

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук профессора Еричева Валерия Петровича на диссертационную работу Соломатиной Марии Викторовны «Клинико-диагностические и иммуномолекулярные аспекты нормотензивной глаукомы», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.07 – глазные болезни, 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Актуальность избранной темы

Среди разнообразных форм первичной открытоугольной глаукомы значительный интерес представляет нормотензивная глаукома, что обусловлено трудностями диагностики начальной стадии заболевания, прогрессирующим ухудшением зрительных функций на фоне нормального офтальмотонуса. В связи с отсутствием основного фактора риска глаукомы – повышенного внутриглазного давления, заболевание часто выявляется на поздних стадиях, приводя к необратимой слепоте. Несмотря на активное многолетнее изучение, патогенетические механизмы развития глаукомной оптической нейропатии (ГОН) исследованы недостаточно, что вызывает значительные трудности в ранней диагностике и делает малоэффективными лечебные мероприятия. В последнее десятилетие активно изучаются иммунные механизмы глаукоматозного процесса. В развитии глаукомной оптической нейропатии важную роль играют апоптозу ганглиозных клеток сетчатки, развитию которого способствует нарушение аксонального тока, реализуемого за счет механического (повышенное ВГД) и сосудистого фактора. Вместе с тем известно, что развитие апоптоза определяется балансом про- и антиапоптотических молекул, осуществляющих контроль регуляции данного механизма и определяющих чувствительность клеток к этому процессу. Доказано повышение серологического уровня антител к белкам теплового шока, цитоскелетным белкам и белкам-регуляторам клеточного метаболизма, подтверждена гиперреактивность антител к ним. Это направление малоизучено и требует дальнейших глубоких исследований в связи с перспективой выхода на качественно новый уровень диагностики и патогенетически ориентированного лечения. Таким образом, диссертационная работа Соломатиной М.В. по исследованию клинико-диагностических и иммуномолекулярных аспектов

нормотензивной глаукомы, является актуальной, имеет научное и практическое значение.

Достоверность и новизна результатов диссертации

Достаточный объем клинического материала, применение комплекса современных методов исследования, корректная статистическая обработка полученных результатов определяют достоверность вынесенных научных положений, выводов и рекомендаций диссертационной работы. Работа построена на комплексном обследовании 72 больных с нормотензивной глаукомой (НТГ) и 25 человек контрольной группы по четко обозначенным критериям включения и исключения пациентов.

Научная новизна диссертационной работы заключается в проведении серологического картирования с широким спектром антител, подтверждающего роль aberrantных дефектов гуморального иммунитета в механизмах развития ГОН. Диссертантом впервые представлены морфологические доказательства участия аутоантител в патогенезе глаукомы, выявлена и изучена зона иммунного конфликта при ГОН. Доказано присутствие АТ в структурах сетчатки (наружном и внутреннем плексиформных слоях, в фоторецепторах), зрительного нерва, в цилиарной мышце, цилиарном эпителии и трабекулярной сети. Обнаружены морфологические признаки несостоятельности гематофтальмического барьера на всех уровнях, включая гематоводянистый и гематоретинальный. Впервые представлены морфологические (депозиты IgG) и иммунологические свидетельства (изменение серологического уровня АТ к родопсину) перестройки фоторецепторов при глаукоме, что имеет важное значение для определения топографии первоначального повреждения при глаукоме.

Научная и практическая ценность диссертации

Научно-практическое значение полученных результатов заключается в обосновании надежных экспертных критериев ранней диагностики НТГ методом оптической когерентной томографии (средняя толщина сетчатки в нижне- и височно-наружной зонах, показатель асимметрии интегрального объема нейроретинального пояска, минимальной толщины фовеа и средней толщины сетчатки в фовеа), выявлении скрытых диагностических возможностей тонографии в комплексе с пахиметрией. Идентифицированы и предложены к практическому

внедрению иммуномолекулярные маркеры риска развития ГОН при НТГ. Выявленные системные и местные нарушения на уровне молекулярного и иммунного гомеостаза, высоко коррелирующие с экспертными критериями зрительных дисфункций и тканевого гомеостаза (морфометрические показатели сетчатки и диска зрительного нерва), подтверждают важную роль иммуномолекулярных механизмов в патогенезе НТГ.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа построена в традиционном стиле, включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результаты собственных исследований и их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы и список сокращений. Диссертация представлена на 147 страницах машинописного текста и иллюстрирована 30 таблицами и 39 рисунками. Библиографический список состоит из 223 источников, из которых 60 - отечественных и 163 - зарубежных авторов. Во введении отражена актуальность диссертации, сформулированы цель, основные задачи работы, научная новизна, теоретическая и практическая значимость результатов исследования.

