

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, Шеремет Наталии Леонидовны 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

В последние годы четко прослеживается тенденция к увеличению доли наследственных заболеваний в структуре офтальмопатологии. Число моногенных заболеваний органа зрения насчитывает более 200 форм и с каждым годом эта цифра возрастает, делая проблему изучения врожденных пороков развития и наследственных заболеваний актуальным вопросом офтальмологии. В настоящее время на долю «колобоматозных» аномалий радужной оболочки приходится 3,2-11,2% среди всех случаев детской слепоты в мире.

Представленная диссертационная работа направлена на изучение клинико-функциональных, морфологических и генетических аспектов редкого моногенного порока развития, связанного с мутациями в гене *РАХ6* и фенотипически проявляющегося картиной врожденной аниридии. В отличие от других аномалий развития переднего отрезка глаза, ассоциированных с сочетанной радужно-роговичной патологией, таких как аномалия Аксенфельда-Ригера, аномалия Петерса, гетерохромия радужки, иридогониодистгенез и пр., врожденная аниридия является панокулярной мальформацией с прогрессирующим характером течения. В свою очередь существующие осложнения и особенности естественного течения заболевания приводят к слабовидению и необратимой слепоте у детей и лиц трудоспособного возраста, что определяет социальную значимость и актуальность изучения данного порока развития. Потеря зрительных функций у лиц, страдающих врожденной

аниридией, прежде всего, связана с формированием васкуляризованного паннуса роговицы на фоне первичной лимбальной недостаточности, развитием атрофией зрительного нерва вследствие декомпенсации внутриглазного давления, появлением специфических послеоперационных осложнений в виде аниридийного фиброзного синдрома с исходом в субатрофию глазного яблока. Таким образом, существующие проблемы ведения пациентов с *PAX6*-ассоциированной врожденной аниридией (*PAX6*-ВА) требуют разработки алгоритмов, способных прогнозировать дальнейшее течение заболевания у лиц разных возрастных категорий и с разными типами мутационных изменений с целью индивидуализации подходов к ведению пациентов с данной офтальмопатологией.

Оформление диссертационной работы и оценка ее содержания

Работа построена в традиционном стиле и изложена на 179 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы и приложения.

Библиографический указатель включает 267 источников, из них 6 отечественных работ, 261 – зарубежных авторов. Диссертационная работа иллюстрирована 38 рисунками и 28 таблицами.

Во **введении** автор дает общую характеристику изучаемой нозологической единицы, обосновывает актуальность выбранной темы, формулирует цель, задачи, научную новизну, практическую значимость работы, а также основные положения диссертации, выносимые на защиту.

В главе **«Обзор литературы»** даны подробные характеристики и классификации клинических проявлений *PAX6*-ВА, рассмотрены молекулярно-генетические основы заболевания с описанием структуры, функций и роли транскрипционного фактора *PAX6* в процессах глазного морфогенеза, освещена проблема поиска гено-фенотипических корреляций между глазными признаками и различными типами мутационных изменений в гене *PAX6* или регионе 11p13.

Далее в главе «**Материалы и методы**» представлен дизайн диссертационной работы, включающий этапы ретроспективного и проспективного анализов клинического материала, дана характеристика основных диагностических исследований, а также подробно описаны методы обследования роговицы при помощи лазерной сканирующей конфокальной микроскопии и оптической когерентной томографии, представлены методика выполнения морфометрических измерений хрусталика и этапы молекулярной диагностики. Для объективизации результатов в работе использовались сопоставимые по возрасту группы сравнения, а для повышения качества статистической обработки материала в анализ был включен лишь один глаз пациента, выбранный путем рандомизации. Диагностические методы, используемые в данной диссертационной работе, можно считать достаточными, чтобы на основании их результатов, можно было, выстроить логичные и полноценные выводы.

