

Отзыв
официального оппонента, доктора медицинских наук
Кругловой Татьяны Борисовны на диссертацию Воскресенской Анны
Александровны «Разработка клинико-диагностического алгоритма
исследований для прогнозирования течения *РАХ6*-ассоциированной
врожденной аниридии», представленной на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности
14.01.07 – «глазные болезни»

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Воскресенской А.А. посвящена актуальному вопросу современной офтальмологии – лечению врожденной аниридии, являющейся моногенным пороком развития и характеризующейся тяжелым прогрессирующим течением, приводящим к ранней инвалидизации и слепоте. Основные проблемы ведения данной категории пациентов заключаются в недооценке полиморфного характера изменений внутриглазных структур и активной хирургической позиции, направленной на устранение косметических недостатков, связанных с отсутствием радужной оболочки. Выбранная автором тема диссертационной работы представляет несомненный интерес как в плане углубления фундаментальных знаний о *РАХ6*-ассоциированной врожденной аниридии (*РАХ6*-ВА), так и в отношении получения результатов, важных для практической реализации и улучшения качества жизни данной категории пациентов.

До настоящего времени в отечественной офтальмологии не было накоплено достаточно сведений об особенностях и частоте глазных проявлений у пациентов с генетически подтвержденным диагнозом *РАХ6*-ВА. Выявленные автором важные прогностические факторы и отдельные клинико-генетические варианты течения заболевания показали возможность практического применения результатов молекулярно-генетической диагностики с целью анализа гено-фенотипических взаимосвязей между клиническими проявлениями и различными мутационными изменениями в гене *РАХ6*. Кроме того разработанный в ходе работы клинико-диагностический алгоритм прогнозирования течения *РАХ6*-ВА обеспечил системный подход к

эффективному решению лечебных задач с определением индивидуальной тактики ведения пациентов, который может быть применен в практической деятельности клинических офтальмологов и офтальмогенетиков.

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

Все научные положения и результаты диссертации имеют необходимую степень достоверности, четко аргументированы, соответствуют цели и задачам работы, базируются на детальном анализе достаточного по объему клинического материала обследования 110 пациентов с генетически верифицированным диагнозом *РАХ6-ВА*. Достоверность полученных результатов так же подтверждается длительным сроком наблюдения, наглядной иллюстрацией данных в фотоматериалах и использованием методов статистической обработки. В работе прослеживается логичное поэтапное раскрытие основных научных положений, защищаемых автором, с последующей формулировкой обоснованных выводов и практических рекомендаций.

По результатам исследования опубликовано 20 работ, в том числе 14 – в изданиях, рекомендуемых ВАК, а также две публикации в зарубежных изданиях, индексируемых в Web of Science и Scopus. Автором получен 1 патент на изобретение и 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ. Результаты проведенных исследований неоднократно были доложены на российских и зарубежных научных конференциях и конгрессах. Автореферат и публикации автора полностью отражают основные положения диссертационного материала.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Прежде всего следует отметить научную новизну выбранной темы диссертационной работы, которая подтверждается впервые представленной характеристикой офтальмологической картины *РАХ6-ВА* у пациентов Российской Федерации. Выполненный анализ большой выборки субъектов с

генетически верифицированным диагнозом *РАХ6-ВА* позволил сформировать офтальмологический портрет данной нозологии с выделением наиболее часто и редко встречающихся клинических признаков и оценкой влияния временного фактора на частоту их возникновения. Так сравнительное исследование пациентов младшей и старшей возрастных групп выявило увеличение частоты развития катаракты, подвывиха хрусталика, птоза, тяжелых стадий аниридной кератопатии и слепоты с возрастом.

Впервые была доказана информативность альтернативного лазерной сканирующей конфокальной микроскопии способа оценки лимбальной зоны у пациентов с признаками недостаточности лимбальных стволовых клеток с помощью оптической когерентной томографии, позволившей визуализировать палисады Фогта и характеризующихся быстротой исполнения, возможностью получения панорамных снимков и бесконтактным методом выполнения, что особенно важно в педиатрической практике.

Представленная балльная система оценки глазного фенотипа, разработанная с учетом степени нарушения зрительных функций, комплекса офтальмологических проявлений, существующих осложнений хирургических вмешательств позволила систематизировать структурные и функциональные изменения органа зрения у пациентов с *РАХ6-ВА*.

