

## ОТЗЫВ

официального оппонента – заведующего кафедрой офтальмологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России доктора медицинских наук, профессора, член-корреспондента РАН Сидоренко Евгения Ивановича – на диссертационную работу 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 исследования

Начиная с момента первого описания в 1942 г. Т. Тергу ретролентальной фиброплазии и вплоть до сегодняшнего дня ретинопатия недоношенных (РН) остается серьезнейшей проблемой офтальмологии, неся угрозу детской слепоты и слабовидения.

За последние десятилетия накоплен большой объем данных об этиологии, патогенезе РН, ее эпидемиологии в различных странах мира, предложены, внедрены и постоянно совершенствуются технологии скрининга, мониторинга, диагностики и лечения пациентов. Несмотря на это, у специалистов до сих пор остаются многочисленные вопросы, и нет полноценного алгоритма, во всех случаях гарантирующего достижение благоприятных исходов заболевания при прогрессирующем течении патологического процесса.

Не вызывает сомнений тот факт, что чем раньше удастся выявить неблагоприятные стадии активной РН, требующие лечения в виду невозможности самопроизвольного регресса, тем раньше будут проведены лечебные мероприятия, тем раньше будут созданы условия, необходимые для формирования высоких зрительных функций у пациента, перенесшего активную РН.

Необходимо учитывать, что заболевание, даже в случаях самопроизвольного регресса на ранних стадиях, не проходит бесследно, оставляя перманентные изменения в витреоретинальном интерфейсе, требующие пожизненного наблюдения во избежание поздних осложнений. При любых исходах, даже благоприятных, ретинопатия недоношенных – это проблема на всю жизнь (Сидоренко Е.И., 2015).

В патогенезе РН выделяют две фазы. Первая фаза связана преждевременными родами и переходом из внутриутробного состояния во внешнюю среду, когда на фоне относительной гипероксии развиваются процессы, вызывающие задержку развития сосудов сетчатки. Во вторую фазу происходит патологическое новообразование сосудов. При этом, в развитии первой фазы РН ведущую роль играет неадекватная биохимическая ауторегуляция кровотока в сосудах глаз (Николаева Г.В., Сидоренко Е.И., 2013-2014).

В настоящее время не вызывает сомнений, что ключевой механизм активной РН лежит в плоскости сосудистых нарушений, которые при естественном прогрессирующем течении необратимы и, кроме того, даже при проведенном лечении могут привести к детской слепоте и слабовидению, если патологический процесс успел достичь тяжелых стадий. Поэтому наиболее важным представляется поиск ранних ангиологических признаков, которые позволяли бы с высокой вероятностью прогнозировать характер заболевания, а именно: возможен ли самопроизвольный регресс либо будет переход в следующую стадию.

Изучению состояния сосудов глаза при РН посвящены многочисленные публикации. Среди отечественных, внимания заслуживают работы Николаевой Г.В., Сидоренко Е.И., посвященные исследованию гемодинамики в глазной артерии у пациентов с активной РН. Нарушение кровотока в бассейне глазной артерии с развитием ишемии и гипоксии лежит в основе патогенеза целого ряда офтальмопатологии, поэтому ультразвуковое



исследование кровотока в глазной артерии у недоношенных младенцев обосновано и целесообразно. Помимо этого, большой научный и практический интерес представляют комплексные доплерографические исследования в различных сосудах глаза, включая венозную составляющую кровотока, которая до сих пор оставалась неизученной.

Современный метод исследования микроциркуляторного русла сетчатой и сосудистой оболочек глаза – оптическая когерентная томография – ангиография (ОКТ-А) – может дать большой массив данных, способных расширить представления как о самом заболевании, так и о наиболее рациональных подходах к его раннему выявлению и оптимальной тактике ведения пациентов. Это указывает на актуальность дальнейшего проведения соответствующих исследований. Имеющиеся на сегодняшний день в литературе данные относятся в подавляющем большинстве случаев к пациентам в возрасте от 5 лет и старше.

