

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента Фурсовой Анжеллы Жаповны на диссертационную работу Плюховой Анны Анатольевны на тему «Прогностические факторы и кастомизированный подход к анти-VEGF терапии при экссудативной форме возрастной макулярной дегенерации», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.5. Офтальмология

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) представляет собой распространенное, хроническое и прогрессирующее дегенеративное заболевание, являющееся ведущей причиной прогрессирующего снижения зрения, слабовидения и инвалидности в развитых странах. Общая распространенность составляет примерно 8,7 %, варьируя от 7,3 % в азиатских до 12,3 % в популяциях европейского происхождения. Являясь возраст-зависимым заболеванием, ВМД диагностируется более чем у 10 % людей в возрасте старше 65 лет и более 25 % старше 75 лет. В связи со старением населения и увеличением продолжительности жизни прогнозируется увеличение заболеваемости к 2030 г. на 50 %. По оценкам крупнейших метаанализов, к 2040 году число пациентов с ВМД во всем мире составит 288 миллионов человек.

Оптическая когерентная томография высокого разрешения, широко используемая в клинической практике и ставшая стандартом обследования патологии сетчатки позволила визуализировать структурные особенности изменений сетчатки и принципиально изменить подходы к ведению и алгоритмы лечения пациентов. Антиангиогенная терапия с использованием инъекций ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов (анти-VEGF) произвела революцию в терапии неоваскулярных заболеваний сетчатки, стала «золотым стандартом» в их лечении. Применение ингибиторов ангиогенеза в терапии неоваскулярной ВМД резко изменили прогноз заболевания от «почти достоверной» слепоты до значительной вероятности (~30 %) улучшения остроты зрения в течение первых двух лет лечения.

Мировой опыт применения анти-VEGF препаратов показал их высокую эффективность, хорошую переносимость, достаточный уровень безопасности. Но хронический характер заболевания определяет высокую потребность в частом режиме введения, что определяет широко обсуждаемую специалистами и социально-экономическую проблему «бремени заболевания и бремени лечения»

как для пациента, так и для общества и системы здравоохранения в целом. В связи с чем существующие разногласия относительно потенциальной эффективности антиангиогенной терапии в долгосрочной перспективе определяют потребность поиска новых биологических молекул, путей доставки препаратов и максимизации эффективности применяемых препаратов, оптимизации режимов их введения с целью достижения оптимального равновесия между истинной индивидуальной потребностью в терапии и частотой инъекций.

В связи с вышеизложенным, диссертационная работа Плюховой Анны Анатольевны, посвященная изучению прогностических факторов и персонализированного кастомизированного подхода к анти-VEGF терапии при экссудативной форме возрастной макулярной дегенерации является актуальной, своевременной, имеет не только теоретическое, но и практическое значение.

Научная новизна исследований и полученных результатов.

Научная новизна выполненной работы не вызывает сомнений и обусловлена разработанным автором и успешно введенным в реальной клинической практике фиксированным режимом T&E, основанном на персонализированном подходе к анализу активности хориоидальной неоваскуляризации у пациентов с ВМД. Выделены значимые комбинации предикторов успешности (высокой эффективности) анти-VEGF терапии препаратами ранибизумаб и афлиберцепт у пациентов с эВМД. Определены предикторы формирования разрывов ретинального пигментного эпителия при серозных васкулярных и многослойных фиброваскулярных отслойках ретинального пигментного эпителия. Автором впервые проведён комплексный анализ макулярной атрофии как патологического состояния у пациентов с хориоидальной неоваскуляризацией при ВМД. Оценены факторы риска развития макулярной атрофии выявлены закономерности развития данного состояния. Впервые использованы подходы математического анализа безопасности анти-VEGF терапии препаратами ранибизумаб, бевацизумаб и афлиберцепт у пациентов с эВМД.

Оценка достоверности полученных научных результатов

Степень обоснованности и достоверности полученных результатов определяется достаточным и репрезентативным объемом выборки данных

(608 пациентов с диагнозом экссудативная форма возрастной макулярной дегенерации). Работа выполнена с использованием современных клинических, инструментальных и диагностических методов исследования. Методы статистической обработки полученных результатов адекватны поставленным задачам. Использование высокоинформативных и современных методик, комплексный подход к научному анализу с применением современных методов статистической обработки и современного программного компьютерного обеспечения является свидетельством высокой достоверности выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе. Достоверность результатов обусловлена соблюдением требований надлежащей клинической практики и оптимальным дизайном исследования. Основные положения работы отражены в автореферате, а также были опубликованы в 13 рецензируемых изданиях и не получили критических замечаний.