Предложенный новый метод выявления и оценки гено-фенотипических зависимостей на основе вероятностной модели с совместным использованием точного критерия Фишера и отношения правдоподобия позволил повысить качество и эффективность исследования спектра мутаций гена *РАХ6* и региона 11p13, а также выявить взаимосвязи между типом мутационных изменений и клиническими проявлениями *РАХ6-ВА*.

В ходе работы был предложен новый подход к прогнозированию течения *РАХ6-ВА*, основанный на анализе мутаций кодирующей части гена *РАХ6* и делеций удаленной 3'-*цис*-регуляторной области, отличающихся характером течения патологического процесса.

Оценка содержания и оформления диссертации

Диссертационная работа написана в традиционном стиле, хорошим языком, аккуратно оформлена и изложена на 179 страницах компьютерного текста. Диссертация включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, три главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы, приложения и список сокращений. Материал изложен логично, четко и аргументировано. Автор хорошо осведомлен во всех вопросах изучаемой проблемы, о чем свидетельствует как использование 267 литературных источников (261 из них иностранные), так и аналитический подход к их использованию. Диссертационная работа иллюстрирована 38 рисунками и 28 таблицами. Автореферат полностью отражает основные положения и этапы научного исследования, выводы и практические рекомендации, содержит 5 таблиц и 1 рисунок.

Во **введении** автор обосновывает актуальность выбранной темы, делая акцент на нерешенных проблемах врожденной аниридии, связанных с отсутствием сведений о клинических проявлениях данного порока развития в популяциях Российской Федерации, необходимости анализа возрастных особенностей, а также важности выделения критериев, позволяющих прогнозировать течение данного заболевания. Методологически верно определены цель и задачи исследования. Сформулированы научная новизна и практическая значимость работы, а также положения, выносимые на защиту.

Глава **«Обзор литературы»** отражает современное состояние изучаемой проблемы в зарубежной и отечественной литературе, посвященной клиническим и генетическим аспектам *РАХ6-ВА* с акцентом на существующие нерешенные вопросы.

Глава **«Материалы и методы»** включает подробную клинико-функциональную характеристику 110 пациентов с последующим их делением на две возрастные группы для проведения сравнительного анализа. Подробно описан метод клинико-морфологического обследования роговицы с помощью

лазерной сканирующей конфокальной микроскопии и оптической когерентной томографии, который может быть экстраполирован в случаях обследования пациентов с лимбальной недостаточностью другой этиологии. Все полученные результаты были обработаны общепринятыми методами дескриптивной статистики для подтверждения объективности полученных данных.

В третьей главе **«Результаты клинико-функционального обследования пациентов с РАХ6-ВА»** представлены оригинальные результаты, включающие детальное описание особенностей клинической картины врожденной аниридии с учетом возрастных характеристик. Автором подробно описаны проявления заболевания, начиная с доминантных признаков, составляющих основу офтальмологической картины заболевания и встречающихся более чем в 70% случаев. Так же в анализ были включены редкие признаки болезни, такие как микрофтальм, микрокорнеа, стафиломы склеры, аномалии положения и формы хрусталика, экстраокулярная патология, описание которых в зарубежных источниках представлены в единичных случаях. Обследование пациентов в разных возрастных группах позволило автору обнаружить прогрессирующее влияние временного фактора на увеличение случаев тяжелых стадий аниридийной кератопатии, катаракты, подвывиха хрусталика, птоза и слепоты у старшей категории лиц. Кроме того впервые разработанная балльная система оценки тяжести глазного фенотипа на основе функциональных и структурных нарушений позволила систематизировать глазные проявления врожденной аниридии.

В четвертой главе собственных исследований автором представлены результаты изучения клинико-морфологических изменений центральной и периферической зон роговицы на разных стадиях аниридийной кератопатии. Полученные данные свидетельствуют о несоответствии биомикроскопической картины кератопатии данным диагностики *in vivo*, которые во многом опережают клинические проявления заболевания. Данные исследования позволили автору выделить два клинико-морфологических варианта течения аниридийной кератопатии (благоприятный и неблагоприятный), отличающиеся

присутствием лимбальных прогениторных структур, выраженностью признаков лимбальной недостаточности и переносимостью хирургических вмешательств.

