

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Злобина Игоря Владимировича на тему «Прогнозирование эффективности антиангиогенного лечения макулярного отека, обусловленного окклюзией вен сетчатки», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.07 – глазные болезни.

Актуальность темы исследования

Окклюзия центральной вены сетчатки и ее ветвей занимает второе место среди приобретенных сосудистых глазных заболеваний после диабетической ретинопатии. Примерно в 15% случаев исходы этого заболевания приводят к стойкой инвалидизации. Интерес к изучению постокклюзионных состояний достаточно высок и объясняется большой социальной значимостью данной патологии. Необходимо дальнейшее углубленное изучение патогенеза и лечения этого заболевания с привлечением современных диагностических методов, таких как ОКГ-ангиография, и междисциплинарных подходов.

Кроме того, используемые в настоящее время средства и схемы для лечения окклюзии ретинальных вен и ее последствий (в частности, анти-VEGF препараты) далеко не всегда удовлетворяют врача и пациента в связи с недостаточной эффективностью, хотя и являются патогенетически обоснованными. Очевидно, что кроме высокой секреции VEGF существуют и другие, не менее значимые, звенья патогенеза, которые могут определять эффективность или неэффективность лечения. В связи с этим, изучение автором других цитокинов и их роли в развитии и течении заболевания, а

также разработка прогностических критериев эффективности терапии. Несомненно, является весьма актуальной задачей.

Оформление диссертационной работы и оценка ее содержания

Работа выполнена на базе Иркутского филиала ФГЛАУ «МИТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России и ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. Диссертация изложена на 156 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования и клинической характеристики больных, двух глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 17-ю рисунками и 25-ю таблицами. Список литературы включает 52 отечественных и 151 зарубежных источников.

Во введении автор четко формулирует цель и задачи исследования. Диссертант определяет целью разработать прогностические критерии эффективности анти-VEGF терапии и восстановления зрительных функций у больных с макулярным отеком, обусловленным окклюзией вен сетчатки. Автор ставит перед собой пять основных задач, которые логически, продолжая друг друга, обеспечивают последовательную реализацию поставленной цели.

Глава первая представляет собой обзор литературы, в котором автор обстоятельно, всеобъемлюще анализирует имеющиеся сведения как отечественных, так и зарубежных авторов по изучаемой проблеме. Демонстрируя современное состояние проблемы, автор подводит к изложению собственного материала.

Вторая глава диссертации представлена подробным описанием методов клинического обследования и лечения больных с окклюзией ретинальных

вен, а так же характеристикой основных клинических групп и группы контроля.

В третьей главе изложены результаты собственных исследований. Исследование основывается на анализе клинико-функционального состояния 84 человек с макулярным отеком, перенесших окклюзию центральной вены сетчатки или ее височной ветви в сроки от 3 недель до 3 месяцев и лиц группы контроля, ориентированных на рефракционную лениэктомю.

В рамках работы всем пациентам с ОВС было выполнено обязательное 2-кратное введение ранибизумаба. До инъекции и через 1 месяц после первой инъекции проводилось всестороннее офтальмологическое обследование и исследование баланса цитокинов во влаге передней камеры. В зависимости от степени изменения остроты зрения, через 1 месяц после первой инъекции ранибизумаба все пациенты были разделены на 2 группы - с достаточным и недостаточным клиническим эффектом. Далее представлен анализ соматического состояния пациентов, некоторых показателей гемостаза и предикторов тромботических осложнений, результатов углубленного офтальмологического обследования в каждой исследуемой группе с использованием современных высокоинформативных методов диагностики, анализ цитокинового статуса внутриглазной влаги у больных с ОВС и в группе контроля. Важнейшими «находками» в этой части являются уникальные данные ОКТ-ангиографии, которые позволили не только выявить, но и количественно оценить изменения макулярного кровотока в отдельных сегментах и слоях сетчатки. Автор показал, что подобное ухудшение макулярного кровотока сопровождается снижением функциональной активности сетчатки, о чем свидетельствовали изменения остроты зрения и ЭРГ. Проведенный корреляционный анализ указал на тесноту связей между параметрами ангио-ОКТ и ЭРГ. Исследование баланса цитокинов во влаге передней камеры методом мультиплекса позволило наиболее полно выяснить причины и механизмы эффективности анти-VEGF терапии и резистентности к ней.

В четвертой главе Злобин И.В. проводит оценку изменений офтальмологического статуса и баланса цитокинов во влаге передней камеры в ответ на однократное введение ранибизумаба. Интересными и оригинальными оказались полученные результаты ОКТ-ангиографии, демонстрирующие расширение аваскулярных зон в глубоком сосудистом сплетении и существенное снижение плотности капиллярной сети в макуле у пациентов с недостаточным эффектом анти-VEGF терапии. При оценке цитокинового статуса влаги передней камеры, после инъекции анти-VEGF, выявлено, что у больных в группе с недостаточным эффектом, фактический уровень провоспалительных цитокинов и хемокинов, в отличие от оппозитной группы, оставался высоким, что указывает на степень ишемизации сетчатки и хронизацию воспалительного процесса.

Далее автор логично, используя многофакторный дискриминантный анализ, приходит к разработке прогностических критериев эффективности антиангиогенного лечения макулярного отека при ОВС.

В главе «Заключение» отражены наиболее важные моменты исследования. Автор приводит анализ собственных результатов исследования, сопоставляя их с данными литературы.

