

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Ле Хоанг Тханга «Факторы риска рецидивов ретинопатии недоношенных после введения ингибиторов ангиогенеза», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.5. Офтальмология.

Актуальность темы диссертационного исследования. Ретинопатия недоношенных (РН) на протяжении многих лет остается одной из самых актуальных проблем детской офтальмологии во всем мире. Повышение выживаемости новорожденных с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении и малым гестационным возрастом (ГВ) ожидаемо привело к увеличению частоты тяжелых форм активной РН, в частности с локализацией патологического процесса в центральной зоне сетчатки, часто протекающей в агрессивной форме. Существующий стандарт лечения тип 1 РН – лазерная коагуляция аваскулярной сетчатки не всегда (в 65-70% случаях) позволяет достигнуть долговременной стабилизации и окончательного регресса заболевания, поэтому продолжается поиск более эффективных терапевтических направлений.

Сегодня новые перспективы в лечение РН открывают ингибиторы ангиогенеза, которые широко и успешно используются в ряде сосудисто-пролиферативных заболеваний у взрослых. В мировой практике анти-VEGF терапия активной РН применяется более 10 лет, хотя и off-label. После того, как лекарственное средство ранибизумаб в виде раствора для внутриглазного введения было официально разрешено для лечения тип 1 РН в странах Европы, а с июня 2020 г. и в РФ, метод стал популярным в нашей стране и также демонстрирует высокую эффективность. Однако, международный опыт применения с той же целью другого лекарственного аналога – афлиберцепта еще недостаточный, а в РФ вовсе отсутствует. Вместе с тем, среди ряда недостатков использования анти-VEGF препаратов основным является возможность рецидива / реактивации РН в отдаленном периоде (до 1 года)

после первичного лечения, что требует длительного последующего регулярного наблюдения пациентов и, при необходимости, своевременного повторного лечения. Однако, несмотря на активный интерес к изучению данного феномена за рубежом исследователями и единичные публикации отечественных коллег, на сегодняшний день отсутствуют масштабные клинические исследования, способные объективно ответить на уже накопленные первоочередные вопросы: прогностически значимые факторы риска и группы пациентов высокого риска развития реактивации; частота, сроки и клинические признаки ранней и поздней реактивации; эффективная тактика повторного лечения и другие. Поэтому тема настоящей диссертационной работы «Факторы риска рецидивов ретинопатии недоношенных после введения ингибиторов ангиогенеза» крайне актуальная и своевременная. Конечной целью исследования является повышение частоты благоприятных исходов тяжелых форм РН и сохранение зрения недоношенных детей, что позволяет отнести данное направление исследований к важным задачам современной детской офтальмологии и педиатрии, в целом.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, определяется большим количеством наблюдений (обследованы и пролечены путем интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза 223 недоношенных ребенка (446 глаз) с активной РН; из них, у 101 пациента изучены факторы риска развития рецидива заболевания) с применением современных клинко-лабораторных и высокоинформативных офтальмологических методов исследования, адекватными методами статистической обработки полученных материалов, а также подробным анализом 157 источников литературы, из них 64 отечественных и 93 зарубежных авторов. В своем исследовании автор корректно использует известные методы обоснования научных положений, выводов, рекомендаций; грамотно анализирует опубликованные исследования других авторов по представленной проблеме. Доказательная база

сформулированных автором выводов и рекомендаций убедительно подкреплена фактическими данными, содержащимися в 9 таблицах и 40 рисунках. В целом, комплексный многогранный подход в решении поставленных задач подтверждает обоснованность полученных результатов и не вызывает сомнений. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научных исследований ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Научная новизна исследования и полученных результатов. С учетом большого и уникального клинического материала (223 глубоко недоношенных младенца, которым под общей анестезией в условиях операционной проведено внутриглазное введение лекарственного препарата), а также сложности обследования и наблюдения данной категории пациентов, научная новизна настоящего диссертационного исследования не вызывает сомнений. Наиболее важные составляющие научной новизны исследования включают: впервые в РФ проведен анализ широкого перечня (43) потенциальных факторов риска рецидива РН после первичной монотерапии афлиберцептом и достоверно определены основные из них: ГВ, продолжительность оксигенотерапии, МТ при рождении, гемотрансфузии и ряд дополнительных: задняя агрессивная форма РН и колебания газового состава крови при уровне сатурации ниже 89%. Кроме того, автором установлено, что частота и тяжесть рецидивов заболевания различается отдельно для разных весовых категорий пациентов при рождении, например, высокая степень корреляции наблюдается в группе младенцев с ГВ менее 29 недель и ЭНМТ. Автором обоснована тактика анти-VEGF терапии (проведение интравитреальных инъекций одновременно в оба глаза) и наиболее значимый период динамического наблюдения после лечения (первые 2 месяца) для пациентов группы высокого риска возникновения рецидивов РН.