Безусловно, самым распространенным методом исследования сосудов глаза в офтальмологии является флюоресцентная ангиография (ФАГ), который позволяет визуализировать состояние капилляров и сосудов в сетчатке, хориоидеи, а также в переднем сегменте глаза посредством введения контрастного вещества. В настоящее время в мировой литературе достаточно большое количество публикаций содержат различные данные по результатам ФАГ глазного дна у пациентов с РН, как активной, так и рубцовой, как до, так и после различных видов лечения, включая современную технологию интравитреальной антиVEGF-терапии. Однако, эти данные требуют систематизации, в ходе которой особо необходимо определить показательные флюоресцентно-ангиографические критерии, достоверно свидетельствующие о дальнейшем прогрессировании, что будет иметь большое значение для повышения эффективности мониторинга и лечения активной РН.

Кроме того, говоря о флюоресцентно-ангиографических исследованиях необходимо отметить отсутствие исследований по переднему сегменту глаза,



которые необходимы для полноты знаний о сосудистых нарушениях вследствие развития РН.

Исходя из всего вышесказанного, актуальность диссертационного исследования Трифаненковой И.Г., цель которой явилась разработка системы оценки типа течения активной РН на основе комплексного анализа состояния сосудистой системы глаза с применением флюоресцентно-ангиографических, томографических и доплерографических методов исследования, не вызывает сомнений.

### **Научная новизна исследований и практическая значимость работы**

Диссертационная работа характеризуется несомненной научной новизной. Автором впервые проведена оценка состояния сосудистой системы глаза при активной РН комплексно, несколькими методами: ФАГ глазного дна, флюоресцентной иридоангиографии (ФИАГ), ОКТ-А и цветового дуплексного сканирования (ЦДС).

В массе флюоресцентно-ангиографических данных автором впервые систематизированы и определены наиболее информативные признаки, характерные для благоприятного и неблагоприятного типов течения активной РН, при этом особую ценность для клинической практики представляет выявление ФАГ-маркеров неблагоприятного течения заболевания, открывая возможности проведения раннего лечения и, соответственно, достижения максимально возможных результатов.

Трифаненкова И.Г. впервые методом флюоресцентной иридоангиографии наглядно показала вовлеченность радужной оболочки в патологический процесс и взаимосвязь данных ФИАГ и ФАГ глазного дна, что на практике позволит в случаях невозможности обследования глазного дна судить о тяжести его состояния по данным ФИАГ.

Автором впервые методом ОКТ-А изучены и определены особенности микроциркуляторного русла у маловесных незрелых детей с РН не только в фовеальной зоне, но и в зонах сосудистых аркад. В результате была 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. Что особенно важно, впервые определены достоверные критерии неблагоприятного течения заболевания по данным ОКТ-А.

Впервые методом ЦДС системно изучены особенности гемодинамики ретинального и хориоидального кровотока, включая как артериальную, так и венозную составляющую. Таким образом, впервые, наряду со структурными изменениями, оценена степень функциональных нарушений регионарного кровотока в различных сосудах глаза у пациентов с активной РН.

Впервые в мировой офтальмологической практике автором предложена 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. Это систематизирует целый комплекс разнонаправленных данных и расширяет имевшиеся до сих пор представления о РН, обоснованно позволяя называть ее ангиоретинопатией. Данный факт полностью согласуется с положением проф. Е.И. Сидоренко (2000), который охарактеризовал РН как офтальмопатию недоношенных.

Особо следует отметить объем выполненного автором комплексного статистического анализа, в результате которого впервые были достоверно определены показательные маркеры неблагоприятного типа течения активной РН, требующего активной тактики ведения и раннего лечения для предотвращения неблагоприятных исходов болезни. Очень ценной и прикладной является впервые разработанная Трифаненковой И.Г.



прогностическая модель типа течения активной РН. Следует подчеркнуть, что эта модель построена на данных неинвазивных методов исследования: площади ФАЗ по данным ОКТ в ангиорежиме и конечной диастолической скорости кровотока в глазной артерии, – что крайне важно для недоношенных детей с тяжелым соматическим состоянием, у которых часто развивается неблагоприятный тип течения активной РН.

Учитывая активное внедрение телемедицинских технологий на современном этапе развития медицины, своевременным важным с практической точки зрения является предложенный Трифаненковой И.Г. рациональный алгоритм проведения телемедицинских консультаций пациентов с активной РН на основе данных ангиологических методов исследования. Применение такого алгоритма обеспечит оперативное определение правильной тактики ведения и мониторинга недоношенных детей с РН.

Практическая значимость работы подтверждает внедрением ее результатов в Калужском и Хабаровском филиалах 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).

