

УТВЕРЖДАЮ

Проректор

научной работе и инновациям

ФГБОУ ДПО РМАНПО

Минздрава России

д.м.н., профессор

М.Ю. Герасименко

2020 г.



ОТЗЫВ

**ведущего учреждения – ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
о научно-практической ценности диссертационной работы
Воскресенской Анны Александровны на тему
«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 диссертационной работы

Одним из приоритетных направлений медицины в настоящее время является поиск причинных мутаций наследственных заболеваний и врожденных пороков развития с целью разработки патогенетически оправданного лечения и коррекции существующих аномалий. Врожденная аниридия является моногенным врожденным пороком развития глаза, который в большинстве случаев ассоциирован со слепотой и слабослышанием у детей и лиц трудоспособного возраста, что во многом определяет социальную значимость и востребованность изучения этой патологии.

До настоящего времени сведения о российских пациентах с данным пороком развития представляли собой единичные описания клинических случаев заболевания или анализ *РАХ6*-ассоциированной врожденной аниридии (*РАХ6-ВА*) в комплексе с другими аномалиями развития переднего

отрезка глаза. В то же время отсутствие данных об офтальмологических проявлениях *РАХ6-ВА* в российской популяции пациентов затрудняет выполнение кросс-когортных сравнений для выявления межпопуляционных различий.

В настоящее время низкая эффективность терапевтического и хирургического лечения осложнений *РАХ6-ВА* требует выявления клинических факторов для прогнозирования дальнейшего течения заболевания и выработки подходов к ведению данной категории пациентов. Основные трудности с утверждением единого алгоритма реабилитации пациентов с *РАХ6-ВА* связаны с значительной генетической и фенотипической гетерогенностью данной нозологии, что придаёт проблеме поиска гено-фенотипических зависимостей приоритетную значимость.

Научная и практическая ценность диссертации

Ценность полученных научных результатов не вызывает сомнений и заключается в описании офтальмологической картины врожденной аниридии у пациентов Российской Федерации на основании анализа большой выборки субъектов с генетически верифицированным диагнозом *РАХ6-ВА*. Подобный объем клинического материала позволяет автору работы анализировать гено-фенотипические закономерности, изучать возрастные особенности распределения признаков в исследуемой когорте и формировать комплексное представление о клинических проявлениях врожденной аниридии, включая наиболее редкие нозологические единицы, такие как микрофтальм, микрокорнеа и отслойка сетчатки. В диссертационной работе впервые встречается описание патологических изменений в центральной и периферической областях сетчатки, включая определение с помощью спектральной оптической когерентной томографии (ОКТ) степени гипоплазии фовеа и выявление ее связи с остротой зрения у пациентов с *РАХ6-ВА*.

Проведенные исследование роговицы впервые демонстрируют возможность ОКТ переднего отрезка в режиме En Face визуализировать

прогениторные лимбальные структуры верхнего и нижнего лимба. Преимущества данного метода складываются из его неинвазивности и способности быстрого получения изображения.

В диссертационной работе впервые были предложены способ оценки тяжести глазного фенотипа, основанный на анализе структурных и функциональных изменений органа зрения и способ структурирования исходных данных, описывающих состояние пациентов в выборке, на основе построения вероятностной модели с совместным использованием точного критерия Фишера и отношения правдоподобия.

Проведенные этапы работы впервые позволили автору разработать алгоритмическое и программное обеспечение выявления взаимосвязей между типами мутаций и клиническими проявлениями *РАХ6*-ВА. Выявленные закономерности стали основой формирования алгоритма прогнозирования течения *РАХ6*-ВА, основанного на мутационных изменениях в кодирующей и некодирующей частях гена *РАХ6*.

На основании вышеизложенного научная и практическая ценность данной диссертационной работы не вызывает сомнений.

Значимость полученных результатов для развития офтальмологии

Диссертационное исследование А.А. Воскресенской имеет научную значимость для офтальмологии в связи с накоплением знаний о развитии хрусталика в процессе онтогенеза в глазах с дефицитом *РАХ6*, позволяющим изучать роль гомеобоксного гена *РАХ6* в протекании ортологических процессов у мышей и человека. Кроме того, полученные в исследовании гено-фенотипические взаимосвязи между делецией 3'-*цис*-регуляторной области *РАХ6* и мягкой клинической картиной заболевания дают предпосылки для поиска генетических основ и объяснения природы подобного фенотипического феномена.

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 *PAX6*-ВА. Благоприятный зрительный прогноз связан с хромосомными перестройками, не затрагивающими кодирующие участки гена *PAX6* (делеции удаленной 3'-*цис*-регуляторной области *PAX6*), которые характеризуются отсутствием нистагма, 0 стадией кератопатии, структурной сохранностью фовеальной области и легкой степенью тяжести глазного фенотипа. Доказано, что неблагоприятный зрительный прогноз ассоциирован с мутациями кодирующей части *PAX6* (инактивирующие мутации и крупные делеции региона Pr13), которые фенотипически проявляются более низкой остротой зрения, связанной с тяжелыми степенями гипоплазии фовеа и нистагмом. Отсутствие лимбальных прогениторных структур у этой категории пациентов приводит к прогрессированию АК с возрастом и после хирургических вмешательств в 55,6% случаев.