Практическая значимость работы. Учет в совокупности, установленных диссертантом, основных и дополнительных факторов риска возникновения рецидива активной РН после монотерапии ингибиторами

ангиогенеза позволит офтальмологу с высокой долей вероятности прогнозировать рецидив до клинической манифестации и на этой основе – формировать группу детей высокого риска повторного лечения, а также своевременно рекомендовать коррекцию неонатальной тактики ведения пациентов на этапах выхаживания. Ценной практической рекомендацией является возможность дифференцировано, в зависимости от степени недоношенности пациента (ГВ, МТ при рождении) планировать ведение и лечение рецидивирующей формы течения РН; обоснована эффективная доза лекарственного средства афлиберцепта – ингибитора ангиогенеза для внутриглазного введения при лечении тяжелых форм РН.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати. Результаты работы неоднократно апробированы на научно-практических конференциях различного уровня. По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, включая 1 зарубежную публикацию и 3 – в печатных изданиях, входящих в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованный ВАК РФ.

Личный вклад автора в проведенное исследование. Автор лично принимал участие в первичном и динамическом офтальмологическом обследовании недоношенных детей, в процедуре лечения, составлении тематических карт. Анализ, интерпретация, изложение полученных данных, формулирование выводов и практических рекомендаций выполнены автором самостоятельно.

Оценка содержания и оформления диссертации. Диссертационная работа изложена на 132 страницах компьютерного текста и построена по традиционному типу: состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, главы результатов собственных исследований, заключения, выводов и списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 40 рисунками, содержит 9 таблиц. Указатель литературы включает 157 источников, в том числе 64 отечественных и 93 зарубежных авторов.

Во введении определены цель и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость работы.

Обзор литературы обобщает текущее состояние проблемы в отечественной и зарубежной литературе, включая этиологию и патогенез РН, а также лечение ингибиторами ангиогенеза. Дана подробная характеристика конкретным лекарственным средствам, применяемым в качестве анти-VEGF терапии активной РН, также рассмотрена сравнительная их эффективность с учетом частоты потенциального риска развития рецидивов заболевания.

Во второй главе работы представлена подробная характеристика клинического материала исследования. Описаны исследуемые группы пациентов, обоснован выбор методов и сроков обследования и лечения детей.

Третья глава посвящена результатам собственных исследований с обширными клиническими и лабораторно-инструментальными данными, полученными с использованием современного оборудования и методологии. Раздел богат иллюстрациями, что улучшает восприятие информации. Согласно цели и поставленным задачам в работу были включены 223 пациента. Исследование состояло из 2 этапов: первый этап – когортное ретроспективное сравнительное исследование факторов риска рецидива РН после первой инъекции афлиберцепта, в то время как второй этап был посвящен ретроспективному наблюдению, целью которого было изучение эффективности лечения РН афлиберцептом и частоты рецидивов в зависимости от наиболее значимых факторов риска, таких как ГВ и МТ при рождении ребенка.

Особенностью работы является изучение факторов риска развития рецидивов РН среди различных групп недоношенных детей, а также разработка методов ведения пациентов с учетом данных факторов риска. Дизайн исследования позволил провести сравнительный анализ клинических, лабораторных и инструментальных показателей в сформированных группах пациентов и оценить их связи и различия.

Результаты исследования позволили автору построить выводы,

соответствующие поставленной цели и задачам и полностью отражающие основные положения диссертации. Так же, основываясь на полученном в результате исследования опыте, автор предлагает практические рекомендации.

Диссертация написана грамотным литературным языком, несмотря на то что соискатель является аспирантом из Вьетнама, построена логично, материал представлен информативно. Выводы достоверны, хорошо обоснованы, вытекают из решения поставленных задач и содержат новые для науки данные. Принципиальных замечаний к диссертации нет.

На дискуссию выносятся следующие вопросы: полученные в ходе настоящего исследования результаты уже используются в практической деятельности? Или они являются обоснованием к их внедрению в будущем?

Автореферат полностью соответствует основным положениям диссертации и отражает её содержание.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Ле Хоанг Тханга «Факторы риска рецидивов ретинопатии недоношенных после введения ингибиторов ангиогенеза», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.5. Офтальмология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи - изучение факторов риска развития рецидивов ретинопатии недоношенных после интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза с целью повышения эффективности лечения данного заболевания, имеющей существенное значение для офтальмологии. По своей актуальности, научной и практической значимости, общему содержанию представленных материалов, объему авторских исследований, методическому уровню, новизне разработок, степени их внедрения, сделанным выводам и практическим рекомендациям работа Ле Х.Т. полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении

ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации № 62 от 25.01.2024 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Ле Хоанг Тханг, заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.5. Офтальмология.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры офтальмологии
ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова
Минздрава России,
доктор медицинских наук, доцент,
Заслуженный врач РФ

ент,  Сайдашева Э.И.

«08» 10 2024 г.

Подпись Савицкая Н. _____ заверяю
Ученый секретарь Университета Григорьев В. А.
«08» 10 2014 г.

ФГБОУ ВО «Северо-западный государственный
медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России
191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41
Телефон +7 (812) 303-50-00
e-mail: rectorat@szgmu.ru <https://szgmu.ru>