В **третье** главе собственных исследований для создания полного офтальмологического портрета пациента с *РАХ6-ВА* была изучена частота глазных проявлений врожденной аниридии, включающих поражение переднего и заднего отрезков глаза, экстраокулярную патологию и рефракционные нарушения. С целью выявления окулярных проявлений *РАХ6-ВА*, носящих прогрессирующий характер, было выполнено сравнение частоты глазных проявлений заболевания в разных возрастных группах. Так прогредиентный характер течения клинических проявлений приводил к статистически значимому увеличению случаев тяжелых стадий аниридийной кератопатии, катаракты, птоза, подвывиха хрусталика и слепоты у пациентов старшей возрастной группы. Помимо действия временного фактора была отмечена роль оперативных вмешательств в зоне лимба, вызывающих прогрессирование аниридийной кератопатии. В данной главе также были представлены результаты морфометрических измерений переднего отрезка глаза, которые показали отставание темпов роста хрусталика по сравнению с группой контроля и достоверное уменьшение его толщины у пациентов старше 30 лет в сравнении с

возрастной нормой.

В главе 4 собственных исследований была детально изучена морфологическая трансформации центральной и периферической зон роговицы, возникающая на фоне прогрессирования лимбальной недостаточности, обнаруженной в 85% обследованных глаз. Изменения роговицы по мере прогрессирования аниридийной кератопатии включали деградацию лимбальных палисад Фогта, изменения иммунного статуса роговицы, признаки конъюнктивальной инвазии и хронического воспаления. В тоже время работа показала, что врожденная аниридия может быть ассоциирована с благоприятным течением аниридийной кератопатии в виду обнаружения лимбальных прогениторных структур, обеспечивающих поддержание прозрачности роговицы. Полученные в данной главе результаты были положены в основу формирования клинко-диагностического алгоритма, позволяющего прогнозировать течение *РАХ6*-ВА.

Пятая глава диссертационной работы посвящена вопросам выявления гено-фенотипических взаимосвязей между клиническими проявлениями *РАХ6*-ВА, в том числе с тяжестью фенотипа в целом, и различными типами мутаций. Несмотря на существующий клинический полиморфизм *РАХ6*-ВА предложенный автором метод математического анализа позволил выделить отдельные клинко-генетические варианты течения заболевания, отличающиеся своим прогнозом и фенотипическими характеристиками. Так, неблагоприятный клинко-генетический вариант течения *РАХ6*-ВА включает классические проявления заболевания и ассоциирован с мутациями в кодирующей части гена. В свою очередь благоприятный клинко-генетический вариант характеризуется мягкими клиническими проявлениями без признаков кератопатии, нистагма, гипоплазии фовеа и связан с делециями удаленной 3' *цис*-регуляторной области *РАХ6*. Итогом проведенных клинко-функциональных, морфологических и молекулярно-генетических обследований стало формирование алгоритма обследований, позволяющего прогнозировать течение *РАХ6*-ВА и обеспечивающего системный подход к эффективному решению лечебных задач

с определением индивидуальной тактики ведения пациентов.

Все главы собственных исследований хорошо иллюстрированы, что является дополнительным подтверждением достоверности научных положений.

В заключении автор приводит анализ полученных результатов, а также их сопоставление с различными литературными источниками. Завершением работы являются выводы, полностью соответствующие поставленным задачам и положениям, выносимым на защиту, а также практические рекомендации, список литературы и приложение.

Научная новизна исследования

Новизна исследования не вызывает сомнений. Автором накоплены сведения об особенностях и частоте глазных проявлений большой группы пациентов российской популяции с генетически подтвержденной *РАХ6*-ВА. Знания результатов ДНК-диагностики позволило исключить из анализа пациентов со схожими с аниридией фенотипами, синдромальными состояниями, в тоже время, не упуская из внимания атипичные формы врожденной аниридии, что значительно повысило научную обоснованность полученных результатов.

Впервые проведенные морфометрические измерения параметров хрусталика и передней камеры глаза позволили выявить определенные закономерности развития хрусталика в условиях гаплонедостаточности гена *РАХ6*. Эти сведения вызывают не только фундаментальный интерес в уточнении роли *РАХ6* в процессах глазного эмбриогенеза, но также важны с практической точки зрения в вопросах коррекции рутинной хирургической техники экстракции катаракты.

В диссертационной работе впервые показана информативность и согласованность результатов оптической когерентной томографии с данными лазерной сканирующей конфокальной микроскопии в обнаружении лимбальных прогениторных структур при обследовании глаз с частичной или полной лимбальной недостаточностью.