Практическая значимость полученных автором результатов подтверждается тем, что они уже используются при обучении на курсах тематического усовершенствования последипломного образования ГАУ ЧР ДПО «Институт усовершенствования врачей» Минздрава Чувашской Республики и Чебоксарского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России. Основные положения работы представляют несомненный интерес для внедрения в практику работы офтальмологических и генетических учреждений, а также использования в педагогическом процессе при подготовке и совершенствовании офтальмологов, занимающихся проблемами врожденных пороков развития и наследственной офтальмопатологии. Полученные результаты диссертационного исследования могут быть включены в разработку клинических рекомендаций по ведению пациентов с *PAX6*-ВА.

Значимость результатов диссертации подтверждается изданием практического руководства, патентом на изобретение № 2654756 от 24.05.2018 и свидетельством о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2019612211 от 13.02.2019.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Использование разработанного алгоритма ведения пациентов с *PAX6*-ВА повышает эффективность диагностических мероприятий по выявлению и оценке клинических проявлений данной офтальмопатологии.

Высокая согласованность результатов визуализации ЛПФ методом спектральной ОКТ в режиме Ep Face и высокая информативность данного исследования позволяет рекомендовать использование ОКТ в педиатрической практике, в диагностике пациентов с патологией роговицы на фоне НЛСК, а также в локализации максимального количества лимбальных герминативных структур в кадаверных глазах с целью повышения эффективности лимбальной трансплантации.

Для оптимизации техники хирургии катаракты, минимизации интраоперационных рисков и послеоперационных осложнений следует учитывать морфометрические особенности переднего отрезка глаза, связанные с увеличением толщины роговицы, уменьшением биометрических параметров хрусталика и передней камеры, а также наличием аномалий формы и положения хрусталика.

Разработанная балльная система оценки глазных проявлений *PAX6*-ВА позволяет рассматривать совокупность индивидуальных характеристик с учетом выраженности функциональных и структурных изменений глаза для определения степени тяжести глазного фенотипа.

В зависимости от молекулярных механизмов повреждения гена *PAX6*, результатов биомикроскопии роговицы, ОКТ и ЛСКМ зоны лимба рекомендован дифференцированный подход к хирургическому лечению пациентов с *PAX6*-ВА. В случае обнаружения делеций, захватывающих

удаленную 3'-*цис*-регуляторную область гена *PAX6*, биомикроскопического подтверждения 0 стадии АК, наличия прогениторных лимбальных структур по данным ЛСКМ и ОКГ проведение хирургических вмешательств в лимбальной зоне ассоциировано с благоприятным прогнозом течения аниридийной кератопатии. При обнаружении мутаций, ведущих к потере функции белка, альтерации лимбальных прогениторных структур по данным ЛСКМ и ОКГ проведение хирургических вмешательств сопряжено с риском прогрессирования кератопатии в послеоперационном периоде в 55,6% случаев. В связи с этим у данной категории пациентов рекомендуется применение щадящей техники оперативных вмешательств с максимальным исключением лимбальной зоны из области операционной травмы.

С учетом научной и практической значимости полученных результатов принципиальных замечаний по диссертации нет. В целом работа заслуживает положительной оценки.

Предоставленный автореферат по теме диссертационной работы полностью отражает основные положения и этапы научного исследования.

По теме диссертации опубликовано 20 работ, из них 14 – в журналах, рекомендованных ВАК РФ, а также две публикации в зарубежных изданиях, индексируемых в Web of Science и Scopus.

Заключение

Таким образом, диссертация Воскресенской Анны Александровны «Разработка клинико-диагностического алгоритма исследований для прогнозирования течения *PAX6*-ассоциированной врожденной аниридии» является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи офтальмологии, а именно изучение орфанного заболевания и возможностей прогнозирования его течения, в том числе на основе анализа гено-фенотипических зависимостей.

По своей актуальности и научно-практической значимости работа А.А. Воскресенской соответствует критериям, установленным «Положением о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением

Правительства РФ от 24.09.2013г № 842 (в ред. от 30.07.2014г № 723, от 21.04.2016г. № 335, от 28.08.2017г. № 1024) предъявляемым ВАК РФ к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.07 – Глазные болезни.

Отзыв о научно-практической ценности диссертации Воскресенской А.А. обсужден и утвержден на научной конференции кафедры офтальмологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 29 от 20 февраля 2020г.).

Арутюнян Лусине Левоновна
доктор медицинских наук (14.01.07),
профессор кафедры офтальмологии ФГБОУ ДПО
РМАНПО Минздрава России,
Заведующая отделением, врач-офтальмолог ООО Глазного центра «Восток-Прозрение»

Даю согласие на обработку моих персональных данных



Подпись доктора медицинских наук Арутюнян Л.Л. удостоверяю.

Ученый секретарь
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
кандидат медицинских наук



Л.М. Савченко

125993, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1
Телефон: +7 (499) 252-21-04, E-mail: rmaro@rmaro.ru

24. 02. 2020