

О Т З Ы В

официального оппонента доктора медицинских наук Файзрахманова Рината Рустамовича на диссертационную работу Кузнецова Андрея Александровича на тему: «Клинико-иммунологические показатели эффективности комбинированной терапии неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации и катаракты», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология; 14.01.07 - глазные болезни

Актуальность избранной темы

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является важной медицинской и социальноэкономической проблемой во всем мире. Увеличение продолжительности жизни, возрастающее негативное влияние факторов риска способствуют увеличению темпов распространения данной патологии. Наряду с ВМД, возрастная катаракта также является одной из основных причин нарушений зрения в мире. Открытие ключевого патогенетического фактора неоваскулярной ВМД, а именно сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), привело к применению патогенетически ориентированной терапии неоваскулярной стадии ВМД. Серия рандомизированных исследований показала, что интравитреальное ингибирование VEGF-A способно эффективно блокировать патогенетический процесс при ВМД, восстанавливать морфологию сетчатки и улучшать или сохранять ее нейросенсорные функции у большинства пациентов с неоваскулярной ВМД. Тем не менее, на сегодняшний день отсутствует единое представление о течении и лечении сочетанной патологии – катаракты и неоваскулярной ВМД. В связи с этим, изучение эффективности одномоментной факоемульсификации катаракты с имплантацией интраокулярной линзы и интравитреального введения анти-VEGF препарата с целью лечения ВМД является актуальной проблемой.

Недостаточно изученными представляются и вопросы иммунного реагирования при формировании данной патологии. Малоизученными

остаются последствия развертывания реакций иммунного реагирования на патогенные и собственные антигены глаза при нарушении целостности гематофтальмического барьера. В данном диссертационном исследовании проведена оценка цитокинового профиля жидких сред глаза и клинико-иммунологической эффективности комбинированного хирургического лечения неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации и катаракты с одномоментным интраоперационным интравитреальным введением ингибиторов ангиогенеза.

В этой связи, диссертационное исследование Кузнецова А.А., базирующееся на идентификации ключевого патогенетического фактора неоваскулярной ВМД - VEGF и результатах многоцентровых рандомизированных клинических исследований, отражающих эффективное блокирование патологического процесса, является достаточно актуальным, а его результаты могут существенно дополнить имеющиеся представления об иммунопатогенезе данной сочетанной патологии, обозначить ведущие патогенетические звенья и обосновать целесообразность применения комбинированного лечения.

2. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации Кузнецова А.А. базируются на общей цели исследования, связанной с изучением как цитокинового профиля внутренних сред глаза, так и с оценкой клинической эффективности комбинированного хирургического лечения с одномоментным введением ингибиторов ангиогенеза, для реализации которой автором сформулировано 5 конкретных задач, четко отражающих суть обозначенной проблемы. Объем и дизайн диссертационного исследования полностью соответствуют требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук.

Диссертационная работа Кузнецова А.А. выполнена на высоком

методическом уровне с использованием высокоинформативных технологий. В работе использован широкий спектр методов исследования, включающих современные и рутинные офтальмологические, перспективные инструментальные (оптическая когерентная томография), иммунологические, статистические. Полученные в ходе исследования результаты обладают научной новизной и достоверностью, являются убедительными, а сформулированные по результатам исследований выводы – достаточно аргументированными.

3. Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность полученных результатов подтверждается их адекватной математической обработкой с использованием пакета прикладных программ Statistica v.10.0 for Windows и IBM SPSS Statistics 19 и характеристикой выборок в формате « $M \pm m$ ». Для проверки статистических гипотез в группах были использованы непараметрические критерии Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса, Вилкоксона). Для выявления корреляционных взаимосвязей между исследуемыми параметрами проведен расчет коэффициента корреляции Спирмена (R).

Безусловной новизной исследования являются данные о том, что проведение ФЭК с имплантацией ИОЛ у пациентов с сочетанной патологией – неоваскулярной ВМД и возрастной катарактой приводит только к повышению остроты зрения и не ухудшает течение ВМД в послеоперационном периоде, а комбинированная терапия с интраоперационным интравитреальным введением ранибизумаба и афлиберцепта приводит к положительным однотипным значимым изменениям морфометрических показателей в виде уменьшения толщины сетчатки в фовеальной области, высоты и протяженности отслойки нейроэпителия, пигментного эпителия и хориоидальной неоваскуляризации. Новыми являются данные об изменении