Автором были разработаны и предложены методы выявления гено-

фенотипических закономерностей, отличающиеся от ранее известных, совместным использованием точного критерия Фишера и отношения правдоподобия, позволившие оценить характер зависимости и выделить отдельные клинико-генетические варианты течения *РАХ6*-ВА.

Практическая значимость работы

Высокой оценки заслуживает практическая значимость работы. Выявленные особенности протекания *РАХ6*-ВА в разные возрастные периоды (прогрессирование аниридийной кератопатии, нарастание птоза и усиление подвывиха хрусталика у пациентов старшей возрастной группы), выраженная незрелость макулярной области, отмеченная в 78% случаев, наличие аномалий развития хрусталика и угла передней камеры должны быть учтены при выборе вида и объема хирургических вмешательств, прогнозировании послеоперационных результатов, профилактике интраоперационных осложнений и планировании последующих мониторинговых визитов.

Морфологические изменения, обнаруживаемые при помощи лазерной сканирующей конфокальной микроскопии, позволяют прогнозировать естественное течение аниридийной кератопатии, вероятность прогрессирования ее проявлений с возрастом и после хирургических вмешательств, затрагивающих лимбальную зону. В свою очередь результаты обследования роговицы с помощью оптической когерентной томографии могут быть экстраполированы в случаях необходимости неинвазивной оценки герминативных структур лимба у детей, при нарушении целостности эпителиальных слоев роговицы, наличии воспалительных изменений ее поверхности или в кадаверных глазах.

Данная работа является примером практической реализации результатов молекулярно-генетической диагностики пациентов с моногенными пороками развития. Так, выявленные клинико-генетические варианты *РАХ6*-ВА позволяют прогнозировать дальнейшее течение заболевания в различных подгруппах пациентов, дифференцированно подходить к их ведению и реабилитации в

зависимости от типа мутационных изменений в *РАХб*, затрагивающих кодирующие и некодирующие части гена.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций

Диссертационная работа базируется на большом клиническом материале с использованием современных методов диагностики и статистической обработки данных. Глубокий анализ и иллюстрация материалов исследования подтверждают достоверность полученных результатов, аргументированность и обоснованность выносимых на защиту положений, выводов и практических рекомендаций.

Основные положения диссертации отражены в 20 печатных работах, в том числе 14 – в изданиях, рекомендуемых ВАК и двух зарубежных публикациях. Автором получен 1 патент на изобретение и 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ. Результаты проведенных исследований неоднократно доложены на российских и зарубежных научных конференциях и конгрессах.

Автореферат и публикации автора полностью отражают основные положения диссертационного материала.


Замечания. Принципиальных замечаний по выполненной диссертационной работе нет.

Заключение

Диссертационная работа Воскресенской Анны Александровны «Разработка клиничко-диагностического алгоритма исследований для прогнозирования течения *РАХб*-ассоциированной врожденной аниридии» является законченной, научно-квалификационной работой, выполненной на высоком научном и методологическом уровне. В работе представлен математически и научно-обоснованный подход к прогнозированию течения врожденной аниридии, позволяющий индивидуально подходить к выбору стратегии ведения

конкретного пациента с данной офтальмопатологией. По актуальности темы, научной новизне, объему проведенных исследований и значимости полученных результатов диссертационная работа Воскресенской Анны Александровны полностью соответствует требованиям п. 9-11 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденных Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции с изменениями, утвержденными Постановлением Правительства РФ от 21 апреля 2016 г. №335; от 02.08.2016 г. №748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.07 – глазные болезни, а ее автор заслуживает присвоения искомой степени.

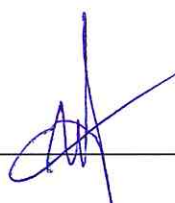
Официальный оппонент:
главный научный сотрудник
отделения патологии сетчатки и
зрительного нерва ФГБНУ «НИИГБ»,
доктор медицинских наук


Н.Л. Шеремет

Подпись д.м.н. Шеремет Н.Л. заверяю
Ученый секретарь
ФГБНУ «НИИГБ»,
доктор медицинских наук



18. 02. 2020


М.Н. Иванов

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт глазных болезней»

Адрес 119021, Москва, ул. Россолимо, д. 11, корп. А, Б

Тел.: +7 (499) 248-01-25

Адрес электронной почты: sheremet_n@mail.ru

Сайт в интернете: <https://niigb.ru/>