### **Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений**

Обоснованность положений и выводов диссертации определяется и обеспечивается проведенным анализом значительного числа отечественных и зарубежных публикаций по проблематике исследования, а также



продуктивным применением как стандартных методов, так и комплекса специальных методов исследования состояния сосудов глаза: флюоресцентной ангиографии глазного дна, флюоресцентной иридоангиографии, оптической когерентной томографии в ангиорежиме, цветового дуплексного сканирования, – грамотного и обоснованного набора методов математической статистики, системного подхода, что обеспечило достаточную методологию исследования. Достоверность выводов и положений, изложенных в диссертации, подтверждается компетентной постановкой цели и совокупностью решаемых задач по ее достижению, адекватным и корректным применением методических средств. На основе комплексного анализа результатов проведенных исследований автором была разработана система достоверной и точной оценки типа течения активной ретинопатии недоношенных, который является определяющим для выбора правильной тактики ведения пациентов с активной РН, обуславливающей своевременное проведение лечения и достижение благоприятных исходов.

### **Структура и содержание диссертации**

Диссертация изложена на 376 страницах компьютерного текста, 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. Работа включает 59 таблиц, 73 рисунка, которые наглядно иллюстрируют полученные результаты исследования.

Содержание диссертации в полной мере соответствует теме и раскрывает ее на должном теоретико-методологическом уровне, отвечающем уровню докторских диссертаций. Цель, заявленная в диссертации, – разработать систему оценки типа течения активной ретинопатии недоношенных на основе комплексного анализа состояния сосудистой системы глаза с применением флюоресцентно-ангиографических, томографических и доплерографических методов исследования – достигнута



автором в полном объеме. В соответствии с целью в диссертационной работе поставлены и успешно решены задачи как фундаментального, так и прикладного характера. Пункты научной новизны исследования полностью обоснованы.

**Обзор литературы** содержит 8 основных пунктов, логично разделенных на подпункты, и охватывает большой объем актуальных данных, имеющихся в отечественной и зарубежной литературе по проблеме РН, начиная с эпидемиологии, этиологии, патогенеза, факторов риска развития РН и заканчивая существующими методами оценки состояния сосудов глаза и результатами исследований с их применением у пациентов с РН.

Обобщив существующий на сегодняшний день массив информации, представленный в литературе, автор пришел к заключению, что имеющиеся публикации свидетельствуют о несомненной значимости сосудистых изменений в возникновении и течении РН. Однако разными авторами представлены отдельные исследования по тем или иным нарушениям, обнаруженным ими в различных участках сосудистой системы глаза, что не дает системного представления о сосудистых изменениях в глазу недоношенного ребенка, возникающих при активной РН. Учитывая сосудистый характер РН, целесообразно применить глубокий и системный подход к получению разносторонних данных о состоянии сосудов, особенно, на самых ранних стадиях. Это и определило целесообразность проведения рассматриваемого диссертационного исследования.

Во **второй главе** автор подробно описывает клинический материал, включивший 446 недоношенных детей (446 глаз) с неблагоприятным и благоприятным типами течения активной РН, с задней агрессивной РН, а также без РН (контроль). В этой же главе представлены все используемые в исследовании методы, как стандартные, так и специальные, приведен полный перечень применявшихся в работе методов математической статистики.

**Третья глава** посвящена изучению особенностей, структуры и частоты развития сосудистых изменений сетчатки при различных формах, стадиях и



типах течения активной РН, выявляемых методом флюоресцентной ангиографии глазного дна.

В исследование методом ФАГ глазного дна вошли 240 пациентов (240 глаз) с активной РН, рожденных на сроках гестации 24-34 недели с массой тела от 560 гр.

Автором были тщательно изучены особенности ретинальной и хориоидальной циркуляции у детей с активной РН, наглядно показаны патологические отклонения.

Основным, значимым и с научной, и с практической точек зрения, результатом, полученным автором, было нахождение характеристических, однозначно определяющих типы течения заболевания (благоприятный и неблагоприятный), флюоресцентно-ангиографических признаков.

Безусловно, особую ценность при этом представляют ключевые ФАГ-признаки неблагоприятного типа течения РН. Автор убедительно показал, что таковыми являются: зоны неперфузии в васкуляризированной сетчатке, свидетельствующие о тяжелом ишемическом процессе; множественные очажки локальной неоваскуляризации в васкуляризированной сетчатке; формирование шунтов, при этом зоной наиболее неблагоприятного расположения шунтов является аваскулярная часть сетчатки.

Результаты ФАГ глазного дна у пациентов с задней агрессивной РН подтвердили тяжесть данной формы заболевания, демонстрирующей прогрессирующую дезорганизацию сосудистой системы сетчатки с усугублением от ранних стадий к развитым.

В **четвертой главе** представлены результаты впервые в мировой практике проведенных Трифаненковой И.Г. флюоресцентно-ангиографических исследований радужной оболочки глаза у недоношенных детей с активной РН. Автор наглядно продемонстрировала, что изменения в сосудистой системе радужки развиваются параллельно с нарушениями ангиоархитектоники сетчатки.



В пятой главе автором проведена оценка структурно-морфологических изменений сетчатки и её микроциркуляторного русла у пациентов с активной РН по данным ОКТ, в том числе в ангиорежиме.

Особый научный и практический интерес представляют следующие факты, обнаруженные автором впервые.

Так, состояние сетчатки и ретинальных сосудов на 1-2 стадиях РН с благоприятным типом течения тесно коррелирует с общим соматическим состоянием недоношенных в неонатальном периоде. Тогда как у пациентов с неблагоприятным течением 3 стадии результаты ОКТ в ангиорежиме варьировали в зависимости от степени зрелости младенцев.

Кроме того, автор провел корреляционный анализ параметров ОКТ в ангиорежиме с типом течения активной РН и выявил высокую прямую корреляцию толщины сетчатки в фовеа, а также высокую и заметную обратную корреляцию площади и периметра фовеальной аваскулярной зоны соответственно. Помимо этого, заметную прямую корреляцию с типом течения заболевания имела плотность сосудов поверхностного сплетения в фовеа.

Автор также убедительно показала, что по сравнению с ФАГ глазного дна, метод ОКТ в ангиорежиме позволяет определять не только наличие ретинальных микрососудистых аномалий, но и их точное пространственное расположение в пределах слоев сетчатки, количественно оценивать фовеальную аваскулярную зону и степень повреждения или утраты нормальной сосудистой сети.

Крайне важным для клинической практики является сделанное автором заключение о том, что в ходе проведения ОКТ в ангиорежиме аномальные шунтирующие сосуды и неоваскуляризация, выступающие индикаторами неблагоприятного типа течения, четко дифференцируются, что позволяет отказаться от выполнения инвазивных флюоресцентно-ангиографических исследований.



**Шестая глава** содержит подробный анализ результатов доплерографических исследований в различных сосудах глаза.

В ходе оценки полученных данных Трифаненкова И.Г. справедливо указывает, что результаты, полученные ею при изучении гемодинамических показателей в глазной артерии, согласуются с другими исследованиями. Так, в 2015 г. Николаева Г.В., Сидоренко Е.И. опубликовали результаты своего исследования, в котором показали, что у недоношенных новорожденных группы риска развития РН, получающих дополнительную оксигенацию, выявляется спастический, высокорезистентный характер кровотока в глазной артерии в неонатальном периоде. В группе детей с развитием РН спазм глазной артерии был выражен в еще большей степени. Манифестация клиники РН сопровождалась снижением сопротивления стенок глазной артерии и ускорением линейной скорости кровотока после 32 недели гестационного возраста.

Помимо этого, автором получены новые данные. В частности, изучение особенностей гемодинамики ЦАС показало, что прогрессирование заболевания сопровождается достоверным увеличением скоростей кровотока с каждой последующей стадией РН. При неблагоприятном типе течения выявлен рост периферического сосудистого сопротивления и увеличение индекса резистентности в ЦАС. Автор проводит комплексную оценку и указывает, что, по данным ОКТ-А, это сопровождается снижением плотности капилляров в фовеа и резким обеднением капиллярного русла сетчатки по данным ФАГ.

Исследование гемодинамики ЗКЦА выявило ярко выраженное влияние типа течения РН на показатели скоростей кровотока: их увеличение при неблагоприятном типе и изменение пульсаторного индекса.

