

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук Плюховой Анны Анатольевны на диссертационную работу Егорян Лидии Борисовны «Офтальмологические проявления хронических миелопролиферативных новообразований», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.5. Офтальмология (медицинские науки), 3.1.28. Гематология и переливание крови (медицинские науки)

Актуальность темы диссертации

В общемировом масштабе проблема окклюзии сосудов сетчатки и диска зрительного нерва (ДЗН) продолжает сохранять свою актуальность и являются существенной причиной потери зрения во многих возрастных группах. Среди всех сосудистых заболеваний органа зрения окклюзия вен сетчатки является второй по распространенности после диабетической ангиоретинопатии. Такие микрососудистые изменения, как точечные интравитреальные кровоизлияния, микроаневризмы, могут проявляться незаметно для пациента. Окклюзия сосудов сетчатки или ДЗН, кровоизлияния в стекловидное тело, обширные суб- или преретинальные кровоизлияния являются причиной значительного снижения остроты зрения. Такие сосудистые заболевания сетчатки зачастую связаны с системными сердечно-сосудистыми факторами риска, такими как повышенное артериальное давление, сахарный диабет, возраст и курение и встречаются при различных системных патологиях (гипертоническая болезнь, сахарный диабет, анемия различного генеза), в том числе гематологических нарушениях.

При хронических миелопролиферативных новообразованиях (ХМПН) поражение глаз наиболее часто является вторичным вследствие различных гематологических нарушений, таких как анемия, тромбоцитопения, повышенная вязкость крови или развитие оппортунистических инфекций. Данная группа пациентов в ряде случаев получает специфическую таргетную терапию, влияние которой на глаз на данный момент остаётся неизученным.

В представленной диссертационной работе Егорян Лидии Борисовны были обследованы пациенты с такими ХМПН, как миелофиброз (МФ) (первичный и вторичный (постполицитемический и посттромбоцитемический)) и хронический миелолейкоз (ХМЛ). Благодаря использованию современных методов исследования (микропериметрии, оптической когерентной томографии (ОКТ), ОКТ-ангиографии), изучена светочувствительность макулярной области сетчатки, сосудистая плотность и плотность гемоперфузии сетчатки, хориоидеи и ДЗН, проведен поиск на наличие взаимосвязей между офтальмологическими проявлениями МФ и ХМЛ и показателями гемограммы, группой риска, мутационным статусом пациентов, проведён анализ на наличие мутации JAK2V617F в периферической крови у пациентов с окклюзией центральной вены сетчатки (ЦВС) или её ветвей, что, в свою очередь, позволило автору доказать эффективность и безопасность таргетной терапии в лечении МФ и ХМЛ со стороны органа зрения, разработать алгоритм диагностики и офтальмологического ведения пациентов с МФ и ХМЛ и больных с окклюзией ЦВС и её ветвей без установленного диагноза ХМПН. В связи с чем, актуальность проведенной диссертационной работы не вызывает сомнения.

**Степень обоснованности и достоверности научных положений,
выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Все научные положения диссертации четко сформулированы, аргументированы, соответствуют цели и задачам работы, подтверждены использованием достаточного объема клинического материала, включающего результаты обследования 158 пациентов с ХМПН (миелофиброзом и хроническим миелолейкозом), 53 пациента с окклюзией ЦВС или её ветвей и 30 здоровых лиц. Достоверность полученных результатов обусловлена применением в диссертации грамотно спланированного протокола исследования, включившего в себя современные методы офтальмологической и лабораторной диагностики.

Выводы и рекомендации соответствуют цели и поставленным задачам диссертационной работы, логически вытекают из результатов исследования и имеют подробное обоснование. Вследствие чего, степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций следует считать высокой.

Основные положения диссертационного исследования были доложены и обсуждены на научно–практических конференциях и конгрессах. Содержание диссертационной работы отражено в 8 печатных работах, из них 4 статьи в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, 3 – в изданиях, включенных в международную базу данных и систему цитирования SCOPUS и 3 тезиса .

Научная новизна исследований

Ценность и новизна научной работы состоит в том, что впервые были продемонстрированы частота и разнообразие офтальмологических проявлений на значительной когорте больных с ХМПН как в дебюте заболеваний, так и в процессе лечения, впервые показано влияние современной таргетной терапии на состояние органа зрения у пациентов с МФ и ХМЛ, продемонстрирована зависимость частоты и выраженности глазных проявлений от клинико-гематологических параметров при МФ и ХМЛ, впервые была исследована ассоциация степени тяжести глазных проявлений с наличием мутаций JAK2V617F, CALR, MPL, недрайверных мутаций генов эпигенетической регуляции, транскрипторов и сплайсинга у пациентов с ХМПН. Впервые показано негативное влияние мутации JAK2V617F на состояние глаза. В данной работе впервые описана частота выявляемости Ph-негативных ХМПН среди офтальмологических пациентов с окклюзией центральной вены сетчатки или ее ветвей, разработан алгоритм диагностики и ведения пациентов с офтальмологическими проявлениями ХМПН и больных с окклюзией ЦВС или её ветвей без установленного диагноза ХМПН.

