

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе

доктор биологических наук,

профессор Д.В. Ребриков



2021 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической ценности диссертации 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; 14.03.07 – Глазные болезни

Актуальность диссертационной темы. Ведущими причинами слепоты, согласно оценки ВОЗ являются катаракта, глаукома и возрастная макулярная дегенерация (ВМД). Возрастная макулярная дегенерация поражает 10–13 % лиц старше 65 лет в России и странах Европы и в связи с увеличением продолжительности жизни является важной медицинской и социальноэкономической проблемой во всем мире. Прогресс в диагностике ВМД, основанный на достижениях современной медицины, привел к идентификации ключевого патогенетического фактора неоваскулярной ВМД, с возможностью реализации новых трендов в терапии данной патологии. В клинических исследованиях доказано, что интравитреальное ингибирование VEGF-A способно эффективно блокировать патогенетический процесс при

Глаз представляет собой уникальный аппарат, сохраняющий аутоотолерантность в физиологических условиях, а при нарушении целостности системы обеспечивающий развертывание реакций иммунного реагирования, как на патогенные, так и на собственные антигены глаза. Известно, что ключевую роль в патогенезе неоваскулярной формы ВМД и катаракты играют иммунологические механизмы, включение которых происходит под влиянием средовых факторов, оксидативного стресса, старения, генетических мутаций и др. Именно неоваскулярную форму ВМД, согласно современным представлениям относят к иммуновоспалительным заболеваниям органа зрения, обусловленными дисбалансом цитокинового профиля интраокулярной среды.

Все вышеизложенное, несомненно, подтверждает актуальность темы диссертационного исследования А.А. Кузнецова.

Связь с планом научных работ. Тема диссертации утверждена решением ученого совета (протокол № 4 от 27.12.2013 г.) Изменение формулировки темы диссертации утверждено решением ученого совета (протокол № 1 от 30.08.2019 г.)

Диссертационная работа выполнялась в рамках комплексной темы НИР «Совершенствование методов диагностики и патогенетически ориентированного лечения воспалительных, сосудистых, дистрофических, опухолевых заболеваний органа зрения» (№ государственной регистрации АААА-А19-119031090007-3). Ее результаты вошли в отчеты по НИР ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России.

Научная новизна исследования. В ходе исследования получены новые данные о содержании про- и противовоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста в слезной жидкости при изучаемой патологии, что отражает непосредственное участие локальной иммунной системы глаза в патогенезе данного заболевания.

Автором впервые изучен цитокиновый профиль влаги передней камеры глаза у лиц с неоваскулярной формой ВМД в сочетании с возрастной катарактой. Показано, что формирование сочетанной патологии – неоваскулярной формы ВМД и катаракты сопровождается повышением спектра провоспалительных цитокинов в передней камере глаза и усилением процессов неоангиогенеза. Впервые показано, что влага передней камеры глаза у пациентов с изучаемой сочетанной патологией содержит значительно более высокие в сравнении с показателями в слезной жидкости здоровых глаз концентрации факторов роста: фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), основного фактора роста фибробластов (bFGF), гранулоцитарно-моноцитарного колониестимулирующего фактора (GM-CSF) и низкие концентрации трансформирующего фактора роста – β (TGF- β).

В исследовании впервые показано, 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 спектра цитокинов: 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 доказывает клинко-иммунологическую эффективность применения ингибиторов ангиогенеза в комбинированной терапии нВМД и катаракты. Также впервые установлено, что проведение фактоэмульсификации катаракты с имплантацией интраокулярной линзы у пациентов с сочетанной патологией – нВМД и возрастной катарактой приводит к повышению остроты зрения и не ухудшает течение нВМД в послеоперационном периоде (31 день наблюдения). Комбинированная терапия с одномоментным интраоперационным интравитреальным введением ингибиторов ангиогенеза

(ранибизумаба и афлиберцепта) приводит к положительным однотипным значимым изменениям морфометрических показателей в виде уменьшения толщины сетчатки в фовеолярной области, высоты и протяженности отслойки нейроэпителия (ОНЭ), отслойки пигментного эпителия (ОПЭ) сетчатки.

Исходя из цели и задач диссертационной работы, на основе современных методов исследования, широкого спектра полученных объективных результатов, четко сформулированы и обоснованы выводы и практические рекомендации.

Значимость для науки и практики. Значимость работы для науки заключается в том, что полученные данные детализируют патогенетическую роль локальных иммунных факторов, обусловленных активацией глазоассоциированной лимфоидной ткани, с параллельным включением ряда саногенетических реакций на фоне изменения иммуносупрессивной интраокулярной среды. Полученные в диссертационном исследовании данные свидетельствуют о клинико-иммунологической эффективности применения комбинированного хирургического вмешательства с одномоментным интраоперационным интравитреальным введением ингибиторов ангиогенеза (ранибизумаба или афлиберцепта), что позволяет рекомендовать к внедрению в практическое здравоохранение данный метод терапии при сочетанной патологии – нВМД и катаракте. Полученные с помощью мультиплексного анализа данные о содержании 28 цитокинов в слезной жидкости и влаге передней камеры глаза могут служить референсными значениями при изучении данной патологии. Результаты настоящего исследования могут быть использованы в практической работе офтальмологов, а также в преподавании соответствующих разделов на теоретических и клинических кафедрах медицинских вузов.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации. Диссертация Кузнецова А.А. имеет практическую направленность, выполнена на достаточном клиническом материале. Полученные данные убедительны, выводы вытекают из полученных результатов и являются важными для клинической медицины.