концентрации про- и противовоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста в слезной жидкости и влаге и передней камеры глаза у лиц с неоваскулярной формой ВМД в сочетании с возрастной катарактой. Показано, что формирование сочетанной патологии – неоваскулярной ВМД и катаракты сопровождается повышением провоспалительного потенциала лимфоидной ткани глаза, усилением процессов неоангиогенеза, на фоне изменения иммуносупрессивной интраокулярной среды глаза. Установлено, что проведение комбинированного хирургического лечения неоваскулярной ВМД и катаракты с введением ранибизумаба и афлиберцепта в динамике сопровождается однонаправленными и однотипными изменениями иммунного статуса: снижением концентраций фактора некроза опухоли – α (TNF- α), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), ростом уровня антиангиогенного интерфероном-гамма индуцируемого (индуцибельного) белка-10 (IP-10) и противовоспалительного цитокина- интерлейкина-13 (IL-13); выраженной положительной динамикой морфометрических показателей, регистрируемой с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) сетчатки, что отражает снижение провоспалительного потенциала EALT и доказывает клинико-иммунологическую эффективность применения ингибиторов ангиогенеза в комбинированной терапии нВМД и катаракты.

4. Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Полученные в ходе проведенного исследования данные о патогенетической роли локальных иммунных факторов, обусловленные активацией глазоассоциированной лимфоидной ткани, в виде усиления провоспалительного потенциала, процессов неоангиогенеза с параллельным включением ряда саногенетических реакций на фоне изменения иммуносупрессивной интраокулярной среды существенно расширяют представления о механизме развития катаракты и неоваскулярной ВМД. Практическая значимость полученных результатов обоснована применением комбинированного метода терапии, заключающегося в одномоментном

интраоперационном интравитреальном введении ранибизумаба или афлиберцепта, что позволяет рекомендовать данный метод терапии к внедрению в практическое здравоохранение.

5. Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования служат серьезным основанием для внедрения в практику офтальмологических отделений комбинированного метода терапии сочетанной патологии катаракты и неоваскулярной ВМД, заключающегося в одномоментном интраоперационном интравитреальном введении ингибиторов ангиогенеза.

6. Оценка содержания диссертации, ее завершенности.

Диссертация изложена на 130 страницах машинописного текста и имеет традиционную структуру (состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы», главы собственных исследований, заключения, выводов, списка сокращений, списка литературы). Использованные для цитирования и обсуждения полученных результатов литературные источники достаточно современны, отмечено преобладание научных работ, опубликованных в последнем десятилетии. Работа наполнена достаточным количеством иллюстративного материала.

Введение сформулировано в традиционном стиле и ясно отражает необходимость планирования и выполнения данной работы, ее целенаправленность, основные задачи исследования, а также новизну и научно-практическую значимость полученных результатов.

В главе «*Обзор литературы*» систематизированы современные представления об этиологии, патогенезе и результатах многоцентровых рандомизированных исследованиях эффективности применения ингибиторов ангиогенеза в терапии неоваскулярной формы ВМД. Обзор написан хорошим литературно-научным языком с соблюдением этических норм цитирования и носит в целом аналитический характер, благодаря умению соискателя анализировать литературные данные, обобщать их и

выражать собственное отношение к тем или иным вопросам. Цель написания данного раздела диссертации можно считать достигнутой, поскольку анализируя литературные данные об иммунопатогенезе изучаемой патологии, современных представлениях о терапевтических подходах, автором обосновывается целесообразность применения комбинированного хирургического лечения неоваскулярной ВМД и катаракты с одномоментным интраоперационным интравитреальным введением ингибиторов ангиогенеза.

В главе *«Материалы и методы»* представлен дизайн исследования, включающий комплексное офтальмологическое, с использованием рутинных методик и применения оптической когерентной томографии и иммунологическое, включающее детекцию 28 цитокинов разной направленности действия на приборе Luminex Magpix 100 (США) с помощью набора реактивов для мультиплексного анализа Bio-Rad (США).

Используемые методы отличает их современность, высокий технический и технологический уровень и адекватность поставленным задачам.

Результаты собственных исследований и их обсуждение изложены в 3 и 4 главах диссертации, разделенных на ряд разделов.

