

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

**доктора медицинских наук Дидковского Николая Антоновича
на диссертационную работу Руденко Евгении Александровны
на тему «Клинико-иммунологические корреляции эндокринной
офтальмопатии. Критерии иммунологической ремиссии/прогрессирования
заболевания», представленной на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук по специальностям: 14.01.07 - глазные болезни, 14.03.09 -
клиническая иммунология, аллергология**

Актуальность темы исследования

Диссертация Руденко Е.А. посвящена изучению клинико-иммунологических взаимосвязей эндокринной офтальмопатии (ЭОП), поиску иммунологических маркеров риска развития, прогрессирования и ремиссии заболевания, а также разработке надежных способов прогнозирования активности и тяжести заболевания в различные сроки наблюдения.

Актуальность темы определяется недостаточной изученностью причин клинического полиморфизма, порождающих массу ошибок в клинической диагностике и запоздалому лечению. Это отягощает исходы заболевания, в частности, косметологический и зрительный прогноз, приводя к психосоциальной дезадаптации пациента. По данным зарубежных экспертов, ЭОП на приеме у окулиста диагностируют у 70% больных, в 14% случаев правильный диагноз ставят только через год, у 13% больных – через 2 года. Отечественные авторы указывают, что при первичном обращении к районному офтальмологу у 11% больных ЭОП не диагностируется.

К сложностям клинической диагностики ЭОП добавляется отсутствие четкого алгоритма лабораторной диагностики. Ассоциативная связь с аутоиммунной тиреоидной патологией сместила ракурс лабораторно-иммунологических исследований в сторону тиреоидных антител. При этом на практике используются исключительно антитела к рецептору тиреотропного гормона (АТ к рТТГ). В литературе имеются единичные публикации,

посвященные изучению взаимосвязи клинических проявлений ЭОП с другими тиреоидными антителами или антителами нейрональной дифференцировки. Между тем, обладая определенным патогенным потенциалом, такие антитела могут повысить активность и тяжесть заболевания. В связи с чем, любые разработки, предоставляющие практическим офтальмологам ценные инструменты для диагностики, прогнозирования течения и исходов заболевания, чрезвычайно актуальны. В этом аспекте, перспективным признан поиск и идентификация иммунологических маркеров заболевания.

Сегодня все еще отсутствует единство взглядов на иммунопатогенез ЭОП. Одни исследователи считают его экстраклеточным проявлением аутоиммунного заболевания щитовидной железы. Другие – самостоятельным аутоиммунным заболеванием со своим спектром аутоантигенов и аутоантител, а, следовательно, – своих мишеней аутоиммунной агрессии в орбите. Согласно первой концепции заболевание орбиты должно разрешиться самостоятельно по завершении радикального лечения тиреоидной патологии и персистенции тиреоидных аутоантител в системном кровотоке, что должно привести к купированию всех экстраклеточных проявлений. Вторая концепция предполагает хронизацию аутоиммунного воспаления структур орбиты по причине продолжающейся циркуляции экстраклеточных аутоантител, что обосновывает обязательное лечение ЭОП на этапе ее манифестации, независимо от активности и тяжести, на основе инновационных иммунологических технологий. В связи с чем, исследования, направленные на решение этой дилеммы представляются не менее актуальными и своевременными. Вышеизложенное придает чрезвычайную актуальность исследованиям, представленным в диссертации Руденко Е.А.

Достоверность и новизна основных выводов и результатов диссертации

Диссертационная работа представляет собой рандомизированное проспективное исследование с протоколом, разработанным с учетом «Федеральных стандартов Российской Федерации диагностики и лечения эндокринной офтальмопатии». Алгоритм сбора и обработки данных четко прописан и соответствует всем требованиям к аналогичным международным

исследованиям такого плана. Исследования проведены при непосредственном участии экспертов-эндокринологов (ЭНЦ эндокринологии) и офтальмологов. Количество пациентов в исследуемой популяции с заявленной нозологией и сроки наблюдения за ними достаточны для статистического анализа любого уровня. Инновационные технологии моделирования заболевания проведены на базе современных биостатистических методов анализа ФГБУ «Государственного научно-исследовательского центра профилактики медицины» Министерства здравоохранения РФ. Они включают линейный регрессионный анализ с возможностью моделирования течения и исходов заболевания. Это позволяет причислить к классу «А» степень достоверности и обоснованности результатов.

Научные положения, выводы и практические рекомендации представляются обоснованными и законченными.

Диссертационная работа состоит из нескольких полноценных и самостоятельных фрагментов, каждый из которых несет в себе элементы новизны.

Оценивая динамику частоты глазных симптомов тиреотоксикоза в ходе медикаментозного, хирургического лечения и радиодтерапии, автор дифференцировал глазные проявления тиреотоксикоза от симптомов, присущих истинно аутоиммунному заболеванию орбиты - эндокринной офтальмопатии. Это раскрыло возможности ранней клинической диагностики заболевания. Используя различные современные методы статистического анализа, диссертант тщательно их обосновывает. Наряду с этим, она приводит обоснование двойственного происхождения симптомов.

В работе освещена взаимосвязь различных типов тиреоидных аутоантител и клинического симптомокомплекса ЭОП. Проведен корреляционный анализ и представлены доказательства отягощающего влияния феномена мультисеропозитивности тиреоидных антител на ключевые характеристики заболевания: тяжесть и активность.

