

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.3.054.03

на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Минздрава России на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук.

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 17 декабря 2024г., № 6

О присуждении **Егорян Лидии Борисовне**, гражданке Российской Федерации, ученой степени **кандидата** медицинских наук.

Диссертация на тему: **«Офтальмологические проявления хронических миелопролиферативных новообразований»** по специальности **3.1.5. Офтальмология** (медицинские науки), **3.1.28. Гематология и переливание крови** (медицинские науки) принята к защите 16 октября 2024 г., протокол № 66 диссертационным советом 21.3.054.03 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, Москва, ул. Баррикадная, д.2/1 стр.1, приказ № 561/нк от 03.06.2021г.

Соискатель Егорян Л.Б., 1995 года рождения, в 2019 году закончила лечебный факультет ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по специальности «Лечебное дело». В 2021 году завершила обучение в ординатуре по образовательной программе высшего образования по специальности 31.08.59 Офтальмология в ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

В период подготовки диссертации соискатель Егорян Лидия Борисовна обучалась в очной аспирантуре на кафедре офтальмологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (приказ от 13.08.2021 г. №161-а).

Диссертация на тему «Офтальмологические проявления хронических миелопролиферативных новообразований» выполнена на кафедре офтальмологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Егорян Л.Б. с 2022 года по настоящее время работает в ГБУЗ ММНКЦ имени С.П. Боткина ДЗМ в должности врача-офтальмолога.

Научный руководитель:

Мошетьова Лариса Константиновна, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, зав. кафедрой офтальмологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, президент ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Виноградова Ольга Юрьевна – доктор медицинских наук, заместитель заведующего Московским городским гематологическим центром, ведущий научный сотрудник ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ.

Оппоненты:

Плюхова Анна Анатольевна, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова», отдел патологии сетчатки и зрительного нерва, главный научный сотрудник.

- **Морозова Елена Владиславовна**, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, отдел онкологии, гематологии и трансплантологии для подростков и взрослых, руководитель отдела.

- дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Положительный отзыв составлен заведующим кафедрой глазных болезней ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, д.м.н., профессором, академиком РАН Нероевым Владимиром Владимировичем; заведующим кафедрой госпитальной терапии № 2 ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, д.м.н., профессором Евдокимовым Владимиром Вячеславовичем и утвержден проректором по научной работе ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, д.м.н., профессором, Крихели Нателлой Ильиничной.

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, из них 4 – в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ:

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Егорян, Л.Б. Ожклюдзия центральной вены сетчатки как дебют хронического миелопролиферативного новообразования/ Мошетьова Л.К., Егорян Л.Б., Виноградова О.Ю., Шихбабаева Д.И., Туркина К.И. // Уральский медицинский журнал. - 2024. - №23(2). - С. 123-130. 7/1,4 с. ИФ – 0,213; К – 2.
2. Егорян, Л.Б. Клинико-гематологические факторы прогноза эффективности применения риксолитиниба при первичном и вторичном миелофиброзе. Результаты проспективного одноцентрового исследования. / Виноградова О.Ю., Панкрашкина М.М., Неверова А.Л., Шихбабаева Д.И., Мурзабекова М.А., Черников М.В., Попова А.В., Косенкова В.П., Егорян Л.Б., Птушкин В.В. // Онкогематология. - 2024. - № 19(3). - С. 16-33. 19/1,9 с. ИФ – 0,630; К – 1, Scopus.
3. Егорян, Л.Б. Современные представления об офтальмологических проявлениях хронических миелопролиферативных новообразований. / Мошетьова Л.К., Егорян Л.Б., Виноградова О.Ю., Туркина К.И., Шихбабаева Д.И. // Вестник Российской академии медицинских наук. - 2023. - №78(3). - С. 208-212. 4/0,8 с. ИФ – 1,438, К – 1, Scopus.
4. Егорян Л.Б. Молекулярные маркеры как возможные предикторы эффективности таргетной терапии миелофиброза: одноцентровое исследование. / Виноградова О.Ю., Шихбабаева Д. И., Кобзев Ю. Н., Неверова А. Л., Панкрашкина М. М., Малахо С. Г., Черников М. В., Мурзабекова М. А., Попова А. Г., Егорян Л. Б., Кречетова А. В., Птушкин В. В. // Онкогематология. - 2023. - №18(4). - С. 115-134. 19/1,58 с. ИФ – 0,630, К – 1, Scopus.
5. Егорян Л.Б. Офтальмологические проявления хронического миелоидного лейкоза (дебют). / Егорян Л.Б., Мошетьова Л.К., Виноградова О.Ю., Шихбабаева Д.И., Туркина К.И. // Медицинский вестник Башкортостана. - 2023;- №6(108). С. 76-80. 4/0,8 с. ИФ – 0,280, К – 2.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