Выводы и практические рекомендации построены на основании проведенного исследования, логично и конкретизируют наиболее значимые научные и практические результаты работы.

Научная новизна и практическая значимость работы

Автором впервые показано, что недостаточный клинический эффект анти-VEGF терапии у пациентов с ОВС характеризуется не только отсутствием улучшения остроты зрения, недостаточным снижением макулярного отека и концентрации VEGF, но и расширением аваскулярных зон в макуле в поверхностном и глубоком сосудистых сплетениях, снижением плотности капиллярной сети в макуле при сопоставимой

площади периферической ишемии сетчатки. Кроме того выявлено, что амплитуда b-волны ЭРГ и осцилляционный индекс, а так же их соотношение с показателями нормы отражают глубину ишемического поражения сетчатки и являются объективными прогностическими критериями эффективности анти-VEGF терапии, высокой концентрацией провоспалительных цитокинов и хемокинов.

Важными являются данные о том, что у обследуемых больных выявлен не только высокий уровень VEGF, но и провоспалительных цитокинов и хемокинов, особенно в группе с недостаточным эффектом анти-VEGF терапии.

Автором впервые разработаны прогностические критерии эффективности антиангиогенной терапии и восстановления остроты зрения у пациентов с окклюзией ретинальных вен.

Новизна исследования определяет и его высокую практическую значимость. В частности, более широкое применение метода ОКТА-ангиографии позволяет повысить эффективность диагностики нарушений макулярного кровотока у пациентов с ОВС. Кроме того, полученные достоверные данные электроретинографии также могут быть использованы в качестве объективного маркера ишемии сетчатки. Внедрение в клиническую практику критериев эффективности антиангиогенной терапии макулярного отека при окклюзии ретинальных вен, помогут прогнозировать эффективность лечения и возможность восстановления зрения.

Обоснованность и достоверность полученных результатов и выводов

Методологически верно определены цель и задачи исследования. Диссертационная работа выполнена на достаточном клиническом материале с использованием современных диагностических методик. Глубокий анализ данных, использование приемов многофакторной статистической обработки

результатов подтверждают достоверность исследований, обоснованность и аргументированность выносимых на защиту положений, выводов и практических рекомендаций.

По теме диссертации автором опубликовано 19 печатных работ, 8 из которых -- в журналах, включенных в «Перечень периодических изданий, рекомендованных ВАК РФ», а также входящих в базу цитирования Scopus и Web of Science. Материалы диссертации были неоднократно представлены на различных научных конференциях, от региональных до международных.

Суть работы четко сформулирована в автореферате.

Вопросы и замечания

Замечания не носят принципиальный характер и не влияют на значимость данной работы.

Вопросы:

1. На каком основании был выбран режим 2 ежемесячные обязательные инъекции и далее по требованию?
2. На странице 8 автореферата указано, что основным критерием оценки эффективности в клинических исследованиях, является острота зрения определяемой на фороптере с предъявлением опто типов ETDRS. В работе представлены данные не по ETDRS. По какой методике определяли остроту зрения в работе и почему.
3. В какие сроки после перенесенного инфаркта миокарда и инсульта проводили интравитреальное введение?

4. На странице 96 диссертации автор пишет, что: «Целью данного этапа работы было: определить механизмы действия анти-VEGF терапии ранибизумабом у пациентов с различным клиническим эффектом». Возможно ли изменение механизмов анти-VEGF терапии у разных пациентов?

Заключение

Диссертационная работа Злобина Игоря Владимировича на тему: «Прогнозирование эффективности антиангиогенного лечения макулярного отека, обусловленного окклюзией вен сетчатки» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является самостоятельной квалификационной работой, проведенной на высоком научно-методическом уровне, в которой получен интересный материал и содержится решение актуальной научно-практической задачи: на основании проведенных клиничко-лабораторных исследований разработаны прогностические критерии эффективности антиангиогенной терапии макулярного отека у больных с ОВС. Кроме того, проведена оценка отдаленных результатов лечения этих больных и определены патогенетически-обоснованные подходы к персонализированной терапии, что имеет существенное практическое значение.

Диссертация написана автором самостоятельно, обладает внутренним единством, содержит новые научные результаты, положения, обладает научной и практической значимостью.

По своей актуальности, научной значимости, полноте изложения и обоснованности выводов, диссертационная работа Злобиной Лины Николаевны отвечает требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842

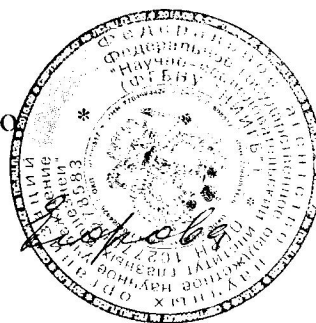
от 24.09.2013, предъявляемым ВАК Минобразования и науки РФ к кандидатским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.07 глазные болезни.

Официальный оппонент

заведующая отделом
клинических исследований
в офтальмологии
ФГБНУ «Научно-исследовательский
институт глазных болезней»,
доктор медицинских наук

Будзинская Мария Викторовна

Подпись д.м.н. Будзинской М.В. заверяю
Ученый секретарь
ФГБНУ «НИИ Глазных болезней»
доктор медицинских наук



Егорова Г.Б.

17 июля / 2017г

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт глазных болезней» Российской академии наук
Адрес - 119021, Москва, ул. Россолимо, 11 А,Б
Телефон +7(499) 248-04-69
Адрес электронной почты info@eyeacademy.ru