Значимость полученных результатов для практики

Полученные в ходе данной работы результаты демонстрируют безопасность и положительный терапевтический эффект специфической таргетной терапии со стороны органа зрения (руксолитиниба для МФ, нилотиниба для ХМЛ). Для клинической практики предложен алгоритм диагностики и ведения пациентов с окклюзией ЦВС или её ветвей (качественный анализ на наличие мутации JAK2V617F в периферической крови) и мониторинга пациентов с офтальмологическими проявлениями ХМПН, которая основана на анализе офтальмологических характеристик (сосудистая плотность и плотность гемоперфузии сосудов поверхностного и глубокого капиллярного сплетений сетчатки, слоя хориокапилляров и глубокого слоя хориоидеи, ДЗН, светочувствительности макулярной области).

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

Диссертационная работа Егорян Лидии Борисовны построена по традиционному принципу. Работа изложена на 169 страницах, состоит из введения, глав обзор литературы, материалы и методы исследования, собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, включающего 212 источников (16 отечественных и 196 зарубежных). Иллюстративный материал включает в себя 20 таблиц и 31 рисунок.

Во «Введении» автор обосновывает актуальность проводимого исследования, степень разработанности темы диссертационного исследования на основании которой четко формулирует цель и задачи исследования, указывает основные положения, выносимые на защиту, научную новизну, отмечает теоретическую и практическую значимость полученных результатов.

Глава «Обзор литературы» наглядно показывает недостаточную изученность проблемы и освещает принципы современной инструментальной и лабораторной диагностики ХМПН, офтальмологические проявления при

ХМПН, представленные в небольшом количестве работ на ограниченных когортах пациентов. Проведен подробный анализ и определена значимость мутационного статуса пациента.

В главе «Материалы и методы исследования» представлена подробная характеристика клинического материала, достаточная для получения достоверных выводов (98 больных с миелофиброзом, 60 с хроническим миелолейкозом, 53 пациента с дебютом окклюзии ЦВС или её ветвей и 30 здоровых участников исследования), критерии включения и исключения пациентов из исследования. Больные были обследованы на современных высокотехнологических визуализирующих приборах (фоторегистрация глазного дна, оптическая когерентная томография с функцией ангиографии, фундус–микропериметрия), что подтверждает объективность полученных данных. Отдельный раздел посвящен описанию лабораторных методов исследования (определение мутационного статуса пациента). Подробно описаны методы статистической обработки полученных результатов.

В третьей главе последовательно описаны результаты собственных исследований. Глава построена в соответствии с исследуемыми задачами. Обследована группа пациентов с дебютом первичного миелофиброза, больных с первичным и вторичным МФ, получающих терапию гидрохлоридом ируксолитинбом. Затем группа пациентов с дебютом хронического миелодного лейкоза и получающих терапию иматинибом и нилотинибом. Проведено сравнение данных оптической когерентной томографии и ОКТ-ангиографии, микропериметрии и фоторегистрации глазного дна для анализа морфологических и микроциркуляторных изменений сетчатки, хориоидеи и диска зрительного нерва, рассмотрены корреляции между количеством лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, уровнем гемоглобина и офтальмологическими проявлениями. А у пациентов с миелофиброзом также между степенью риска прогрессии по DIPSS, степенью фиброза и наличием мутаций JAK2V617F, CALR, MPL. Автор также

описывает результаты определения мутации JAK2V617F в периферической крови у пациентов с окклюзией ЦВС или её ветвей.

В «Заключении» автор суммирует полученные результаты собственного исследования на основании чего приводит офтальмологическую схему диагностики и введения больных МФ, ХМЛ и окклюзией ЦВС или её ветвей.

Выводы, сделанные на основе выполненных исследовательских задач, полностью согласуются. Оформление диссертации соответствует современным требованиям и стандартам.

Существенных замечаний к диссертационной работе не имеется.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Содержание автореферата соответствует тексту диссертации, полноценно отражены актуальность темы диссертационного исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, основные результаты и их обсуждение, а также выводы и практические рекомендации.

Содержание автореферата в полной мере отражает основные положения диссертационной работы.

Список замечаний по диссертации и автореферату

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет.

Заключение

Диссертация Егорян Лидии Борисовны «Офтальмологические проявления хронических миелопролиферативных новообразований» является законченной научно-квалификационной работой, имеющей существенное значение в офтальмологии и содержащей новое решение актуальной задачи –

изучение офтальмологических проявлений ХМПН и создание алгоритма офтальмологического обследования больных с данными нозологическими формами (МФ и ХМЛ).

По актуальности, глубине и объему проведенных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа Егорян Лидии Борисовны полностью соответствует требованиям п. 9 "Положения о присуждении ученых степеней", утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в ред. Постановлений Правительства РФ от 30.07.2014 №723, от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 №748, от 29.05.2017 №650, от 28.08.2017 №1024, от 01.10.2018 №1168, от 20.03.2021 №426, от 11.09.2021 №1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.5. Офтальмология (медицинские науки), 3.1.28. Гематология и переливание крови (медицинские науки).

Официальный оппонент,
Главный научный сотрудник отдела патологии
сетчатки и зрительного нерва
ФГБНУ «НИИГБ им. М.М. Краснова»,
доктор медицинских наук

А.А. Плюхова

Подпись доктора медицинских наук Плюховой А.А. заверяю

Учёный секретарь
ФГБНУ «НИИГБ им. М.М. Краснова»
доктор медицинских наук
«20» ноября 2024 г.



А.А. Антонов

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова»
Юридический и почтовый адрес: 119021, г. Москва, ул. Россолимо, 11 корпус А и Б
Тел.: +7(499) 110-45-45
e-mail: info@eyeacademy.ru
Сайт в интернете: <http://www.niigb.ru>