

УТВЕРЖДАЮ

Директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации

заслуженный деятель науки РФ,  
доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

В. В. Черолев

«13» ноября 2020 г.

### ОТЗЫВ

ведущей организации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации Трифаненковой Ирины Георгиевны на тему «Комплексная оценка состояния сосудистой системы глаза при активной ретинопатии недоношенных», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.07 – глазные болезни

#### Актуальность темы диссертации

За последние 10 лет отечественная неонатология шагнула далеко вперед, и тактика выхаживания недоношенных детей претерпела существенные изменения. На сегодняшний день возросла выживаемость глубоконедоношенных младенцев с экстремально низкой массой тела при рождении, что, в свою очередь, требует постоянного научного поиска и интенсивного внедрения новых технологий, направленных на раннее выявление и лечение различной патологии, вызываемой недоношенностью, в том числе - ретинопатии недоношенных (РН).

При отсутствии своевременного выявления форм и стадий заболевания, требующих лечения, существует высокий риск развития необратимой детской слепоты вследствие активной РН.

Тенденцией последних лет является снижение частоты развития активной РН благодаря большим успехам, достигнутым в сфере неонатальной помощи, с одновременным усугублением тяжести заболевания вследствие выхаживания младенцев, рожденных на критически ранних сроках гестации и с крайне низким весом.

Среди разнообразных механизмов патогенеза РН большую роль в развитии и прогрессировании заболевания играет сосудистый фактор. Заболевание имеет две постнатальные фазы и развивается в ответ на гипероксию (фаза 1), возникающую при преждевременных родах, с последующей гипоксически опосредованной вазопролиферацией (фаза 2). Роль сосудистых нарушений в патогенезе РН описана исследователями в многочисленных публикациях (Сидоренко Е.И., 2018; Катаргина Л.А., 2017; Николаева Г.В., 2016; Hartnett M.E., 2010; Heidary G., Smith L., 2009; Quimson S., 2015).

Учитывая патогенез РН, а также экспертный уровень современного диагностического оборудования, имеющегося в арсенале специализированных офтальмологических центров, очевидным становится обоснованность поиска новых и совершенствование имеющихся подходов к диагностике заболевания на основе изучения и комплексного анализа данных ангиологических методов исследования об изменениях в сосудах глаза недоношенных детей в активной фазе ретинопатии.

В ряде случаев с помощью обычных методов визуализации бывает сложно уловить момент, когда патологический процесс начинает необратимо развиваться по пути прогрессирования (переход в неблагоприятный тип течения), и самостоятельный регресс заболевания невозможен. Тщательное изучение сосудистых нарушений, вызываемых активной РН, будет способствовать раннему выявлению показаний к лечению, что является залогом благоприятного клинико-функционального прогноза и высокого реабилитационного потенциала ребенка.

Обзор ранее проведенных исследований по изучению состояния сосудов глаза при активной РН демонстрирует отсутствие целостности и

комплексного подхода к данной проблеме. Зарубежная и отечественная литература, посвященная результатам исследований флюоресцентной ангиографии (ФАГ) в активной фазе РН, содержит широкое разнообразие описательных данных, требующих систематизации для понимания степени тяжести выявляемых признаков и их значимости для прогнозирования течения патологического процесса и, что особенно важно, раннего выявления показателей прогрессирования заболевания для своевременного проведения лечения.

Одним из новейших методов изучения состояния микроциркуляторного русла сетчатки является спектральная оптическая когерентная томография (ОКТ) в ангиорежиме. Несмотря на ограниченную область сканирования, эта технология дает возможность разностороннего анализа изменений на тонком уровне, в различных слоях сетчатки, что недоступно другим методам исследования. Однако техническая сложность выполнения данной методики у недоношенных новорожденных до сих пор не позволяла исследователям полноценно изучить нарушения, имеющие место в активном периоде заболевания, на уровне микроциркуляции.

Научный и практический интерес представляет собой изучение функциональных нарушений регионального кровообращения в активной фазе РН. Такую возможность предоставляет метод цветового дуплексного сканирования (ЦДС) сосудов глаза. Имеющиеся данные также требуют систематизации. Комплексное изучение гемодинамических показателей в различных сосудах глаза могло бы вывести исследователей на определение критериев неблагоприятного характера РН, обнаружение которых на ранних стадиях будет способствовать успешному лечению.

Изучение сосудистых нарушений при активной РН обоснованно требует данных о состоянии сосудов переднего отрезка глаза, а также выявления возможных корреляций с сосудистыми изменениями в заднем сегменте. Однако на сегодняшний день в доступных источниках подобные сведения не обнаруживаются, что указывает на необходимость проведения

соответствующих исследований с применением метода флюоресцентной иридоангиографии (ФИАГ).

