

ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора медицинских наук
Володина Павла Львовича на диссертационную работу
Плюховой Анны Анатольевны на тему: «Прогностические факторы и
кастомизированный подход к анти-VEGF терапии при экссудативной
форме возрастной макулярной дегенерации», представленной на
соискание ученой степени доктора медицинских наук
по специальности 3.1.5.-Офтальмология**

Актуальность темы диссертационной работы

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) представляет собой хроническое, прогрессирующее заболевание центральной зоны сетчатки и является основной причиной необратимой потери центрального зрения как в нашей стране, так и за рубежом. При этом, экссудативная (неоваскулярная) форма заболевания ответственна за более чем 90% тяжелой потери центральной остроты зрения, связанной с ВМД.

Экссудативная ВМД (эВМД) при естественном течении заболевания, склонна к прогрессированию с необратимым снижением центрального зрения. В тоже время своевременное адекватное лечение позволяет добиться длительной стабилизации патологического процесса, и, таким образом, существенно снизить влияние заболевания на качество жизни данной группы пациентов. В соответствии с актуальными на сегодняшний день рекомендациями по ВМД, интравитреальное введение препаратов - ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста (анти-VEGF), является методом терапии первой линии.

Вместе с тем, эффективность анти-VEGF-терапии как в средне-, так и долгосрочной перспективе тесно связана со строгим соблюдением режимов и схем интравитреального лечения, которые, не учитываются должным образом

в реальной клинической практике, что нередко приводит к неблагоприятным функциональным исходам эВМД, в сравнении с данными клинических исследований. Так, если в течение первого года лечения результаты в реальной клинической практике представляются достаточно близкими к тем, о которых сообщается в международных клинических исследованиях. Однако, уже на втором году интервалы между инъекциями приобретают большую «гибкость», вследствие ряда факторов, в т.ч. из-за стресса, испытываемого пациентами, в связи с необходимостью ежемесячных обследований, а также экономической нагрузкой, что негативно сказывается на исходах терапии.

Очевидно, что строгие протоколы ведения позволяют гарантировать более оптимальные как анатомические, так и функциональные результаты лечения у пациентов с эВМД. Для выбора оптимального терапевтического подхода, необходимо учитывать несколько факторов, таких как профиль пациента, индивидуальные характеристики заболевания, протоколы ведения, доступность терапии, а также ресурсы здравоохранения и нагрузку на ее систему.

С учетом вышеизложенного данная диссертация является несомненно актуальной, поскольку она посвящена выработке оптимальных протоколов введения анти-VEGF терапии, и определению наиболее подходящих стратегий лечения пациентов с эВМД в реальной клинической практике.

Научная новизна и практическая значимость

Научная новизна, проведенных исследований, не вызывает сомнений. Диссертант впервые использовал подходы математического анализа безопасности анти-VEGF терапии препаратами ранибизумаб и афлиберцепт у пациентов с эВМД.

В результате проведенного диссертационного исследования автором разработан и применен в реальной клинической практике фиксированный режим T&E, основанный на персонализированном подходе к анализу активности хориоидальной неоваскуляризации у пациентов с ВМД.

Автором были выделены значимые комбинации предикторов успешности (высокой эффективности) анти-VEGF терапии препаратами ранибизумаб и афлиберцепт у пациентов с эВМД. Кроме того, определены предикторы формирования разрывов ретинального пигментного эпителия при серьезных васкулярных и многослойных фиброваскулярных отслойках ретинального пигментного эпителия, а также впервые проведен 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.

Теоретическая ценность и практическая значимость диссертационной работы

Диссертационное исследование имеет высокую научную ценность и практическую значимость. Автором сформирована научная концепция персонализированного подхода к ведению пациентов с экссудативной формой ВМД. Разработана стратегия индивидуального шестимесячного плана лечения, основанного на результатах обследования и частоте рецидивов заболевания, возникающих в интервалах между интравитреальными инъекциями с целью достижения максимальной эффективности проводимой терапии.

В ходе исследования показаны преимущества стратегии применения индивидуального подхода T&E с мониторингом функциональных и структурных показателей при максимальном стремлении к «сухой макуле».

Доказана необходимость контроля стабильного состояния сетчатки с минимизацией вариабельности ее толщины и флюктуаций с целью уменьшения риска развития субретинального фиброза.

Автором выявлены и охарактеризованы факторы риска развития разрывов РПЭ: высота ОРПЭ > 200 мкм ($p = 0,0043$); ≤ 3 месяцев от начала терапии ($p = 0,000188$), дефекты РПЭ на вершине ($p = 0,002415$) и у основания ОРПЭ ($p = 0,007549$), а также геморрагическая ОРПЭ ($p = 0,004371$).

Оценка изложения и содержания материалов исследования.

Основные результаты исследования и материалы диссертации изложены в 26 научных работах, из них 13 – в журналах, входящих в перечень журналов, рекомендованных ВАК. Получен 1 патент РФ на изобретение.

Диссертационная работа изложена в традиционном стиле, на 339 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка используемой литературы. Обзор литературы всесторонне отражает состояние разработанной проблематики, цель и задачи сформулированы четко. Результаты исследования корректно обработаны статистически с применением современных методов статистического анализа. Достоверность выводов и положений, выносимых на защиту, не вызывает сомнений вследствие достаточного объема выборки. Работа иллюстрирована 62 таблицами, 73 рисунками. Библиографический указатель содержит 487 источников (415 зарубежных и 72 отечественных).

Принципиальных замечаний к данной диссертационной работе нет.

Автореферат полностью отражает основные положения диссертационной работы.

Вопрос: насколько соотносятся полученные Вами данные о риске развития разрывов ретинального пигментного эпителия на фоне проводимой антиангиогенной терапии с данными других исследователей; как возникновение разрывов РПЭ влияет на тактику ведения пациентов (интервалы между инъекциями) и каков функциональный прогноз при разрывах РПЭ в долгосрочной перспективе?

Заключение

Диссертационная работа Плюховой Анны Анатольевны на тему «Прогностические факторы и кастомизированный подход к анти-VEGF терапии при экссудативной форме возрастной макулярной дегенерации», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.5. - Офтальмология, является самостоятельной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком методологическом уровне, в которой содержится новое решение актуальной проблемы. По своей научной новизне, актуальности, теоретической и практической значимости 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., предъявляемых к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.5. – Офтальмология.

Заведующий отделом лазерной хирургии сетчатки
ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза»
им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России,
доктор медицинских наук

Согласен на обработку
моих персональных данных

 Володин П.Л.

«ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь ФГАУ «НМИЦ
«МНТК «Микрохирургия глаза»
им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

21.11.2022


Иойлева Е.Э.

Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 127486, г. Москва, Бескудниковский бульвар, д. 59а, 8(499)488-8416.
dissovet@mntk.ru адрес электронной почты: