

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Гришиной Елены Евгеньевны на диссертационную работу Володина Дениса Павловича «Оптимизированная технология лазерной термотерапии интраокулярной ретинобластомы», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.5. – офтальмология

### Актуальность избранной темы

Ретинобластома (РБ) является самой распространенной злокачественной внутриглазной опухолью у детей младшего возраста, частота встречаемости которой варьирует в пределах одного случая на 15 тысяч живых новорожденных. В отсутствие своевременного выявления и адекватного лечения РБ может приводить не только к утрате зрительных функций и глаза как органа, но и гибели ребенка, что определяет высокую медико-социальную значимость данной проблемы.

На сегодняшний день достигнуты существенные успехи в разработке и эффективном использовании локальных методов лечения, среди которых значимое место занимает метод транспупиллярной лазерной термотерапии, хорошо зарекомендовавший себя в органосохраняющем лечении внутриглазных новообразований у взрослых (таких как – увеальная меланома и хориоидальная гемангиома) в силу относительно меньшей инвазивности в сравнении с лучевыми методами и возможностью дозированного воздействия на опухоль при правильном подборе параметров лазерного излучения, что обеспечивает функционально-сберегающий эффект.

Вместе с тем, очевидна необходимость в оптимизации данного метода при лечении детей с РБ с учетом специфики данной патологии, а именно: возможного мультицентричного роста, беспигментного характера опухоли, локализацией в центральных функционально-значимых отделах глазного дна или на периферии глазного дна, что требует индивидуального подхода к определению оптимальных параметров лазерного излучения.

Не менее важной задачей является и определение достоверных факторов, влияющих на результативность лазерной термотерапии, для прогнозирования эффективности и определения места данного метода в схеме современного органосохраняющего лечения РБ.

Именно решению данной проблемы и посвящена диссертационная работа Володина Дениса Павловича, целью которой является повышение эффективности лечения интраокулярной РБ на основе разработки оптимизированной технологии лазерной термотерапии, что, вне всяких сомнений, является актуальным и значимым вопросом офтальмологии и онкологии.

### **Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Цель диссертационной работы была успешно достигнута благодаря тщательно продуманному дизайну исследования и методологически верно-сформулированным задачам, которые обеспечили поэтапное достижение поставленной цели. Работа выполнена на достаточном количестве клинического материала (305 больных ретинобластомой) с применением современных клиничко-инструментальных методов исследования. Грамотно выполнена статистическая обработка материала и результатов исследования, в которой автор корректно и подробно интерпретирует полученные результаты, что подтверждает достоверность, обоснованность и аргументированность выносимых на защиту положений, выводов и практических рекомендаций и имеет несомненное научное и практическое значение. Выводы и практические рекомендации основаны на объективном анализе полученных результатов и соответствую цели и задачам.

Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы. По теме диссертации опубликованы 18 научных работ в отечественных и зарубежных рецензируемых журналах, в том числе 5 публикаций в зарубежной

печати, 13 статей в рецензируемых журналах ВАК, в том числе 7 статей в журналах, рекомендованных ВАК по специальности офтальмология. Получены 3 патента РФ на изобретение и оформленная одна заявка на патент на изобретение.

Материалы диссертации полно и неоднократно представлялись на российских и зарубежных конференциях офтальмологического и онкологического профиля.

### **Новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Научная новизна исследования не вызывает сомнений.

Впервые разработана оптимизированная органосохраняющая технология лазерной термотерапии ретинобластомы с учетом индивидуального подбора энергетических параметров и режимов лазерной термотерапии, а также оптимальных сроков повторного применения данного метода.

Впервые в лечении ретинобластомы предложен дифференцированный подход к подбору начальной плотности мощности лазерного излучения при лазерной термотерапии ретинобластомы на основе объективной оценки степени пигментации глазного дна при помощи компьютерного колориметрического анализа, что обеспечивает дозированное лазерное воздействие.

В данном исследовании впервые продемонстрирована высокая эффективность и безопасность применения лазерной термотерапии в лечении ретинобластомы периферической локализации. Кроме того, впервые описаны методика, оптимальные энергетические параметры и разработано инструментальное обеспечение для проведения транссклеральной термотерапии ретинобластомы.

Впервые определены достоверные факторы эффективности лазерной термотерапии ретинобластомы, среди которых статистически наиболее значимыми являются высота и протяженность опухолевого очага, его

локализация, степень пигментации глазного дна и количество сеансов термотерапии.

Впервые разработан лечебно-диагностический алгоритм с дифференцированным подходом к выбору оптимального метода локального лечения ретинобластомы в зависимости от количества факторов эффективности термотерапии и локализации опухолевых очагов.

Впервые проведен сравнительный анализ результатов лазерной термотерапии и криодеструкции в лечении малых опухолевых очагов периферической локализации. На основании данного анализа сделан вывод о более высокой эффективности лазерной термотерапии в сравнении с криодеструкцией ретинобластомы при достоверно меньшем количестве осложнений.

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

Научная и практическая значимость работы заключается в том, что автором разработана целостная оптимизированная органосохраняющая технология лазерной термотерапии ретинобластомы, которая включает способ выбора начальной плотности мощности лазерного излучения в зависимости от степени пигментации глазного дна, что позволяет проводить индивидуальный подбор энергетических параметров, тем самым способствуя повышению эффективности проводимого лечения.

Уникальным является и предложенный автором способ поэтапного консолидирующего лазерного лечения резистентных очагов ретинобластомы, который позволил добиться регрессии химио- и радиорезистентных опухолей, расположенных в центральных отделах глазного дна.

Автором разработаны варианты применения лазерной термотерапии для лечения пациентов с ретинобластомой периферической локализации, показавшие достоверно высокую эффективность и позволившие увеличить количество пролеченных очагов данной локализации в общей структуре очагов.

Статистически обоснованы преимущества лазерной термотерапии в сравнении с криодеструкцией при лечении ретинобластомы периферической локализации, заключающиеся в развитии меньшего числа интраокулярных осложнений при более высоком показателе эффективности.

Определены ведущие факторы результативности лазерной термотерапии ретинобластомы, что позволяет прогнозировать эффективность проводимого лечения.

Разработанный лечебно-диагностический алгоритм позволяет выбрать наиболее оптимальный метод локального лечения ретинобластомы с учетом комплексной оценки различных факторов.

Практическая значимость диссертации также определена внедрением основных положений диссертации в клиническую, педагогическую деятельность Главной организации, института непрерывного профессионального образования, филиалов ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России. Материалы диссертации могут быть рекомендованы для дальнейшего внедрения в практику работы офтальмологических учреждений, а также использованы в педагогическом процессе при подготовке и совершенствовании офтальмологов, занимающихся проблемами лечения ретинобластомы.

### **Оформление диссертации и оценка ее содержания**

Диссертационная работа построена в традиционном стиле, изложена на 152 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной характеристике материала и методов исследования, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и использованной литературы. Работа хорошо иллюстрирована, содержит 41 рисунок и 13 таблиц. Список литературы состоит из 171 источника, из них – 39 отечественных и 132 зарубежных.

Во **введении** автор обосновывает актуальность выбранной темы, формулирует цель, задачи, научную новизну и практическую значимость работы. Здесь же диссертант сообщает об апробации основных положений диссертации, ее структуре и объеме. В целом, введение содержит краткую и емкую информацию, отражающую современное состояние изучаемой проблемы, нерешенные вопросы и обосновывает необходимость их решения.

**Обзор литературы** написан в аналитическом стиле. Представлены результаты системного анализа современных публикаций по изучаемой проблематике, как в Российской Федерации, так и в мировой практике. Выборка литературных источников достаточно полная и позволяет сформировать четкое представление о роли каждого метода в органосохраняющем лечении РБ. Обзор литературы написан грамотно, свидетельствует об осведомленности автора в изучаемом вопросе, а глубокая проработка литературных данных обосновывают актуальность и научную новизну работы.

**Вторая глава** диссертации посвящена общей характеристике пациентов, вошедших в исследование. В данной главе также описаны критерии включения и исключения, дизайн и клинико-инструментальные методы исследования, используемые в работе. Подбор методов исследования адекватен поставленным задачам. Необходимо отметить использование большого количества статистических методов, в особенности ROC-анализа, метода Каплана-Мейера и метода пропорциональных рисков Кокса, которые легли в основу многофакторного анализа и разработки лечебно-диагностического алгоритма в заключительной главе.

В **третьей главе** автор проводит ретроспективный анализ результатов общепринятой стандартной технологии транспупиллярной лазерной термотерапии РБ, который продемонстрировал, что она сопряжена с низкими показателями локального контроля над опухолью (73%) с неэффективностью и необходимостью в дополнительном локальном лечении в 27% случаев, и в конечном счете позволяет сохранить лишь 85% глаз. Осложнения стандартной

технологии отмечались в 15% случаев. С использованием методов статистической обработки диссертант доказал, что снижение уровня локального контроля, а также развитие осложнений в контрольной группе были достоверно связаны со слабой степенью пигментации глазного дна. Также отмечалась тенденция к снижению эффективности лазерного лечения при экваториальном расположении опухоли, что полностью соответствовало и подтверждало актуальность диссертационной работы и необходимость в оптимизации стандартной технологии лазерной термотерапии РБ.

**В четвертой главе** автор детальным образом описывает все аспекты оптимизации технологии, включая предложенные нюансы техники выполнения лазерного вмешательства, определения режимов и индивидуального подбора энергетических параметров с учетом локализации опухоли, а также объективной колориметрической оценки степени пигментации глазного дна. С учетом проведенной оптимизации лазерного этапа технологии диссертант разрабатывает различные варианты применения лазерной термотерапии РБ. Отдельного внимания заслуживают предложенные варианты лечения опухолей периферической локализации и способ поэтапной пигмент-индуцирующей термотерапии больших резистентных очагов «кавитарной» РБ.

**Пятая глава** посвящена оценке результатов оптимизированной технологии лазерной термотерапии. В данной главе автор оценивает клинико-функциональные результаты оптимизированной технологии; проводит сравнительный анализ результатов оптимизированной технологии лазерной термотерапии со стандартной, а также с криодеструкцией в лечении очагов периферической локализации, демонстрируя достоверно более высокую эффективность оптимизированной технологии с меньшим количеством осложнений как в сравнении со стандартной методикой, так и в сравнении с криодеструкцией. Краеугольным камнем диссертационного исследования стало определение достоверных факторов эффективности оптимизированной технологии с последующей разработкой лечебно-диагностического алгоритма. Проведенный автором многофакторный статистический анализ на большом и

репрезентативном клиническом материале (1487 опухолевых очагов) показал, что такие факторы, как размеры опухоли, ее локализация, степень пигментации глазного дна и количество сеансов термотерапии на один очаг с высокой степенью достоверности влияют на эффективность оптимизированной технологии лазерной термотерапии, при этом, она демонстрирует наибольшую эффективность в лечении очагов, имеющих 3 и более фактора эффективности, что и легло в основу разработанного лечебно-диагностического алгоритма выбора метода локального лечения РБ. Подобный подход, основанный на объективной всесторонней оценке различных факторов с применением адекватных статистических методов, несомненно, украшает данную работу и придает полученным результатам особую значимость.

**В заключении** отражены наиболее важные моменты диссертационной работы. Автор приводит анализ полученных результатов собственного исследования, сопоставляет их с данными литературы и аргументированно интерпретирует сравнение результатов. Работа написана хорошим научным языком, охватывает все аспекты изучаемой проблемы и свидетельствует об овладении автором методологией научного исследования и профессиональном знании анализируемой тематики.

**Выводы** диссертации логически вытекают из содержания диссертации, соответствуют цели и задачам, конкретны и обоснованы.

**Практические рекомендации** четко изложены, согласуются с выводами и материалами диссертационного исследования. Они могут быть использованы в клинической практике при диагностике локальном лечении РБ.

Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям диссертации.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

**Вопрос:** при проведении пигмент индуцирующей-ТТТ какой был временной промежуток при поэтапном лазерном воздействии на «кавитарную» РБ



## Заключение

Диссертационная работа Володина Дениса Павловича на тему «Оптимизированная технология лазерной термотерапии интраокулярной ретинобластомы» является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, содержащей качественно новое решение актуальной задачи офтальмологии, а именно повышение эффективности локального лечения ретинобластомы на основе разработанной оптимизированной технологии лазерной термотерапии.

По актуальности темы, научной новизне, объему проведенных исследований и значимости полученных результатов диссертационная работа Володина Дениса Павловича полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. (в актуальной редакции с изменениями от 18.03.2023 г.), а ее автор, Володин Денис Павлович заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.5 – офтальмология.

### Официальный оппонент

Главный научный сотрудник онкологического  
отделения хирургических методов лечения,  
врач офтальмологического отделения,  
профессор кафедры офтальмологии и оптометрии  
ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»  
доктор медицинских наук, профессор  
«20» ноября 2023г.

 Гришина Е. Е.

Подпись д.м.н., профессора Гришиной Е. Е. заверяю  
Ученый секретарь ГБУЗ МО «МОНИКИ  
им. М.Ф. Владимирского»  
доктор медицинских наук, профессор

 Берестень Н. Ф.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области  
«Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.  
Владимирского».

129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2.

Тел.: 8-495-681-55-85, e-mail: [moniki@monikiweb.ru](mailto:moniki@monikiweb.ru), [www.monikiweb.ru](http://www.monikiweb.ru)