ОТЗЫВ

Официального оппонента – доктора медицинских наук Файзрахманова Рината Рустамовича на диссертационную работу Плюховой Анны Анатольевны «Прогностические факторы и кастомизированный подход к анти-VEGF терапии при экссудативной форме возрастной макулярной дегенерации», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.5.-Офтальмология.

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) впервые была описана в 1840-х годах и в настоящее время является ведущей причиной слепоты у пациентов старше 65 лет в развитых странах. Данное заболевание поражает задний сегмент глаза и повреждает макулу, участок сетчатки с высоким уровнем фоторецепторных клеток, отвечающий за центральное зрение. Развитая стадии ВМД делятся на атрофическую (сухую) форму и экссудативную (влажную) форму. Атрофическая форма ВМД заключается в прогрессирующей атрофии ретинального пигментного эпителия (РПЭ) и наружных слоев сетчатки, в то время как экссудативная форма приводит к инвазии хориоидальными новообразованными сосудами РПЭ и сетчатки, что в свою очередь ведет к накоплению жидкости в интра - и субретинальных пространствах и к прогрессирующей дисфункции фоторецепторных клеток. Основной терапевтической мишенью является фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), который способствует ангиогенезу и повышает проницаемость сосудов. Биопрепараты, ингибирующие VEGF (Луцентис, одобренный в 2008 г., Эйлеа в 2012 г., Вискью в 2020 г), вызывают быстрое функциональное улучшение и нормализацию морфологии макулы с уменьшением интра- и субретинальной жидкости, гиперрефлективного материала. Однако, несмотря на блокаду VEGF, в ряде случаев

неоваскулярная мембрана продолжает увеличиваться, что неудивительно, учитывая сложную природу заболевания. С момента появления анти-VEGF терапии частота слабовидения пациентов с эВМД снизилась в разы. Однако данные реальной клинической практики показали, что улучшение зрения, наблюдаемое в первые 2 года лечения со временем, теряется. Отчасти это можно объяснить недостаточным количеством инъекций, прогрессированием атрофии и/или фиброзом. В работе обоснована необходимость индивидуализированного подхода для стабилизации процесса, сохранения зрительных, трудоспособности и качества жизни, что доказывает ее актуальность.

Научная и практическая значимость полученных результатов

Новизна выполненных исследований не вызывает сомнений. Впервые проведён комплексный анализ макулярной атрофии как патологического состояния у пациентов с хориоидальной неоваскуляризацией при ВМД. Определены предикторы формирования разрывов ретинального пигментного эпителия при серозных васкулярных и многослойных фиброваскулярных отслойках ретинального пигментного эпителия. Выделены значимые комбинации предикторов успешности (высокой эффективности) анти-VEGF терапии препаратами ранибизумаб и афлиберцепт у пациентов с эВМД. Разработан и применён в реальной клинической практике фиксированный режим T&E, основанный на персонализированном подходе к анализу активности хориоидальной неоваскуляризации у пациентов с ВМД.

Степень обоснованности научных положений, выводов и заключений, сформированных в диссертации.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций работы Плюховой Анны Анатольевны не вызывает сомнений, подтверждена достаточным объемом клинического

материала, корректно составленным дизайном исследования. Научные положения, выводы и практические рекомендации полностью обоснованы и подтверждены результатами, полученными в ходе исследования. Полученные результаты подвергнуты современной статистической обработке при помощи теста Манна-Уитни, бинарных данных – при помощи точного критерия Фишера.

Для оценки влияния характеристик пациентов и параметров терапии на целевые исходы лечения применялись общие регрессионные модели, дисперсионный анализ и ковариационный анализ (англ. analysis of covariance) ANCOVA.

По теме диссертации опубликовано 26 научных работ, из них 13 – в журналах, входящих в перечень журналов, рекомендованных ВАК. Получен 1 патент РФ на изобретение.

Содержание работы, ее завершенность и оформление

Диссертационная работа написана в традиционном стиле на 339 страницах машинописного текста и состоит из введения, материалов и методов, результатов собственных исследований, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Диссертация иллюстрирована 73 рисунками, содержит 62 таблицы.