Таким образом, необходимость разработки системы оценки типа течения и прогнозирования активной РН на основе комплексного анализа состояния сосудистой системы глаза с применением флюоресцентно-ангиографических, томографических и доплерографических методов исследования является актуальной и значимой научно-практической проблемой современной офтальмологии, требующей прогрессивного решения.

### **Связь диссертационной работы с планом научных исследований**

Диссертация Трифаненковой И.Г. на тему «Комплексная оценка состояния сосудистой системы глаза при активной ретинопатии недоношенных» выполнена в соответствии с планами научно-исследовательских работ ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России. Работа соответствует специальности 14.01.07 – глазные болезни.

### **Научная новизна исследования и полученных результатов**

В ходе выполнения исследования диссертантом были получены следующие результаты и сформулированы положения, обладающие научной новизной.

Впервые проведена комплексная оценка состояния сосудистой системы глаза в активной фазе ретинопатии недоношенных с использованием методов ФАГ глазного дна, ФИАГ, ОКТ в ангиорежиме и ЦДС.

Впервые с применением метода ФИАГ показана вовлеченность радужной оболочки в патологический процесс и взаимосвязь данных ФИАГ и ФАГ глазного дна при различных формах, стадиях и типах течения активной РН.

Впервые методом ОКТ в ангиорежиме изучены особенности патологии микроциркуляторного русла у маловесных детей с РН не только в фовеальной зоне, но и в зонах сосудистых аркад и на границе с аваскулярной сетчаткой, установлена зависимость структурного состояния сетчатки и ее микроциркуляторного русла от формы, стадии и типа течения активной РН,

выявлено влияние степени тяжести соматического состояния и зрелости недоношенного ребенка на изменения структуры микроциркуляторного русла.

Впервые методом ЦДС изучены особенности гемодинамики ретинального и хориоидального кровотока, включая его венозную составляющую, в зависимости от формы, стадии и типа течения активной РН.

Впервые на основании данных ФАГ, ФИАГ, ОКТ-А и ЦДС разработана ангиологическая классификация активной РН с детальным отражением всех аспектов состояния сосудов глаза и сетчатой и сосудистой оболочек при различных формах, стадиях и типах течения заболевания.

Впервые систематизированы флюоресцентно-ангиографические симптомы и феномены, выявляемые в ходе ФАГ глазного дна, определены информативные прогностические признаки, достоверно определяющие тип течения активной РН, по данным флюоресцентно-ангиографических, томографических и доплерографических исследований.

Впервые разработана прогностическая модель, позволяющая с учетом показателей площади фовеолярных аваскулярных зон по данным ОКТ в ангиорежиме и конечной диастолической скорости кровотока в глазной артерии достоверно определять тип течения активной РН для выбора оптимальной тактики ведения пациентов.

### **Значимость полученных результатов для науки и практики**

Диссертационное исследование Трифаненковой И.Г. имеет прикладную направленность и перспективу для внедрения в клиническую практику специализированных учреждений, оказывающих высокотехнологичную офтальмологическую помощь, в том числе с применением телемедицинских технологий.

Выявленные особенности состояния сосудистой системы глаза при активной РН дают понимание всеобъемлющего характера изменений ангиоархитектоники и необходимости прицельной диагностики состояния сосудов у детей с активной РН.

Методы ФАГ и ФИАГ позволяют обнаружить прогностически значимые флюоресцентно-ангиографические признаки, определяющие степень тяжести сосудистых нарушений и наличие симптомов, недоступных стандартным методам диагностики.

Метод ОКТ в ангиорежиме является неинвазивной, методикой, позволяющей выявлять патологические изменения в структуре микроциркуляторного русла, являющихся пусковым механизмом прогрессирования заболевания.

В результате использования с помощью комплекса диагностических методов исследования состояния сосудов глаза подтверждена высокая клиническая значимость разделения активной РН на благоприятный и неблагоприятный типы течения, обуславливающее различный подход к выбору тактики ведения пациентов.

Определены информативные прогностические признаки типа течения активной РН по результатам комплексных исследований ФАГ глазного дна, ОКТ в ангиорежиме и ЦДС.

Значимость полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается: разработанной ангиологической классификацией активной РН, выявленными достоверными прогностическими признаками благоприятного и неблагоприятного типов течения активной РН, полученной прогностической моделью для определения типа течения активной РН, предложенным алгоритмом телемедицинских консультаций на основе определения типа течения заболевания и определением оптимальной тактики ведения пациентов, повышением эффективности раннего лазерного лечения неблагоприятного типа течения РН.

