

## О Т З Ы В

д.м.н., профессора Н.М. Калининой на автореферат диссертации

Кузнецова Андрея Александровича «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 (медицинские науки); 14.01.07 – глазные болезни

### **Актуальность избранной темы.**

Данные многоцентровых эпидемиологических исследований последних лет свидетельствуют о том, что ведущими причинами слепоты в мире являются катаракта, глаукома и неоваскулярная возрастная макулярная дегенерация (нВМД). Наблюдаемый в настоящее время ежегодный экспоненциальный рост количества лет, проживаемых с потерей трудоспособности вследствие снижения зрения в связи с нВМД, подтверждает высокую социально-экономическую значимость заболевания. Однако, существуют определенные проблемы в диагностике и лечении сочетанной патологии катаракты и нВМД. Недостаточно освещенной в литературе также остается проблема изучения иммунопатогенеза данной патологии. Представляется актуальным патогенетическое обоснование применения новых комбинированных хирургических методов терапии, с включением иммуностропных препаратов, модулирующих локальные иммунные реакции глаза. Рассмотрение данной патологии с позиций иммунного реагирования, формирования «паравоспалительных» изменений может пролить свет на природу данной сочетанной патологии.

Далеко не последнюю роль в поиске новых технологий лечения играют применяемые в современной офтальмологической практике ингибиторы ангиогенеза, такие как ранибизумаб, афлиберцепт, конберцепт и другие. Особого внимания заслуживает именно комбинированный метод лечения данной сочетанной патологии катаракты и нВМД, включающий факэмульсификацию катаракты с имплантацией интраокулярной линзы и интраоперационным интравитреальным введением ингибиторов неоангиогенеза.

Все вышеизложенное послужило предпосылкой для исследования эффективности применения данного комбинированного метода терапии у пациентов с изучаемой сочетанной патологией.

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

Диссертация А.А. Кузнецова является законченным исследованием. Соискателем проведен глубокий и детальный анализ данных литературы по патогенезу возрастной катаракты и нВМД, современным методам терапии, степени разработанности проблемы и роли иммунных факторов в генезе заболевания. Глубина и детальность анализа определяется большим количеством изученных источников литературы

Степень обоснованности полученных результатов определяется подробным планом обследования, выбором современных методик исследований и способами статистической обработки полученных результатов. В исследование были включены 52 пациента (52 глаза) с сочетанной патологией катарактой и нВМД и 14 лиц (28 глаз) без указанной патологии органа зрения. Оценку клинических, инструментальных и иммунологических

изменений проводили до начала терапии, на 1, 3 и 31 день исследования, с применением пакета прикладных статистических программ. Все это подтверждает достоверность полученных результатов и обоснованность выводов. Таким образом, научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы и опираются на полученные результаты.

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

Достоверность результатов работы определяется использованием обоснованных, адекватных и оптимальных методических подходов в проведении клиническо – инструментальных, иммунологических исследований. Достаточный объем выборки, использование современных программных пакетов статистического анализа подтверждают достоверность полученных и обработанных автором лично результатов.

Диссертация характеризуется несомненной новизной полученных результатов. В работе исследована динамика клинических, морфометрических, иммунологических изменений в условиях применения комбинированного метода терапии именно сочетанной патологии катаракты и нВМД с применением технологии ФЭК с ИОЛ и одномоментным интраоперационным интравитреальным введением ингибиторов неоангиогенеза. С помощью оптической когерентной томографии проведена динамическая оценка морфометрических параметров макулярной области, выполнен комплекс иммунологических исследований концентраций БАВ в слезной жидкости и влаге передней камеры глаза в указанные сроки динамического наблюдения. В диссертации использована качественно новая технология определения микроконцентраций биологически активных веществ в нативном материале. Впервые изучен цитокиновый профиль слезной жидкости и влаги передней камеры глаза у лиц с неоваскулярной ВМД в сочетании с возрастной катарактой. Показано, что формирование данного патологического процесса сопровождается повышением провоспалительного потенциала EALT, усилением процессов неоангиогенеза. Впервые выявлено, что концентрация провоспалительных цитокинов и хемокинов в жидкости передней камеры глаза на несколько порядков ниже аналогичных показателей в слезной жидкости здоровых и больных глаз. Однако, имеет место достоверно высокая в сравнении с показателями в слезной жидкости здоровых глаз концентрация факторов роста VEGF, bFGF и GM-CSF и снижение концентрации трансформирующего фактора роста  $-\beta$  (TGF- $\beta$ ). В работе показано, что проведение комбинированного хирургического лечения нВМД и катаракты с введением ингибиторов неоангиогенеза (ранибизумаба и афлиберцепта) в динамике на 31 день сопровождается изменениями иммунного статуса и выраженной положительной динамикой морфометрических показателей, что доказывает клиническо-иммунологическую эффективность применения ингибиторов ангиогенеза.