1. Отзыв от доктора медицинских наук Меликян Анаит Левоновны, заведующего отделением стандартизации методов лечения гематологических заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Отзыв положительный, замечаний не содержит.
2. Отзыв от доктора медицинских наук, профессора Анисимовой Светланы Юрьевны, Глазной врач ООО Глазной центр «Восток-Прозрение». Отзыв положительный, замечаний не содержит.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что официальные оппоненты являются компетентными учеными в соответствующей отрасли медицинской науки и имеющими публикации в сфере офтальмологии и гематологии и переливания крови, а

ведущая организация признана своими достижениями в медицине и способна определить научную и практическую ценность диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- **определено**, что офтальмологические проявления сопровождают миелофиброз (МФ) и хронический миелолейкоз (ХМЛ) уже в дебюте заболеваний: достоверно более высокая частота ангиопатии сетчатки, ангиоретинопатии, снижения светочувствительности сетчатки в макулярной области, ремоделирования фовеолярной аваскулярной зоны (увеличение периметра, уменьшение индекса окружности), низких показателей сосудистой и перфузионной плотности сетчатки, хориоидеи и диска зрительного нерва, а также уменьшения толщины субфовеолярной хориоидеи при первичном миелофиброзе и ее увеличение при хроническом миелолейкозе по сравнению с контрольной группой. Это подтверждает необходимость включения консультации врача-офтальмолога в алгоритм обследования больных с этими нозологическими формами.

- **установлено**, что терапия руксолитинибом миелофиброза по оцененным параметрам безопасна для органа зрения и имеет позитивный терапевтический эффект в сравнении с дебютом миелофиброза и терапией гидроксикарбамидом: меньше периметр фовеолярной аваскулярной зоны, больше показатели сосудистой и перфузионной плотности сетчатки, хориоидеи и диска зрительного нерва.

- **выявлено**, что достоверное преимущество показателей состояния органа зрения имели пациенты с ХМЛ, получавшие нилотиниб (медиана терапии - 84 (6-259) мес.), по сравнению с больными в дебюте заболевания: больше светочувствительность сетчатки в макулярной зоне и толщина субфовеолярной хориоидеи, меньше периметр фовеолярной аваскулярной зоны, больше показатели сосудистой и перфузионной плотности сетчатки, хориоидеи и диска зрительного нерва. Иматиниб при длительности терапии 6 мес. не показал достоверное улучшение состояния глаза.

- **установлено**, что у больных с МФ имеется достоверная связь увеличения частоты ангиопатии сетчатки и ангиоретинопатии с количеством тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$, эритроцитов - менее $3,7 \times 10^{12}/\text{л}$, уровнем гемоглобина менее 100 г/л, высокой степенью фиброза (MF-3), наличием мутации JAK2V617F, а также увеличения частоты ангиопатии с количеством лейкоцитов менее $4,0 \times 10^9/\text{л}$ и более $9,0 \times 10^9/\text{л}$, эритроцитов - более $5,1 \times 10^{12}/\text{л}$, высокой степенью риска по DIPSS. У больных с дебютом первичного миелофиброза (ПМФ) достоверно коррелируют показатели сосудистой и перфузионной плотности слоя хориокапилляров с уровнем тромбоцитов и гемоглобина.

- **определено**, что у пациентов с ХМЛ имеется достоверная связь увеличения частоты ангиопатии сетчатки и ангиоретинопатии с количеством лейкоцитов более $9,0 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов - менее $100 \times 10^9/\text{л}$, эритроцитов - менее $3,7 \times 10^{12}/\text{л}$, уровнем гемоглобина менее 100 г/л, а также увеличения частоты ангиопатии сетчатки - с количеством лейкоцитов менее $4,0 \times 10^9/\text{л}$. У

больных, получающих терапию иматинибом, показатели сосудистой и перфузионной плотности достоверно коррелируют с уровнем эритроцитов.

- **предложено** с целью исключения хронических миелопролиферативных новообразований (ХМПН) при диагностике у пациента окклюзии центральной вены сетчатки или ее ветвей проведение молекулярно-генетического исследования для определения драйверной мутации в гене JAK2 и разработан алгоритм обследования таких пациентов

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- **расширены** представления об офтальмологических проявлениях ПМФ и ХМЛ в дебюте заболевания, а также в процессе лечения МФ цитостатическим препаратом гидроксикарбамид, таргетной терапией руксолитинибом, ХМЛ - таргетной терапией иматинибом и нилотинибом.

Практическое значение полученных соискателем результатов исследования подтверждается тем, что:

- **представленные результаты** диссертационной работы способствуют оптимизации алгоритма обследования больных с МФ и ХМЛ.

- **предложена** схема диагностики и ведения пациентов в дебюте ХМПН с тромботического события в виде окклюзии центральной вены сетчатки или её ветвей, основанная на определении уровня мутантного аллеля JAK2V617F в периферической крови.

- **предложена** схема офтальмологического контроля и мониторинга состояния пациентов с ХМПН на фоне терапии с помощью офтальмологических параметров (плотности гемоперфузии и сосудистой плотности поверхностного и глубокого капиллярных сплетений сетчатки, слоя хориокапилляров и глубокого слоя хориоидеи, светочувствительности сетчатки в макулярной области).

Научная новизна:

- **продемонстрированы впервые** в отечественной клинической практике частота и разнообразие офтальмологических проявлений на значительной когорте больных ХМПН как в дебюте заболеваний, так и в процессе лечения.

- **показано** впервые влияние современной таргетной терапии на состояние органа зрения у пациентов с МФ и ХМЛ.

- **доказана** зависимость частоты и выраженности глазных проявлений от клинико-гематологических параметров при МФ и ХМЛ.

- **исследована** впервые 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.

- **описана** впервые частота выявляемости Ph- ХМПН среди офтальмологических пациентов с окклюзией центральной вены сетчатки или ее ветвей.

- **разработана** схема диагностики и алгоритм ведения пациентов с офтальмологическими проявлениями ХМПН в зависимости от нозологической формы, получаемой терапии.

Оценка достоверности результатов исследования: научные положения, выводы и практические рекомендации, изложенные в диссертации, основаны на результатах тщательного инструментального исследования 158 пациентов (311 глаз) с верифицированным ХМПН, 53 - с установленным диагнозом окклюзия центральной вены сетчатки или её ветвей (53 глаза), 30 человек из группы контроля использованием современных офтальмологических методов исследования с последующей обработкой полученных данных адекватными методами математической статистики. Выводы и практические рекомендации логически верны.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии в выполнении всех этапов научной работы, в определении задач, составлении плана исследования, обосновании актуальности темы исследования и степени разработанности проблемы, формулировании целей и задач, определении методологического подхода и методов решения задач. Автором самостоятельно проанализированы 212 источников отечественной и зарубежной литературы. Автор лично проводил все стандартное и специальное офтальмологическое обследование пациентов, включенных в исследование. В процессе работы автором были проведены сбор и анализ сведений историй болезни, анализ полученных данных, их статистическая обработка, интерпретация полученных результатов, сформулированы выводы и практические рекомендации, подготовлены материалы для публикации по теме диссертационной работы - 8 научных работ (из них 4 статьи в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, 3 – в изданиях, включенных в международную базу данных и систему цитирования SCOPUS и 3 тезиса).

Диссертационным советом сделан вывод о том, что диссертация Егорян Лидии Борисовны представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, в которой решена научная задача по изучению офтальмологических проявлений хронических миелопролиферативных новообразований (миелофиброза и хронического миелолейкоза в дебюте заболевания и в процессе терапии) с целью создания алгоритма офтальмологического обследования что соответствует критериям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями в редакции Постановления Правительства РФ от 16.10.2024 г. № 1382), предъявляемым к диссертационным работам, а ее автор заслуживает искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.5. Офтальмология (медицинские науки), 3.1.28. Гематология и переливание крови (медицинские науки).

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, из них 10 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации (3.1.5. - 7 д.м.н.; 3.1.28. - 3 д.м.н.), участвовавших в заседании, из 24 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение ученой степени - 18, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель
диссертационного совета
д.м.н., профессор, академик РАН

Ученый секретарь
диссертационного совета
д.м.н., профессор



Серова Н.К.

Карпова Е.П.

«17» декабря 2024 г.