



Министерство здравоохранения Российской Федерации
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

"Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова"

Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России)

Адрес: Санкт-Петербург, 191015, ул. Кирочная, д.41

ОКПО 30625447, ОКАТО 40298564000, ОГРН 1117847434990, ИНН 7842461679,
КПП 784201001, ОКВЭД 85.22; 86; 72.19; 84.21

Единая телефонная справочная: (812) 303-50-00, факс: (812) 303-50-35,

e-mail: rectorat@szgmu.ru

www.szgmu.ru

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по науке и инновационной
деятельности федерального
государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Северо-Западный
государственный медицинский
университет имени И.И. Мечникова»

Министерства здравоохранения
Российской Федерации

доктор медицинских наук, доцент



Н.В. Бакулина

2022 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Сидоренко Евгения Евгеньевича на тему: «Лечение ретинопатии недоношенных с использованием ингибиторов ангиогенеза», представленной к официальной защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.5. Офтальмология.

Актуальность темы диссертационной работы

В настоящее время ретинопатия недоношенных (РН) является важной медико-социальной проблемой. Несмотря на достигнутые в последние годы успехи в организации офтальмологической помощи детям с активной РН,

заболевание остается ведущей причиной слепоты и слабовидения с раннего детства. Одно из объяснений данной ситуации состоит в том, что существующие методы лечения не всегда позволяют достигнуть благоприятных исходов заболевания, поэтому требуют оптимизации. Хотя лазерная коагуляция сетчатки (ЛКС), являющаяся на сегодняшний день общепризнанным стандартом лечения заболевания, высокоэффективна относительно классической (пороговой) формы течения, но в случаях задней агрессивной РН (ЗАРН) – позволяет достигнуть успеха в лечении только в 65%. Кроме того, ЛКС имеет ряд ограничений к применению: массивные кровоизлияния, технические сложности проведения (неполная прозрачность сред, ригидность зрачка), невозможность длительного анестезиологического пособия. Поэтому в последние годы в мире активно изучаются возможности применения ингибиторов ангиогенеза как перспективного метода лечения ЗАРН, встречающейся преимущественно у глубоко недоношенных младенцев. В РФ с 2020 г. препарат ранибизумаб зарегистрирован и одобрен МЗ РФ для лечения РН, но пока имеются лишь единичные, основанные на малом количестве пациентов, исследования и публикации на данную тему, которые часто носят противоречивый характер. В этом плане актуальность диссертационного исследования Сидоренко Евгения Евгеньевича, которое ставит целью повысить эффективность лечения РН с использованием ингибиторов ангиогенеза и, в конечном итоге, снизить детскую инвалидность по зрению, не вызывает сомнений.

Все вышеизложенное дает право считать, что тема данной работы является чрезвычайно актуальной и имеет большое практическое значение.

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

В проведенном диссертационном исследовании по проблеме РН следует отметить наличие значительного количества элементов научной

новизны по трем основным направлениям, каждое из которых могло бы быть предметом самостоятельных исследований.

Первое направление посвящено обоснованию и определению безопасности лечения ингибиторами ангиогенеза глубоко недоношенных детей. Определена устойчивость органа зрения к большим дозам ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста (бевацизумаба) и обоснована целесообразность их интравитреального введения. Установлено отсутствие отрицательного влияния на функции организма недоношенного ребенка ингибиторов ангиогенеза, введенных интравитреально, в раннем послеоперационном периоде, когда имеется максимальная концентрация ингибиторов ангиогенеза в глазу и организме. Функции организма не ухудшались, несмотря на большое количество сопутствующей патологии. Это позволило сделать вывод, что большинство сопутствующих заболеваний недоношенного ребенка не являются противопоказанием для лечения РН ингибиторами ангиогенеза.

Второе направление посвящено разработке метода и методологии лечения ингибиторами ангиогенеза. Создан специальный инструмент - атравматичный метчик-фиксатор SE 01 для интравитреального введения лекарственного препарата в глаз недоношенного ребенка, позволяющий повысить безопасность выполнения интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза при ретинопатии недоношенных. Определена эффективная и оптимальная доза, объем ингибиторов ангиогенеза для интравитреального введения. Изучено влияние объема, вводимого интравитреально ингибитора ангиогенеза на уровень внутриглазного давления (ВГД) и перфузию в центральных сосудах сетчатки. Изучено влияние анестезиологического пособия пропофола (для внутривенного наркоза) и севофлурана (для масочного) на ВГД и гемодинамику глаза недоношенного ребенка после интравитреального введения ингибитора ангиогенеза. Определен, как наиболее эффективный ингаляционный