В пятой главе, посвященной результатам молекулярно-генетической диагностики и анализу гено-фенотипических взаимосвязей, был представлен новый метод на основе вероятностной модели, который позволил не только выявить взаимосвязи между типом мутаций и клиническими проявлениями *РАХ6-ВА*, но и охарактеризовать выявленные зависимости. Реализация данного метода позволила автору выделить два клинико-генетических варианта течения врожденной аниридии, отличающиеся спектром клинических проявлений и прогнозом дальнейшего течения. Таким образом, в результате проведенной работы был предложен подробный, структурированный и логически выверенный клинико-диагностический алгоритм прогнозирования течения *РАХ6-ВА* на основании клинико-функциональных, морфологических и генетических исследований, обладающий большой практической значимостью.

В заключении диссертантом обоснованы основные положения работы, сформулированы выводы, которые очень четко соответствуют поставленным задачам исследования, даны практические рекомендации.

Практическая значимость работы

Результаты диссертационного исследования имеют большую практическую значимость, так как могут быть применимы офтальмологами, как в педиатрической, так и во взрослой практике. Понимание вариативности и особенностей фенотипического статуса глаз с *РАХ6-ВА* поможет при проведении дифференциальной диагностики данной патологии с другими аномалиями переднего отрезка глаза, сопровождающимися признаками гипоплазии радужной оболочки, такими как аномалия Аксенфельда-Ригера, аномалия Петерса, синдрома Гиллеспи, мезодермальная дистрофия радужной оболочки и пр.

Значимость работы также определена разработанной системой индивидуальной оценки степени тяжести офтальмологического статуса,

позволяющая оценивать не каждый клинический признак в отдельности, а способная давать характеристику состояния глаза в целом.

Сведения о морфометрических характеристиках переднего отрезка глаза, включающие увеличение толщины роговицы, уменьшение биометрических параметров хрусталика и передней камеры, а также наличие аномалий формы и положения хрусталика, важны для оптимизации техники хирургии катаракты, минимизации интраоперационных рисков и послеоперационных осложнений.

Прикладная и практическая направленность работы, прежде всего, обусловлена разработкой комплексного алгоритма обследований пациентов с *РАХ6-ВА*, включающего данные клинико-функциональной, морфологической и молекулярно-генетической диагностики и позволяющего прогнозировать дальнейшее течение патологического процесса. Реализация представленного алгоритма позволила выделить два клинико-генетических варианта течения *РАХ6-ВА* с благоприятным и неблагоприятным зрительным прогнозом.

Замечания к работе

Принципиальных замечаний по выполненной диссертационной работе нет. Работа продумана, выстроена логично, дает ответы на возникающие в ходе изучения диссертации и автореферата вопросы. В плане научной дискуссии хотелось бы узнать мнение автора по следующему вопросу:

чем Вы можете объяснить длительное сохранение прозрачности центральных зон роговицы пациентов, у которых по данным лазерной сканирующей конфокальной микроскопии не были выявлены лимбальные прогениторные структуры?

Заключение

Диссертационная работа Воскресенской Анны Александровны на тему «Разработка клинико-диагностического алгоритма исследований для прогнозирования течения *РАХ6*-ассоциированной врожденной аниридии» является самостоятельной, законченной, научно-квалификационной работой, выполненной на высоком научном и методологическом уровне, в которой

содержится решение актуальной задачи офтальмологии по изучению орфанного заболевания и возможностей прогнозирования его течения, в том числе на основе анализа гено-фенотипических зависимостей.

По актуальности темы, научной новизне и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Воскресенской Анны Александровны полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук согласно пп. 9-14 «Положение о порядке присуждения ученых степеней», утвержденных Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09. 2013г. (в редакции Постановлений Правительства РФ от 21.04.2016г. №335; от 02.08.2016 г. №748; от 29.05.2017г. №650; от 01.10.2018г №1168), а ее автор, Воскресенская Анна Александровна, заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.07 – «глазные болезни».

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, старший
научный сотрудник отдела патологии
глаз у детей, профессор кафедры
непрерывного медицинского образования
ФГБУ "НМИЦ ГБ им. Гельмгольца"
Минздрава России

 Т.Б. Круглова

Заверяю

Ученый секретарь ФГБУ "НМИЦ
ГБ им. Гельмгольца" Минздрава России
кандидат медицинских наук



17. 02. 2020

 Е.Н. Орлова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 105062, Москва, ул. Садовая/Черногрязская 14/19
Телефон: +7(495) 625-87-73
Адрес электронной почты: krugtb@yandex.ru
Сайт в интернете: helmholtzeyeinstitute.ru