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).

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования. Планирование научной работы, постановка цели и задач проводились совместно с научными руководителями – Александром Владимировичем Зурочкой, д.м.н., профессором, и Еленой Александровной Дроздовой, д.м.н., доцентом. Комбинированное хирургическое лечение выполнено автором лично, получение и интерпретация клинико-anamnestических данных осуществлялись совместно с сотрудниками кафедры Глазных болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (заведующий кафедрой - д.м.н., профессор В.Ф. Экгардт); инструментальные исследования – совместно с сотрудниками офтальмологического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Областная клиническая больница» (заместитель главного врача по лечебной работе хирургического профиля - д.м.н., доцент И.Я. Бондаревский), иммунологические исследования - совместно с научными сотрудниками ООО «Академический инновационный научный центр» (директор - д.м.н., профессор А.В. Зурочка).

Проведение научно-информационного поиска, анализ и обобщение данных отечественной и зарубежной научной литературы, анализ и интерпретация полученных данных, статистическая обработка, подготовка научных публикаций, написание и оформление рукописи, внедрение результатов диссертационной работы в клиническую практику учреждений здравоохранения выполнены лично автором.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Достоверность результатов работы, правомочность основных положений и выводов основаны на достаточном числе наблюдений, полноте и широте литературного обзора, использовании современных методов статистической обработки материалов исследования с применением программ Statistica v. 10.0 for Windows и IBM SPSS Statistics 19, глубоким и аргументированным анализе полученных результатов. Достоверность результатов подтверждена актом проверки первичной документации от 11.10.2019 года.

С учетом критериев включения и исключения обследовано 52 пациента в возрасте от 47 до 87 лет, с неоваскулярной ВМД в сочетании с катарактой и 14 человек с соответствием офтальмопатологии возрастной норме, в возрасте от 45 до 86 лет. План исследования соответствовал положениям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ВМА) последнего пересмотра (Токио, 2010) с учетом примечаний к параграфу 29, внесенных генеральной ассамблеей ВМА (Вашингтон, 2002), и был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протоколы № 10 от 09.11.2013; № 8 от 02.09.2015; № 8 от 02.10.2019). Обязательным являлось наличие информированного согласия на участие в исследовании, забор и использование биологического материала в научных целях. Для достижения цели и решения поставленных задач использованы клиничко-анамнестические, офтальмологические, современные инструментальные,

иммунологические и статистические методы исследования; методы оперативного и иммуотропного лечения.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 130 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы», главы собственных исследований, заключения, выводов, списка литературы, включающего 200 источников, из них 51 отечественный и 149 зарубежных. Работа иллюстрирована 16 таблицами, 5 рисунками.

В обзоре литературы, материалах и методах, главах собственных исследований дана объективная оценка состояния проблемы на современном этапе, обоснована на достаточном объеме исследований научная и практическая новизна диссертации. Работа иллюстрирована табличным материалом и рисунками, полностью подтверждающими объективность исследования. Работа характеризуется завершённостью, результаты исследования и выводы полностью соотносятся с целью и задачами.

Публикации. Соискателем опубликовано по теме диссертации 7 научных работ, из них 6 в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК. Общий объем публикаций –1,08 печатного листа, авторский вклад 80,97 %.

Замечания по работе. Принципиальных замечаний нет. Имеются единичные опечатки и стилистические неточности, однако это не влияет на общую положительную оценку диссертационной работы.

Заключение. Диссертационная работа Кузнецова Андрея Александровича «Клинико-иммунологические показатели эффективности комбинированной терапии неоваскулярной возрастной макулярной

дегенерации и катаракты» является законченным научно-квалификационным исследованием, в котором совокупность полученных результатов обосновывает решение научной проблемы оценки цитокинового профиля жидких сред глаза и клинико-иммунологической эффективности комбинированного хирургического лечения неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации и катаракты. Данная работа имеет не только теоретическое, но и практическое значение, так как открывает новые возможности комбинированного хирургического лечения неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации и катаракты с одномоментным интраоперационным интравитреальным введением ингибиторов ангиогенеза, что имеет существенное значение для медицины и, в частности, для специальностей 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология; 14.01.07 – Глазные болезни.

Диссертация отвечает требованиям, предъявляемым к соискателям ученых степеней раздела II «Положения о присуждении ученых степеней» (утв. Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, с изм., утв. 21.04.2016 г. № 335), и может быть представлена к защите по специальностям 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология; 14.01.07 – Глазные болезни.

Автор диссертации заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология; 14.01.07 – Глазные болезни.

Отзыв на диссертацию А.А. Кузнецова «Клинико-иммунологические показатели эффективности комбинированной терапии неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации и катаракты» обсужден на совместном заседании кафедры иммунологии медико-биологического факультета и кафедры офтальмологии педиатрического факультета Федерального

государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" (протокол №30 от «31» августа 2021 года).

Профессор кафедры иммунологии МБФ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, доктор медицинских наук (шифр специальности 14.03.09 - Клиническая иммунология, аллергология)

 Стенина М.А.

Профессор кафедры офтальмологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, доктор медицинских наук (шифр специальности 14.01.07 - Глазные болезни)

 Обрубов С.А.

Подпись проф. М.А. Стениной и С.А.Обрубова заверяю

Ученый секретарь

к.м.н., доцент



 Демина О.М.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения

117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1

Телефон: +7 (495) 434-14-22; электронная почта: rsmu@rsmu.ru