анестетик-севофлуран, который позволяет нивелировать повышение ВГД после интравитреального введения ингибитора ангиогенеза. Разработана методика лечения детей с РН ингибиторами ангиогенеза включающая отбор пациентов, предоперационную подготовку, выбор дозы препарата, анестезиологического пособия, проведение операции, послеоперационное ведение пациента, наблюдение в отдаленном периоде за соматическим состоянием и офтальмологическим статусом недоношенных детей после интравитреального введения ингибитора ангиогенеза. Доказана целесообразность, при наличии РН в 2 глазах, введения ингибитора ангиогенеза одновременно в оба глаза для снижения анестезиологической нагрузки, повышения эффективности лечения (суммарная доза большая), профилактики повышения ВГД и нарушения перфузии в центральных сосудах глаза. Предложен курс лечения, состоящий из 1-2 интравитреальных инъекций. Доказана высокая эффективность и безопасность такого курсового лечения. Предложен динамический контроль за ангиогенезом до полного его завершения.

Третье направление посвящено изучению эффективности интравитреального введения бевацизумаба, ранибизумаба и афлиберцепта при активной РН. Автором установлено, что ингибиторы ангиогенеза, вводимые интравитреально, имеют значительные преимущества перед ЛКС: эффективность лечения выше, процедура требует меньше времени для выполнения, метод не травмирует сетчатку, экономически более выгоден. В отличие от лазерного лечения интравитреальное введение может быть выполнено в глазах с ригидным зрачком и непрозрачными оптическими средами, а также у младенцев с тяжелым соматическим состоянием, не позволяющем осуществить его транспортировку в операционную. Изучены осложнения после интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза.

Значимость полученных результатов для медицинской науки и практики

Диссертация Сидоренко Е.Е. представляет несомненную научно-практическую ценность. Результаты проведенного исследования позволили разработать метод лечения РН, обосновать и представить клинические рекомендации. В клиническую практику внедрена методика повышающая эффективность хирургического лечения активной РН на основе ингибирования патологического ангиогенеза с помощью бевацизумаба, ранибизумаба, афлиберцепта, введенных интравитреально. Разработанная методика лечения тяжелой прогрессирующей РН имеет высокую эффективность и позволяет избежать большого количества осложнений, имеющих место после крио- или лазерного вмешательств. Определены показания для интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза у детей с РН; предложены критерии отбора пациентов и подготовка к операции. Установлено, что большинство сопутствующих заболеваний не являются противопоказаниями для лечения ингибиторами патологического ангиогенеза. Противопоказаниями служат воспалительные заболевания в организме и глазу, опухоли. Разработан специальный инструмент - атравматичный метчик-фиксатор SE 01 для интравитреального введения лекарственного препарата в глаз недоношенного ребенка, позволяющий минимизировать хирургическую травму и повысить точность проведения манипуляции. Определены эффективные дозы препаратов в минимальном объеме при выполнении интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза. Обоснована одновременная интравитреальная инъекция в оба глаза при двусторонней РН. Установлено наиболее щадящее анестезиологическое сопровождение с помощью севофлурана. Рекомендован офтальмологический контроль на операционном столе перфузии центральных сосудов сетчатки, затем в течение последующих 3 месяцев осмотр глазного дна один раз в неделю и в дальнейшем 1 раз в 2

недели до завершения ангиогенеза - до 70 недель постконцептуального возраста ребенка.

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

Общие научные положения в диссертационной работе Сидоренко Е.Е. основаны на глубоком изучении данных литературы и результатах собственного исследования. Обоснованность выводов, практических рекомендаций и достоверность результатов научной работы не вызывают сомнений, подтверждаются большим количеством обследованных пациентов (735 детей), тщательностью подбора современных и адекватных поставленным задачам инструментальных и лабораторных методов исследования. Современный статистический анализ данных, проведенный автором, соответствует поставленным задачам.

Выводы и практические рекомендации аргументированы, закономерно вытекают из представленного материала, отражают содержание диссертации и полностью соответствуют поставленным задачам.

Содержание диссертационной работы и ее оформление

Диссертация оформлена в традиционном стиле в соответствии с требованиями ВАК РФ, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, собственных данных (5 глав), заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиографический указатель включает 313 источников, в том числе 105 отечественных и 208 иностранных. Иллюстративный материал представлен 66 рисунками и 26 таблицами.