Результаты собственных исследований течения неоваскулярной макулярной дегенерации и катаракты в динамике факоэмульсификации катаракты с имплантацией интраокулярной линзы и интравитреальным введением ингибиторов ангиогенеза описаны в 3 главе. В подглаве 3.1 дана развернутая характеристика офтальмологического статуса пациентов, подробно изложены результаты офтальмологического статуса и морфометрии по результатам оптической когерентной томографии. В подглаве 3.2. продемонстрирована оценка влияния одномоментной факоэмульсификации катаракты с имплантацией интраокулярной линзы и одномоментным интравитреальным введением ингибиторов ангиогенеза на морфометрические показатели макулярной области. Далее следует глава 4,

которая посвящена оценке показателей секреторного иммунитета глаза в динамике комбинированного хирургического лечения нВМД и катаракты с применением ранибизумаба и афлиберцепта. В подглаве 4.1. представлена детальная характеристика иммунологических показателей секреторного иммунитета слезной жидкости и влаги передней камеры глаза. Методом мультиплексного анализа изучены концентрации 28 провоспалительных и регуляторных цитокинов (TNF- α , IL-10, IL-12p70, IL-13, IL-15, IL-17A, IL-1 β , IL-1RA, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IFN- γ), IP-10, MIP-1 α и MIP-1 β ; факторов роста: bFGF, хемокина эотаксина, G-CSF, GM-CSF, PDGF, TGF- β , VEGF; RANTES, MCP-1. Представленные данные в целом отражают наличие иммунологического дисбаланса, заключающегося в увеличении концентрации провоспалительных факторов, хемокинов, макрофагального воспалительного белка, что свидетельствует о разворачивании реакций иммунного реагирования, отвечающих концепции «паравоспаления». Подглава 4.2. демонстрирует показатели цитокинового спектра в динамике после факоэмульсификации катаракты с имплантацией интраокулярной линзы и интравитреальным введением ингибиторов ангиогенеза.

Удачное изложение и обобщение результатов собственных исследований в двух интегральных схемах в главе «*Заключение*» позволяет оценить новизну полученных результатов и их высокую научно-практическую значимость. Выводы диссертационного исследования обоснованы, четко сформулированы и непосредственно вытекают из поставленных задач и полученных собственных данных автора и представляют собой обобщение новых данных, составляющих итоговые результаты научного исследования Кузнецова А.А.

Автореферат диссертации соответствует основным положениям диссертации, которые также отражены в опубликованных 7 научных работах, из которых 6 опубликованы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Принципиальных замечаний по работе нет, однако при детальном ознакомлении с научным трудом Кузнецова А.А. у оппонента возникли некоторые вопросы и замечания, носящие в целом дискуссионный характер, но требующие разъяснения.

Замечания:

Вопросы:

1. Ваше исследование включало изучение иммунологической и клинической эффективности комбинированного лечения через 1 месяц после хирургии. Какова была дальнейшая тактика ведения этих пациентов?
2. На основании данных иммунологического исследования слезы Вами показано усиление провоспалительной активности локальной иммунной системы - какие лечебные противовоспалительные препараты вы назначали в послеоперационном периоде?


В целом же, возникшие у оппонента вопросы имеют дискуссионный характер и не влияют общую позитивную оценку диссертационной работы.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Кузнецова Андрея Александровича «Клинико-иммунологические показатели эффективности комбинированной терапии неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации и катаракты», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология и 14.01.07 – Глазные болезни является законченным научно-квалификационным трудом, в котором на основании выполненных автором исследований разработаны положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение важной научной задачи, связанной с оценкой цитокинового профиля жидких сред глаза и клинико-иммунологической эффективности комбинированной терапии неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации и катаракты.


По своей актуальности, степени обоснованности научных положений и выводов, их достоверности, объему выполненных исследований, теоретической и практической значимости, методическому уровню диссертационная работа Кузнецова А.А. соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Правительством Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология и 14.01.07 – Глазные болезни, а ее автор достоин присуждения искомой ученой степени.

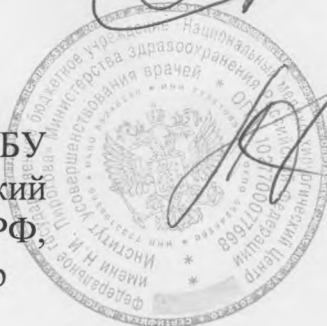
Профессор кафедры глазных болезней
ИУВ ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И.Пирогова»
МЗ РФ, доктор медицинских наук


Файзрахманов Р. Р.

«ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь ИУВ ФГБУ
«Национальный медико-хирургический
Центр им. Н.И.Пирогова» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, профессор


Матвеев С.А.



«15» сентября 2021 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ
Адрес: 105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70
Телефон: 8 (499) 464-03-03
Адрес электронной почты: info@pirogov-centr.ru