) и севофлурана (для масочного) на внутриглазное давление и гемодинамику глаза недоношенного ребенка также было изучено. По итогу ингаляционный анестетик севофлуран определен, как наиболее эффективный. Его применение позволяет нивелировать повышение внутриглазного давления после интравитреального введения ингибитора ангиогенеза.

В результате, была разработана методика лечения детей с ретинопатией недоношенных ингибиторами ангиогенеза. Она включает в себя отбор пациентов, их предоперационную подготовку, выбор дозы препарата и анестезиологического пособия, проведение операции, послеоперационное ведение пациента, дальнейшее наблюдение в отдаленном периоде за соматическим состоянием и офтальмологическим статусом недоношенных детей после интравитреального введения ингибитора ангиогенеза.

Таким образом изучена эффективность лечения «задней агрессивной» формы ретинопатии недоношенных ингибиторами ангиогенеза (бевацизумабом, ранибизумабом и афлиберцептом). Данная работа демонстрирует высокую эффективность вышеперечисленных препаратов.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Получены новые, ценные данные, которые служат в основном целям практического здравоохранения. Тщательно выполненными исследованиями автором открыто новое направление лечения «задней агрессивной» формы ретинопатии недоношенных путем подавления патологического ангиогенеза с помощью введенных интравитреально ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста. Также изучены и выделены показания и противопоказания, осложнения и методы их нивелирования. Под руководством Сидоренко Е.Е. было написано методическое руководство.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность

Диссертация содержит 216 страниц компьютерного текста. Представлена следующими разделами: введение, обзора литературы, описание материала и методов исследования, результаты собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы, который состоит из 313 источников, из них 105 – отечественных и 208 - зарубежных. Работа иллюстрирована 26 таблицами и 66 рисунками.

В разделе «Введение» представлены актуальность работы, степень разработанности темы, цель и задачи исследования, его научная новизна, теоретическая и практическая значимость, положения, выносимые на защиту, которые отражают содержание диссертации.

Обзор литературы включает в себя все последние современные данные о ретинопатии недоношенных, а также отражает роль сосудистых факторов роста в развитии как нормального, так и патологического ангиогенеза. Объем и содержание данного раздела убеждает в высокой осведомленности автора в изучаемой проблеме.

Во второй главе представлен дизайн, этапы и протокол исследования, обозначены критерии включения и исключения, подробно описаны критерии верификации диагнозов, использованные общие клинические и офтальмологические методы исследования детей. Также подробно дана клиническая характеристика когорт наблюдения, проведенное лечение, представлено описание использованных современных методов статистической обработки данных.

В последующих 5 главах автором подробно изложены результаты собственных исследований. Проанализированы результаты изучения устойчивости тканей глаза к высоким дозам бевацизумаба, введенного внутривенно в дозах, которые в 1500 раз превышают дозы для интравитреального введения этого препарата.

Автором был создан специальный атравматичный метчик-фиксатор SE01, которые упрощает интравитриальное введение препаратов в глаз

недоношенного ребенка.

В главах собственных исследований также отражены результаты экспериментального обоснования объема раствора, вводимого интравитреально на естественной биологической модели глаза ребенка, влияние объёма, 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.

Представляется важным то, что автором изучено влияние ингибитора ангиогенеза на организм недоношенных детей при интравитреальном введении. Также представлены результаты исследования реакций организма на интравитреальное введение афлиберцепта в раннем послеоперационном периоде, когда концентрация ингибитора ангиогенеза в организме максимальная.

Были подробно представлены результаты лечения ретинопатии недоношенных ингибиторами ангиогенеза (бевацизумабом, ранибизумабом, афлиберцептом). А также проанализированы осложнения от интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза. У пациентов с ретинопатией недоношенных оценены результаты сравнительной эффективности в проводимом лечении.

Глава «Заключение» представляет обсуждение полученных результатов, в том числе, тех которые были опубликованны недавно в России и за рубежом. Сравнительный анализ проведен на высоком уровне и подтверждает научную ценность полученных результатов. И в завершении представлены перспективы дальнейшей разработки темы.

Результаты исследования представлены девятью выводами, которые соответствуют целям и задачам исследования, а также соответствуют полученным результатам.

Практические рекомендации, представленные в диссертации Е.Е. Сидоренко следует признать обоснованными.

Результаты диссертационной работы апробированы на национальных и международных научных форумах, а также представлены в медицинской научной печати (49 публикаций, из них из них 15 - в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, определенных Высшей Аттестационной Комиссией для публикации материалов докторских диссертаций).

При ознакомлении с работой замечаний не возникло. Хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Вы имеете самый большой опыт в нашей стране по использованию ингибиторов ангиогенеза, значительно превышающий представленный в диссертации. Какое будущее вы видите в этом методе лечения РН?
2. Почему ингибиторы ангиогенеза не нарушают физиологический ангиогенез в органах недоношенного ребенка?

Заданные вопросы носят дискуссионный характер и не умоляют достоинств работы.

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

Диссертационная работа Сидоренко Е.Е. «Лечение ретинопатии недоношенных с использованием ингибиторов ангиогенеза» является самостоятельным завершенным научным трудом, выполненном на высоком научно-методическом уровне и представляющим интерес для решения важной проблемы в офтальмологии и неонатологии. Новые научные результаты, полученные диссертантом, имеют существенное значение для российской науки и практики в области лечения ретинопатии недоношенных в офтальмологии. Диссертация написана доходчиво, грамотно и аккуратно оформлена. В заключение работы сделаны четкие выводы. Выводы и рекомендации обоснованы.

Работа была выполнена под научным консультированием доктора медицинских наук, профессора Обрубова Сергея Анатольевича.

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., (в ред. Постановления Правительства РФ от 30.07.2014 г. №723, от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. №748, от 29.05.2017 г. №650, от 28.08.2017 г. №1024, 01.10.2018 г. № 1168), 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.

Директор Калужского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, доктор медицинских наук, Заслуженный врач РФ Терещенко А.В.

21.11.2022 г.

Подпись доктора медицинских наук, Заслуженного врача РФ А.В. Терещенко заверяю

Начальник ОК Соколова И.Ф.

Отдел кадров

Адрес организации: 248007, г. Калуга, ул. им. Св. Федорова, д. 5,
Телефон: (4842)505-705;
Адрес электронной почты: klg@eye-kaluga.com