В обзоре литературы представлен анализ современных представлений об известных и предполагаемых механизмах патогенеза глаукомной оптической нейропатии. Проанализированы известные клинические особенности и факторы риска развития НТГ. В главе «Материалы и методы» дана характеристика пациентов с НТГ. Основную группу составили 72 пациента с НТГ; из них начальную стадию верифицировали на 76 глазах, развитую – на 30, далекозашедшую и терминальную – на 22. Перечислены инструментальные и иммунологические методы исследования, используемые автором в работе. Исследован широкий спектр антител в сыворотке крови (n=62) и слезной жидкости (n=124) больных с НТГ методом иммуноферментного анализа. Диссертант подтвердил участие иммунных реакций на уровне периферического отдела зрительного анализатора морфологически на энуклеированных глазах пациентов с терминальной открытоугольной глаукомой (n=30). Выявлены депозиты антител в сетчатке, зрительном нерве, цилиарной мышце, трабекуле.

В третьей главе автор представляет результаты проведенных исследований по поиску экспертных критериев ранней диагностики нормотензивной глаукомы, используя для этого имеющиеся в наличии инструменты для диагностики: статическую автоматическую периметрию, тонографию, пахиметрию и оптическую когерентную томографию (ОКТ). Изучена роль тонографических показателей (коэффициента Беккера и коэффициента легкости оттока) в комплексе с данными пахиметрии в диагностике начальной стадии заболевания. Прослежены закономерности развития зрительных дефектов на начальной стадии глаукомы и в ходе эволюции заболевания. Используя имеющуюся диагностическую базу, автор обнаружила, что прогрессирование НТГ сопровождается ремоделированием макулы. Это проявлялось снижением толщины макулы в ходе эволюции заболевания. Полученные данные легли в основу предложенных экспертных диагностических ОКТ-параметров для диагностики ранних стадий НТГ (истончение сетчатки в нижне- и височно-наружных отделах макулы). Для ранней диагностики НТГ диссертант также рекомендует использовать показатели асимметрии интегрального объема нейроретинального пояса, минимальной и средней толщины фовеа. В четвертой главе проанализированы результаты иммуномолекулярного исследования. Проведено серологическое картирование с широким спектром АТ, выявлены комплексные нарушения иммуномолекулярного гомеостаза. Морфологические исследования тканей глаза продемонстрировали депозиты IgG в сетчатке, зрительном нерве, цилиарном теле, трабекулярной сети и иммунные реакции с их участием в этих структурах. Выявлены морфологические признаки несостоятельности гематофтальмического барьера на всех уровнях, указывающие на возможность доставки антител из системного кровотока. Таким образом, полученные данные подтверждают роль иммуномолекулярных механизмов в патогенезе глаукомной оптической нейропатии.

Заключение обобщает основные положения работы, содержит анализ собственных результатов. Выводы полностью отражают результаты исследования, отличаются четкостью формулировок и обоснованностью. Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

Опубликование основных результатов диссертации в научной печати

Результаты диссертационной работы отражены в 13 научных работах, 7 из них – в

рецензируемых журналах и изданиях, входящих в перечень ВАК. Материалы диссертации доложены и обсуждены на научно-практических конференциях.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат в полной мере отражает основные положения диссертации, включает общую характеристику работы, описание материала и методов исследования, результаты собственных исследований, выводы, практические рекомендации и список сокращений.

Заключение

Диссертация Соломатиной Марии Викторовны на тему: «Клинико-диагностические и иммуномолекулярные аспекты нормотензивной глаукомы» является законченной научно-квалификационной работой, в которой доказана роль аутоиммунных механизмов в патогенезе глаукомы, что имеет существенное значение для офтальмологии и иммунологии. По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.07 – глазные болезни, 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Руководитель отдела глаукомы
ФГБНУ «НИИ глазных болезней»
д.м.н., профессор



В.П. Еричев

Подпись Еричева В.П.
«Заверяю»
Ученый секретарь, д.м.н.

Г.Б. Егорова

«___» _____ 2015 года

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт глазных болезней» 119435, г. Москва, ул. Россолимо, д.11. Телефон: +7(499)2480125.
info@eyecademy.ru