**Значимость для науки и практики полученных автором результатов.** В работе доказана эффективность применения комбинированного хирургического вмешательства в виде факоэмульсификации катаракты с имплантацией интраокулярной линзы и одновременным интраоперационным интравитреальным введением ингибиторов ангиогенеза (ранибизумаба или афлиберцепта), что позволяет рекомендовать к внедрению в практическое здравоохранение данный метод терапии.

Полученные результаты уточняют патогенез возрастной неоваскулярной макулодегенерации, роль иммуновоспалительных факторов в генезе данной патологии, что является предпосылкой для проведения дальнейших научных исследований в области иммуноофтальмологии.

Полученные автором данные позволяют их использовать в фундаментальных научных исследованиях, а также в клинической практике для разработки и обоснования новых методов терапии сочетанной патологии макулярной зоны.

Результаты исследования внедрены в клиническую практику офтальмологического отделения ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», в учебный процесс кафедры глазных болезней ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, научно-практическую деятельность ООО «Академический инновационный научный центр» (г. Екатеринбург).

### **Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.**

Результаты работы позволяют рекомендовать применение ингибиторов неоангиогенеза в качестве как самостоятельного метода терапии нВМД, так и при сочетанной патологии органа зрения в составе комбинированной терапии, заключающейся в одномоментном применении ФЭК с ИОЛ и интраоперационным интравитреальным введением ингибиторов ангиогенеза ранибизумаба или афлиберцепта в стандартных дозировках, указанных в клинических протоколах.

### **Оценка содержания автореферата, его завершенность**

Автореферат написан по традиционному плану со строгим и логическим изложением данных собственных исследований, стандартным наглядным построением графиков и рисунков, что облегчает восприятие излагаемого материала.

В автореферате автор приводит обоснование актуальности исследования и выбора темы, формулирует цель исследования, задачи для ее реализации и положения, выносимые на защиту, представляет научную новизну полученных данных и их практическую значимость. В материалах и методах детально описаны используемые клинко-инструментальные, иммунологические, статистические методы. Автор использовал достаточный набор современных методов, обеспечивших надежность полученных результатов. Результаты исследований адекватно обработаны статистически.

Результаты собственных исследований автора представлены в полном объеме дающем представление о патогенезе возрастной неоваскулярной макулярной дегенерации, роли дисбаланса цитокинов и факторов роста в генезе данной патологии. Диссертант постулирует, что формирование данного патологического процесса сопровождается повышением провоспалительного потенциала глазоассоциированной мукоидной ткани, усилением процессов неоангиогенеза, с параллельным включением ряда саногенетических механизмов на фоне изменения иммуносупрессивной интраокулярной среды глаза. Проведение комбинированного хирургического лечения нВМД и катаракты с введением ингибиторов неоангиогенеза в динамике на 31 день сопровождается положительными изменениями иммунного статуса и динамикой морфометрических показателей, что в целом доказывает клинко-иммунологическую эффективность применения ингибиторов ангиогенеза.

Выводы работы полностью соответствуют поставленной цели и задачам, соответствуют ее содержанию, базируются на результатах статистического анализа фактических данных и логично вытекают из них. Основные положения диссертации отражены в 7 научных работах, в том числе 6 публикаций в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций.

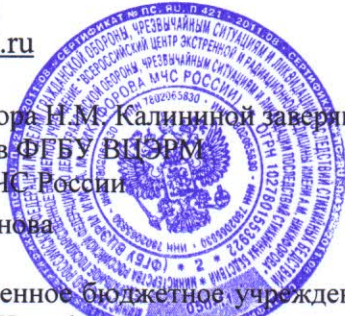
**Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней.**

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, является законченной научно-квалификационной работой. Данная работа имеет не только теоретическое, но и практическое значение, так как расширяет возможности терапии сочетанной патологии: неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации и катаракты, что имеет существенное значение для медицины и, в частности, для специальностей 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология и 14.01.07 – глазные болезни.

Диссертационная работа соответствует критериям, которым должны отвечать диссертации на соискание ученых степеней, установленным «Положением о порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями от 21.04.2016 №335), а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология и 14.01.07 – глазные болезни.

Главный научный сотрудник  
ФГБУ "Всероссийский Центр экстренной  
и радиационной медицины имени А.М. Никифорова"  
МЧС России доктор медицинских наук  
(шифр специальности: 14.00.36 - Аллергология и  
иммунология; 14.00.10 - Инфекционные болезни)  
профессор  
Наталья Михайловна Калинина  
Тел. +7(911)-992-65-61  
E-mail: [doctkalin@mail.ru](mailto:doctkalin@mail.ru)

Подпись д.м.н., профессора Н.М. Калининой заверяю:  
Начальник отдела кадров ФГБУ ВЦЭРМ  
им. А.М.Никифорова МЧС России  
Елена Николаевна Смирнова



«14» Н.М.Калинина 2021г.

Смирнова  
14.03.2021

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России (ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России); 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева 4/2; Тел: +7 (812) 541-85-65; E-mail: [medicine@nrcerm.ru](mailto:medicine@nrcerm.ru); Официальный сайт: <https://nrcerm.ru>