

ОТЗЫВ

официального оппонента д.м.н., профессора Козлова Ивана Генриховича 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

1. Актуальность избранной темы. По оценкам Всемирной организации здравоохранения ведущими причинами слепоты в мире являются катаракта, глаукома и неоваскулярная возрастная макулярная дегенерация (нВМД). Достижения в диагностике и лечении нВМД, основанные на представлениях об иммунопатогенезе данной патологии, привели к значительному сдвигу парадигмы в отношении современных методов терапии, сочетающих в себе комбинированное хирургическое вмешательство и введение ингибиторов ангиогенеза. В то же время известно, что глаз представляет собой орган иммунной привилегии, в физиологических условиях сохраняющий аутоотолерантность за счет наличия ряда механизмов обеспечивающих локальную иммуносупрессию, в том числе феномен иммунного отклонения при попадании растворимых антигенов в переднюю камеру глаза, низкую экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости МНС I и II типа, секрецию цитокинов клетками глазоассоциированной лимфоидной ткани. Тем не менее, этиологические и патогенетические аспекты катаракты и нВМД на сегодняшний день изучены недостаточно. Малоизученными остаются последствия разворачивания реакций иммунного реагирования на патогенные и собственные антигены глаза при нарушении целостности гематоофтальмического барьера.

В данном диссертационном исследовании проведена оценка цитокинового профиля жидких сред глаза и клинико-иммунологической эффективности комбинированного хирургического лечения нВМД и катаракты с одномоментным интраоперационным интравитреальным введением ингибиторов ангиогенеза.

В этой связи, диссертационное исследование Кузнецова А.А. базирующееся на идентификации ключевого патогенетического фактора

нВМД, а именно сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и результатах многоцентровых рандомизированных клинических исследований, отражающих эффективное блокирование патологического процесса, является весьма своевременным и актуальным, поскольку его результаты могут существенно дополнить имеющиеся представления об иммунопатогенезе данной сочетанной патологии, обозначить ведущие патогенетические звенья и патогенетически 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 цитокинового профиля внутренних сред глаза и оценке клинко-иммунологической эффективности комбинированного хирургического лечения с одномоментным введением ингибиторов ангиогенеза, для реализации которой автором сформулировано 5 конкретных задач, четко отражающих суть обозначенной проблемы.

Диссертационная работа Кузнецова А.А. выполнена на высоком методическом уровне с использованием высокоинформативных технологий. В работе использован широкий спектр методов исследования, включающих офтальмологические, инструментальные, иммунологические, статистические. Поставленную в диссертационной работе цель следует считать достигнутой, полученные результаты, обладающие научной новизной и достоверностью – весьма 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±m». Для проверки статистических гипотез в группах были использованы непараметрические критерии (Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса, Вилкоксона), а с целью выявления корреляционных взаимосвязей между исследуемыми параметрами проведен расчет коэффициента корреляции Спирмена (R).

Бесспорной новизной исследования являются данные о содержании про- и противовоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста в слезной жидкости и влаге передней камеры глаза у лиц с нВМД в сочетании с возрастной катарактой. Показано, что формирование сочетанной патологии – нВМД и катаракты сопровождается повышением провоспалительного потенциала глазоассоциированной лимфоидной ткани (EALT), усилением процессов неоангиогенеза, а также параллельным включением ряда саногенетических реакций на фоне изменения иммуносупрессивной интраокулярной среды глаза. Впервые установлено, что проведение комбинированного хирургического лечения нВМД и катаракты с введением ингибиторов неоангиогенеза (ранибизумаба и афлиберцепта) в динамике через 1 месяц 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 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 клинко-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, обусловлены 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 нВМД. Практическая значимость полученных результатов связана с обоснованием применения комбинированного метода терапии, заключающегося в одномоментном интраоперационном интравитреальном введении ингибиторов ангиогенеза (ранибизумаба или афлиберцепта), что позволяет рекомендовать его 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 нВМД, заключающегося в одномоментном интраоперационном интравитреальном введении ингибиторов ангиогенеза.

Результаты лабораторных исследования о содержании 28 цитокинов в слезной жидкости и влаге передней камеры глаза могут служить референсными значениями при изучении данной патологии и быть использованы в научных целях, а также в преподавании соответствующих разделов на теоретических и клинических кафедрах медицинских вузов.

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). Следует отметить, что в библиографическом списке 149 (74,5%) работ представляют собой зарубежные публикации, а 51 (25,5%) научные статьи из русскоязычных журналов. Используемые для цитирования и обсуждения полученных результатов литературные источники весьма современны, так как большинство работ относится к последнему десятилетию. 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 нВМД 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 исследование (включающее детекцию 28 цитокинов разной направленности действия на приборе Luminex Magpix 100 с помощью набора реактивов для мультиплексного анализа Bio-Rad).

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 нВМД 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. 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 мнтрокулярной 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 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, носящие в целом дискуссионный характер, но требующие разъяснения.

1. Поясните, почему при нарушении целостности гематофтальмического барьера происходят изменения концентрации ряда изучаемых цитокинов, свидетельствующие о наличии иммунологического дисбаланса во внутренних средах глаза?

2. На ваш взгляд, почему усиление ангиогенных сигналов сопровождается формированием иммуносупрессивной интраокулярной среды глаза?

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, а ее автор достоин присуждения искомой ученой степени по специальностям 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология и 14.01.07 – глазные болезни.

Доктор медицинских наук, профессор (14.03.09),
профессор кафедры организации и управления
в сфере обращения лекарственных средств
Института профессионального образования
Федерального государственного автономного
образовательного учреждения
высшего образования Первый Московский
государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

119991 г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)
Тел.: +7(499) 248-05-53
E-mail: rektorat@sechenov.ru



И.Г. Козлов