Следует обратить особое внимание, что Трифаненкова И.Г. впервые изучила вызываемый активной РН изменения в центральной и верхней глазничной венах. Автором было установлено, что кровоток в ЦВС



характеризовался высокой прямой зависимостью максимальной скорости и заметной прямой зависимостью минимальной скорости от стадии заболевания, а основные межгрупповые различия были связаны с достоверным повышением значения максимальной и минимальной скоростей в группе детей с неблагоприятным типом течения по сравнению с благоприятным.

Анализ показателей кровотока в ВГВ на вошедшем в исследование клиническом материале не выявил каких-либо зависимостей и тенденций при переходе от стадии к стадии или от благоприятного типа к неблагоприятному.

В завершении этапа доплерографических исследований автор пришла к важному для клинической практики заключению, что в наибольшей степени состояние регионарной гемодинамики глаза при активной РН определяется типом течения заболевания — благоприятным или неблагоприятным, который больше всего влияет на показатели кровотока в ЗКЦА и ЦВС.

В заключительной **седьмой главе** автор проводит многосторонний комплексный анализ результатов, полученных в ходе клинических исследований.

Трифаненковой И.Г. удалось обобщить и систематизировать огромный массив разнородных данных и объединить их в ангиологическую классификацию, которая позволяет перейти на новый качественный уровень понимания активной РН как сосудистой патологии и характеризовать её как ангиоретинопатию.

Также автором впервые были найдены чрезвычайно важные с практической точки зрения достоверные качественные и количественные показатели неблагоприятного типа течения заболевания. Их раннее выявление позволит на начальных стадиях определять прогрессирующий характер заболевания и, соответственно, вовремя проводить лечение.

Тщательный анализ результатов проведенных исследований позволил автору построить прогностическую модель, которая на основании двух



переменных: площади фовеальной аваскулярной зоны и диастолической скорости кровотока в глазной артерии – позволяет определить тип течения активной РН с высокой вероятностью, доказанной результатами статистического анализа.

Автор предлагает использовать полученную модель для проведения телемедицинских консультаций пациентов с активной РН, находящихся в региональных перинатальных центрах. Это чрезвычайно перспективно, учитывая активное развитие и внедрение телемедицины в практику здравоохранения на современном этапе.

В заключении автор убедительно доказывает эффективность разработанной им системы комплексной оценки сосудистых изменений при активной РН, ее применение позволило достичь 100% регресса 2-3 стадий заболевания после лазерной коагуляции сетчатки, проведенной в сроки  $35 \pm 0,2$  недель постконцептуального возраста.

В заключении автор проводит всесторонний анализ и обобщение полученных результатов исследования.

Выводы диссертации четко аргументированы, полностью соответствуют поставленным задачам и цели исследования.

Практические рекомендации позволяют в полной мере применять результаты исследования в клинической практике.

### **Соответствие работы требованиям, предъявляемым к диссертациям**

Диссертационная работа Трифаненковой И.Г. соответствует критерию внутреннего единства, изложена в строгой логической последовательности и на высоком методологическом уровне, подтверждается достаточным объемом клинического материала, обоснованностью и взаимосвязью научных выводов.

Автореферат содержит все основные разделы работы и соответствует содержанию диссертации.



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.

Материалы диссертации многократно представлены и обсуждены на отечественных и зарубежных научно-практических конференциях, конгрессах.

### **Вопросы и замечания**

Принципиальных замечаний и вопросов по содержанию и изложению работы нет.

### **Заключение**

Диссертация Трифаненковой И.Г. на соискание учёной степени доктора медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение крупной научной проблемы, направленной на повышение эффективности раннего выявления и мониторинга активной ретинопатии недоношенных путем разработки системы оценки типа течения активной ретинопатии недоношенных на основе комплексного анализа состояния сосудистой системы глаза с применением флюоресцентно-ангиографических, томографических и доплерографических методов исследования, что имеет существенное значение для современной детской офтальмологии и полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор



заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.07 – глазные болезни.

**Официальный оппонент:**

Заведующий кафедрой офтальмологии  
педиатрического факультета ФГАОУ ВО  
«РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России

член-корреспондент РАН,  
доктор медицинских наук, профессор



Е.И. Сидоренко

Подпись член-корреспондента РАН, д.м.н., проф. И.Е. Сидоренко заверяю

«RS» декабря 2020 г.



ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1  
Тел.: (495) 4341422  
e-mail: [rsmu@rsmu.ru](mailto:rsmu@rsmu.ru)  
<https://rsmu.ru>