Оценка качества оформления работы

Диссертация изложена в классическом стиле на 338 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, глав с изложением результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций. Во введении автор формирует цель и задачи исследования, Указатель литературы содержит перечень из 487 работ: отечественных – 72 и зарубежных авторов – 415. Работа хорошо иллюстрирована: содержит 62 таблицы и 73 рисунка.

Подробно изложен обзор литературы **в первой главе**, включающий описание эпидемиологии и факторов риска развития возрастной макулярной дегенерации. Большое внимание уделено описанию патофизиологических процессов, лежащих в основе патологии ретинального пигментного эпителия и являющихся основными мишенями для медикаментозной терапии. Представлено подробное описание современных классификаций и критериев формирования клинического диагноза. Подробно описаны существующие на сегодняшний день методы терапии, дана сравнительная характеристика антиангиогенных препаратов на основе анализа данных рандомизированных клинических исследований и реальной клинической практики. Автором подробно описаны новые качественные критерии активности заболевания и возможные прогностические биомаркеры.

Представляет интерес анализ резистентности к анти-VEGF терапии, ее осложнений и тактики ведения пациентов.

Во **второй главе** представлена характеристика клинической части работы. Подробно описаны исследуемые группы пациентов, выполненные методы и сроки обследования, представлена схема распределения пациентов по группам и режимы лечения пациентов

В **третьей главе** проведен анализ долгосрочного профиля безопасности препаратов, на основе мета-анализа рандомизированных клинических исследований, составлена мета-аналитическая модель. Автором проведен анализ клинической эффективности и инъекционной нагрузки в группах исследования в течение периода наблюдения, большое внимание уделено анализу сравнительной эффективности афлиберцепта и ранибизумаба, описаны результаты применения нового фиксированного режима «Т&Е»

Заслуживает внимания анализ влияния различных типов жидкости и биомаркеров на долгосрочные результаты лечения, а также разрывов ОПО и макулярной атрофии.

Завершает работу **заключение**, в котором автор обобщает полученные в результате диссертационного исследования основные результаты. Сформулированы **выводы**, которые соответствуют поставленным задачам исследования, даны практические рекомендации. Заключение, выводы и практические рекомендации носят последовательный характер и вытекают из поставленных автором цели и задач исследования.

Автореферат выполнен по классической схеме и полностью соответствует содержанию диссертации, иллюстрирован таблицами и схемами, в полной мере отражает содержание работы и соответствует принятым стандартам.

Принципиальных замечаний по рецензируемой диссертационной работе нет. В дискуссионном плане автору хотелось бы задать следующие два вопроса:

1. Каковы принципиальные отличия вашей стратегии от ранее существующих

2. Почему при изучении флюктуаций сетчатки не учитывалась жидкость по ретинальным пигментным эпителием?

Приведенные вопросы носят дискуссионный характер и не умаляют достоинств и значения самой диссертации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Плюховой Анны Анатольевны «Прогностические факторы и кастомизированный подход к анти-VEGF терапии при экссудативной форме возрастной макулярной дегенерации», представленная на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.5. Офтальмология, является самостоятельным законченным научным трудом в виде специально подготовленной рукописи, имеющей внутреннее единство и содержащей совокупность новых научных результатов и положений, имеющих важное научно-практическое значение для офтальмологии.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертация Плюховой А.А. полностью соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.5. Офтальмология.

Заведующий кафедрой офтальмологии
ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России,
заведующий офтальмологическим отделением
ГБУЗ НСО «ГНОКБ»,
главный внештатный офтальмолог Новосибирской области
Доктор медицинских наук, доцент

«29» сентября 2022 г.



Фурсова А.Ж.

Сведения об официальном оппоненте: Фурсова Анжелла Жановна, доктор медицинских наук (14.01.07 – глазные болезни), доцент, заведующий кафедрой офтальмологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630091, Сибирский федеральный округ, Новосибирская обл., г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52. Телефон: +7(383)222-32-04. Адрес электронной почты: anzhellafursova@yandex.ru

Подпись д-ра мед. наук, доцента Фурсовой А.Ж. заверяю
Ученый секретарь ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России
д-р мед. наук, профессор



М.Ф. Осипенко