Во введении обоснована актуальность темы, указаны цель и задачи, научная новизна и научно-практическая значимость исследования, изложены основные положения, выносимые на защиту.

Первая глава содержит анализ современной отечественной и зарубежной литературы, в ней освещены современные данные о возрастной макулярной дегенерации, включая сведения по эпидемиологии, диагностике и лечению - по проведенным ранее исследованиям ведения пациентов с возрастной макулярной дегенерацией в существующей клинической практике.

Во второй главе диссертации подробно и четко отражены материал и методы, описаны общая структура исследования, критерии включения/исключения, способы формирования исследуемых выборок, даны их краткие характеристики, подробно разъяснены использованные методики исследования, основные направления исследования, отражены этические аспекты, методы статистической обработки материала. Использованные в диссертации методы исследования адекватны поставленной цели и задачам работы. Для обработки полученных данных использовались общепринятые методики статистической обработки материала.

В третьей главе излагаются собственные результаты. Проведена оценка долгосрочного профиля безопасности препаратов ранибизумаб, бевацизумаб и афлиберцепт. Проанализирована эффективность препаратов афлиберцепт и ранибизумаб в условиях реальной клинической практики за три года наблюдения. Выявлена более высокая эффективность препарата афлиберцепт , в связи с чем в дальнейшем анализ проводился у больных, получавших данный препарта . Важным для клинической практики было выявление предикторов успешности и не успешности анти-VEGF терапии. Диссертантом разработан фиксированный режим лечения пациентов с эВМД. Проведен анализ влияния различных типов жидкости (ИРЖ, СРЖ и жидкости под РПЭ) на показатели МКОЗ при фиксированном режиме с использованием препарата афлиберцепт. Оценено влияния персистирующей жидкости на функциональные показатели. Так же рассмотрены такие важные изменения сетчатки в процессе терапии, как разрыв РПЭ и атрофия РПЭ.

В заключении обобщаются результаты собственных исследований и обосновывается научная и практическая их значимость. Выводы являются естественным продолжением фактических результатов исследования, их достоверность не вызывает сомнений. Содержание автореферата отражает содержание проделанной работы и полностью соответствует основным положениям и выводам диссертации.

Замечания по диссертационной работе.

Принципиальных замечаний по диссертационному исследованию нет. Автору указаны технически устранимые недочеты.

Вопросы, возникшие во время прочтения диссертации

Поясните, пожалуйста, следующее: в главе, где обсуждается успешность терапии. Вы говорите, что субретинальная жидкость благоприятно влияет на 3-х летний исход лечения, в то же время в дальнейшем наличие субретинальной жидкости на 3 году терапии негативно влияло на показатели МКОЗ.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Результаты выполненной диссертационной работы, выводы и практические рекомендации имеют непосредственный выход в клиническую практику

Заключение

Диссертационная работа Плюховой Анна «Прогностические факторы и кастомизированный подход к анти-VEGF терапии при экссудативной форме возрастной макулярной дегенерации», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является самостоятельной научно квалификационной работой, содержащей новое решение одной из актуальных научных задач глазных болезней. Диссертация полностью соответствует требованиям п.9 « Положения о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 года в редакции постановления Правительства РФ № 426 от 20 марта 2021 г., предьявляемых к докторским диссертациям, а ее автор

заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.5.-Офтальмология

Официальный оппонент

Заведующий кафедрой глазных болезней Института усовершенствования врачей, заведующий Центром офтальмологии ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, доктор медицинских наук Файзрахманов Р.Р.

«ЗАВЕРЯЮ»

Заместитель генерального директора по научной и образовательной деятельности ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, кандидат медицинских наук Пулин А.А.

«14» ноября 2022 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 105203 г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70.
Телефон: 8(499) 464-03-03
Факс: +7 (499) 463-65-30.
Адрес электронной почты: info@pirogov-center.ru
Официальный сайт в сети Интернет: www.pirogov-center.ru