Во введении убедительно показана актуальность выбранной темы, изложены цель и задачи исследования, данные, свидетельствующие о научной новизне и практической значимости работы, положения, выносимые на защиту.

Глава 1 (Обзор литературы) основана на анализе отечественных и зарубежных источников литературы и отражает современные представления о проблеме РН, роли сосудистых факторов роста в развитии как нормального, так и патологического ангиогенеза, современные подходы к лечению активной РН. Оценены малоизученные вопросы, требующие дальнейшего изучения.

В главе 2 подробно описана характеристика пациентов с РН, используемые методы исследования, в том числе клинико-биохимические и офтальмологические, лазерная и ангиогенная методики лечения активной РН, а также методики статистического анализа.

Глава 3 посвящена обоснованию безопасности интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза детям с РН. Также изучена устойчивость органа зрения к большим дозам бевацизумаба при его применении у детей, страдающих злокачественными солидными заболеваниями.

В главе 4 представлена подробная характеристика инновационной техники, разработанной диссертантом для оптимизации процесса интравитреального введения ангиогенного лекарственного средства в глаз недоношенного младенца, в частности специального атравматичного метчика-фиксатора.

Главы 5,6,7 посвящены результатам собственных исследований влияния ингибитора ангиогенеза на соматическое состояние недоношенного ребенка при лечении РН, эффективности применения данного метода как в качестве монотерапии, так и в сравнении с ЛКС.

Раздел «Обсуждение» обобщает полученные автором результаты.

В разделе «Заключение» показано значение и перспективность дальнейшего развития темы исследования.

Диссертационная работа хорошо иллюстрирована графиками и рисунками, наглядно демонстрирующими результаты работы. Работа носит характер законченного клинического исследования, изложена грамотным языком с доказанным представлением основных результатов и выводов.

Апробация результатов диссертации, полнота опубликования результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 49 печатных работ, в том числе 15 – в рецензируемых центральных научных изданиях, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Результаты работы неоднократно доложены на отечественных и зарубежных научных конференциях различного уровня.

Внедрение основных результатов исследования и конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Выводы и практические рекомендации, полученные при выполнении диссертационной работы Сидоренко Е.Е. могут быть использованы в клинической практике офтальмологов, в первую очередь, при лечении детей с ЗАРН.

Результаты диссертационной работы внедрены в практическую работу «Научно-практическом центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения Москвы», являющегося клинической базы ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ.

Материалы работы также включены в лекционный курс для студентов, ординаторов и аспирантов кафедры офтальмологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава РФ.

Автореферат полностью отражает основные положения диссертации, дает представление о проделанной работе, содержит в кратком виде всю информацию, характеризующую полученные результаты, основные положения и выводы диссертации.

Замечания и вопросы по диссертационной работе

Принципиальных замечаний по сути представленной работы нет, но хотелось бы уточнить:

1. Почему не приведены клинические случаи с иллюстрацией состояния сетчатки при ЗАРН до и после антиVEGF-терапии?

2. Почему не оформлен патент на разработанный для клинической практики специальный атравматический метчик-фиксатор для фиксации и интравитреального ведения лекарства недоношенному младенцу?

3. Известно, что лекарственные препараты (афлиберцепт и авастин) не разрешены к применению в детской практике. Из диссертационного исследования следует, что перед их введением ребенку, оформлялось Информированное согласие родителей. Рассматривался ли данный вопрос на заседании Локального Этического Комитета медицинского учреждения? Если «Да», получено ли соответствующее разрешение?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Сидоренко Евгения Евгеньевича на тему: «Лечение ретинопатии недоношенных с использованием ингибиторов ангиогенеза», выполненная под руководством д.м.н., профессора Обрубова С. А., представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.5. Офтальмология, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных автором исследований решена актуальная научная проблема, имеющая существенное значение для офтальмологии – новое направление лечения ретинопатии недоношенных с использованием ингибиторов ангиогенеза.

По своей актуальности, новизне, объему выполненных исследований, глубине анализа полученных данных и их доказательности, научной и практической ценности выводов и практических рекомендаций, диссертация полностью соответствует требованиям Положения «О

присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г., предъявляемых к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.5. Офтальмология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, протокол №10 от «30» ноября 2022 года.

Профессор кафедры офтальмологии

ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России

Доктор медицинских наук, доцент

Сайдашева Э.И.



ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России
Адрес: 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41
Электронная почта: rectorat@szgmu.ru
Телефон: +7(812) 303-50-00