Впервые проведено серологическое картирование с маркерами нейрональной дифференцировки и представлено значение экстратиреоидных аутоантител в механизмах развития оптической нейропатии при эндокринной офтальмопатии.

Выявление нейрональных маркеров, способствующих раннему распознаванию оптической нейропатии при ЭОП, раскрывает возможности лабораторной диагностики и своевременного лечения больных. Такой шаг, безусловно, способствует более благоприятному течению заболевания и направлен на улучшение качества их жизни. Таким образом, наряду с научной новизной результаты исследования обладают и достаточной практической значимостью.

Практическая и научная ценность работы

В ходе исследования путем корреляционного анализа диссертанту удалось определить признаки, позволяющие осуществлять раннюю клиническую диагностику ЭОП.

Раскрыты возможности прогнозирования клинико-рентгенологической формы заболевания на основе тиреоидных антител.

В работе предоставлены клинико-инструментальные доказательства роли нарушений тиреоидного аутоиммунитета в механизмах воспаления структур орбиты, а также идентифицированы иммуно-молекулярные факторы риска развития оптической нейропатии, ассоциированной с эндокринной офтальмопатией: комплексный системный дефицит антител к актину и фодрину, избыточная продукция антител к родопсину и α -кристаллину.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению

Диссертация написана в традиционном стиле и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы», 2-х глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа изложена на 141 странице компьютерного текста, содержит 44 рисунка и 35 таблиц. Библиографический список включает 171 источник, из которых 45 отечественных и 126 зарубежных.

Введение диссертации посвящено актуальности проблемы, цели, соответствующей названию темы, задачи исследования, отражены научная новизна и практическая значимость диссертации.

Обзор литературы в полной мере раскрывает современное состояние проблемы. Описана эпидемиология, клинические проявления, доказательства роли тиреоидного и экстратиреоидного аутоиммунитета в патогенезе эндокринной офтальмопатии, а также подводит к неизученным или малоизученным аспектам.

В главе 2, посвящённой материалам и методам исследования, детально описаны клинико-иммунологическая характеристика изучаемой популяции, офтальмологические методы исследования, а также характер иммунологических исследований системного и местного иммунитета. Отражены методы статистического анализа результатов исследования.

В главе 3 отражены основные результаты работы, посвященной поиску инструмента ранней клинической диагностики заболевания. Представлены: анализ клинического симптомокомплекса эндокринной офтальмопатии в зависимости от тиреоидных дисфункций; влияние различных методов лечения заболевания щитовидной железы на глазные симптомы тиреотоксикоза; изучение характера связи глазных симптомов тиреотоксикоза с основными характеристиками эндокринной офтальмопатии: тяжестью и активностью; изучение возможностей ранней клинической диагностики ЭОП; изучение роли тиреотоксикоза в клиническом течении эндокринной офтальмопатии. Главным результатом этого фрагмента стал «Способ ранней клинической диагностики», поданный автором в качестве заявки на изобретение. Что подтверждает приоритет и новизну ее клинических разработок.

Глава 4 содержит результаты изучения влияния тиреоидного и экстратиреоидного аутоиммунитета в клинике, течении и прогнозе ЭОП. Отражены результаты поиска тканей-мишеней аутоиммунной агрессии в орбите для тиреоидных аутоантител с помощью корреляционных исследований на основе данных высокоточной мультиспиральной компьютерной томографии.

Одним из важнейших фрагментов диссертационной работы стали уникальные формулы, благодаря которым определены ключевые внешние и внутренние (устраняемые и неустраняемые) факторы риска развития и прогрессирования эндокринной офтальмопатии. Это раскрывает практическому офтальмологу возможности воздействия на патогенные механизмы, приводящие к снижению риска развития заболевания, или его активности и тяжести на любом из этапов наблюдения.

Выводы и практические рекомендации, представленные в диссертации, отражают основные результаты проведённого исследования и полностью соответствуют поставленным задачам.

Замечаний по оформлению работы нет.

Полнота изложения результатов диссертации в научной печати

По материалам исследования опубликовано 16 работ, в том числе 11 статей опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Получен 1 патент на изобретение и подана заявка на второе изобретение (приоритетная справка).

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

В автореферате полностью отражены основные положения диссертации, включает общую характеристику работы, описание материала и методов исследования, результаты работы, выводы, практические рекомендации и список соращений. Автореферат оформлен в соответствии с требованиями, дополнен таблицами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационное исследование Руденко Евгении Александровны на тему: «Клинико-иммунологические корреляции эндокринной офтальмопатии. Критерии иммунологической ремиссии/прогрессирования заболевания» является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, имеющей значение для офтальмологии (совершенствование методов диспансеризации пациентов с эндокринной офтальмопатией) и клинической иммунологии и

аллергологии (усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики аллергических и иммунопатологических процессов). По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационное исследование полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденное постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335), а ее автор заслуживает искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.07 – глазные болезни и 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Официальный оппонент

заведующий лабораторией клинической иммунологии

ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России

доктор медицинских наук,

профессор



Дидковский Николай Антонович

«ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь

ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России

кандидат биологических наук,

старший научный сотрудник



Васильева Людмила Львовна

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства», 119435, г. Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1а
Телефон/Факс: + 7 (499) 246-4409
E-mail: info@rcpcm.org