Основные результаты диссертации внедрены и применяются в клинической практике Калужского филиала Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Хабаровского филиала Федерального

государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербургском государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий» (Детская городская больница №1).

**Достоверность выводов и положений, выносимых на защиту, личный вклад автора**

Полученные результаты и научные положения диссертационного исследования имеют высокую степень достоверности и аргументации, подтвержденные многокомпонентным статистическим анализом с применением развернутого статистического аппарата, в том числе с использованием дискриминантного анализа и логистической регрессии.

Выводы логически вытекают из достигнутых результатов, соответствуют поставленным задачам, которые сформулированы в полном соответствии с целью исследования.

Практические рекомендации полностью обоснованы и четко базируются на результатах проведенного исследования, что позволяет рекомендовать их к применению в практике специализированных офтальмологических клиник, а также для специалистов, осуществляющих скрининг недоношенных младенцев группы риска развития активной РН и мониторинг пациентов с активной РН в региональных перинатальных центрах и отделениях выхаживания недоношенных новорожденных.

Личный вклад диссертанта включает: непосредственное участие во всех этапах исследования и получении исходных данных, личное проведение диагностических обследований недоношенным детям методами ФАГ глазного дна, ФИАГ, ОКТ в ангиорежиме, ЦДС сосудов глаза, разработку ангиологической классификации активной РН, выявление достоверных прогностических признаков типа течения активной РН из массива данных ангиологических исследований, создание прогностической модели типа

течения активной РН, разработку алгоритма телемедицинских консультаций, послеоперационный мониторинг пациентов после паттерновой лазерной коагуляции, обработку и интерпретацию результатов, подготовку основных публикаций и выступлений по выполненной работе.

Диссертация изложена на 376 страницах компьютерного текста, включает 59 таблиц, 73 рисунка. Работа состоит из введения, обзора литературы, шести глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 375 источников, из них 93 отечественных и 282 зарубежных публикаций.

Содержание автореферата и публикаций по теме диссертации в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ, полностью отражает результаты диссертационного исследования.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет.

#### **Апробация работы и публикации**

Основные положения диссертационной работы представлены на научной конференции офтальмологов «Невские горизинты-2016» (Санкт-Петербург, 2016); научно-практической конференции по офтальмохирургии с международным участием «Восток-Запад» (Уфа, 2016; 2019); международном конгрессе «EURETINA Congress» (2016; 2017); международной конференции «EPOS-European Paediatric Ophthalmological Society 2016; 2018»; научно-клинических конференциях в ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России (2016; 2017; 2018; 2019); XV научно-практической конференции с международным участием «Современные технологии лечения витреоретинальной патологии» (Сочи, 2017); международном конгрессе «4th World ROP Congress» (Канкун, Мексика, 2017); международном конгрессе «4th World Congress of Paediatric Ophthalmology and Strabismus» (Индия, Хайдрабад, 2017); XI Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Междисциплинарный подход в офтальмологии» (Минск, Беларусь, 2017); международной конференции «77th Annual



Conference of All India Ophthalmological Society, AIOC 2019» (Индор, Индия, 2019); международном конгрессе «SOE 2019» (Ницца, Франция, 2019).

По материалам исследования опубликованы 36 печатных работ, 12 из них – в журналах, рекомендованных ВАК РФ. По теме диссертационной работы получены 4 патента РФ на изобретение, подана одна заявка на изобретение, издан атлас по ФАГ глазного дна при РН, материалы диссертации по ФАГ включены в главу монографии.

### **Рекомендации по использованию результатов диссертационной работы в практике**

Диссертационная работа Трифаненковой И.Г. имеет практическую ценность для современной системы здравоохранения, в частности, учреждений офтальмологического профиля и врачей-офтальмологов, осуществляющих скрининговые программы и мониторинг активной РН.

Полученные автором результаты свидетельствуют о высокой эффективности разработанной системы оценки типа течения активной РН на основе комплексного анализа состояния сосудистой системы глаза с применением флюоресцентно-ангиографических, томографических и доплерографических методов исследования.

Внедрение данной системы в клиническую практику будет способствовать раннему выявлению неблагоприятного типа течения активной РН и своевременному лечению, что обеспечит высокую эффективность лечения с достижением максимальных функциональных результатов,

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертация Трифаненковой Ирины Георгиевны на тему «Комплексная оценка состояния сосудистой системы глаза при активной ретинопатии недоношенных» является научно-квалификационной работой, в которой представлено решение актуальной научной проблемы по разработке системы оценки типа и прогнозирования течения активной РН на основе комплексного анализа состояния сосудистой системы глаза с применением флюоресцентно-ангиографических, томографических и

