

## ОТЗЫВ

Официального оппонента Файзрахманова Рината Рустамовича, доктора медицинских наук, заведующего центром офтальмологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертацию Зубковой Маргариты Юрьевны «Функциональные, структурные и микроваскулярные изменения зрительного нерва и сетчатки при рассеянном склерозе», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.5 – Офтальмология.

### Актуальность темы диссертации

Рассеянный склероз (РС) – это хроническое воспалительное и дегенеративное заболевание центральной нервной системы, которое является одной из ведущих причин инвалидности у молодых людей. Заболеваемость РС значительно возросла в последние десятилетия, из-за чего в настоящее время это заболевание привлекает внимание многих исследователей. В мире от РС страдают более 2,8 миллиона человек, причем заболевание чаще всего начинается в молодом возрасте с 20 до 40 лет. РС характеризуется поражением миелиновой оболочки нервных волокон, что приводит к нарушению передачи нервных импульсов, и, как следствие, к неврологическим симптомам. Одним из ключевых триггеров воспалительного процесса при РС является иммунная атака на миелин, опосредованная Т-лимфоцитами. Это приводит к образованию очагов демиелинизации, аксональному повреждению и, в конечном итоге, к прогрессирующей нейродегенерации. Оптический неврит – одно из наиболее часто встречаемых проявлений рассеянного склероза, нередко являющееся первым клиническим проявлением РС. Патофизиологические механизмы рассеянного склероза, приводящие к изменениям зрительного нерва и сетчатки, могут рассматриваться в качестве биомаркеров как в ранней диагностике, так и в оценке течения заболевания.

Современные методы лечения РС направлены на подавление воспалительного процесса и замедление прогрессирования заболевания. Препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС), такие как интерфероны, глатирамера ацетат, а также более новые агенты, включая моноклональные антитела и ингибиторы сфингозин-1-фосфат рецепторов, существенно изменили подходы к терапии, что подчеркивает актуальность поиска неинвазивных биомаркеров, которые могут служить прогностическими критериями ответа на терапию.

Расширение возможностей диагностических методов, таких как электрофизиологические исследования, статическая автоматизированная периметрия, оптическая когерентная томография (ОКТ) и оптическая когерентная томография с режимом ангиографии (ОКТ-А), позволяет углубить понимание взаимосвязи структурных, микроваскулярных и функциональных изменений параметров зрительного нерва и сетчатки. Следовательно, выявление специфических биомаркеров способствует раннему определению признаков прогрессирования заболевания, и, следовательно, способствовать улучшению оценки эффективности проводимой терапии рассеянного склероза.

В связи с вышеизложенным, диссертационная работа Зубковой Маргариты Юрьевны, посвященная изучению возможностей диагностики функциональных, структурных и микроваскулярных изменений зрительного нерва и сетчатки является актуальной, своевременной и имеет теоретическое и практическое значение.

### **Научная новизна исследования и практическая значимость**

Научная новизна выполненной работы не вызывает сомнений и обусловлена проведенным автором углубленным изучением и анализом изменений зрительного нерва и сетчатки при разных клинических типах течения и при наличии эпизодов оптического неврита.

Автором впервые проведен анализ и идентифицирован комплекс структурно-функциональных и микроваскулярных изменений зрительного нерва и сетчатки, а также показано их соответствие степени инвалидизации пациентов с РС. Впервые продемонстрированы особенности изменения решетчатой пластинки склеры и выявлены топографические особенности изменений нейрональных ретинальных слоев. На основе выявленных изменений автором разработаны практические рекомендации, помогающие контролировать течение и прогрессирование РС.

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

В диссертации представлены четко обоснованные научные положения, основанные на правильно построенной методологии исследования, с применением современных методов эпидемиологических и клинических исследований. Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, основана на достаточном количестве клинического материала (318 глаз). В диссертационной работе применены современные методы исследования, а также методы статистической обработки. Пациентам кроме стандартного офтальмологического обследования, проводились статическая автоматизированная периметрия, регистрация зрительно вызванных потенциалов, определение пространственной контрастной чувствительности, оптическая когерентная томография и оптическая когерентная томография в режиме ангиография.

Использованные в работе методики применены адекватно и их выбор соответствует поставленным в работе задачам. Научные положения, представленные в диссертации, аргументированы четко и подтверждены результатами статистического анализа. Обоснованность научных положений работы не вызывает сомнений.

Основные положения диссертации опубликованы в 7 статьях в рекомендованных журналах ВАК.

Результаты диссертационного исследования представлены на 3 научно-практических конференциях офтальмологов и 1 неврологической научно-практической конференции.

### **Оценка содержания диссертации**

Диссертация изложена на 147 страницах машинописного текста состоит из введения, трех глав, содержащих обзор литературы, описание материала и методов исследования, результаты собственных исследований, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы. Работа иллюстрирована 17 таблицами и 48 рисунками. Список литературы включает 173 источника (13 отечественных и 160 зарубежных).

В главе «Введение» четко сформулированы цель и задачи исследования. Диссертантом определена цель: изучить основные функциональные, структурные и микроваскулярные изменения ЗН и сетчатки у пациентов с РС и их взаимосвязь с критериями активности заболевания. Автор ставит перед собой шесть основных задач, которые логически, продолжая друг друга, обеспечивают реализацию поставленной цели.

В главе «Обзор литературы» представлен анализ имеющихся сведений как отечественных, так и зарубежных источников по изучаемой проблеме. Автор демонстрирует современное состояние проблемы, подводя к изложению собственного материала.

В главе «Материалы и методы» Зубковой М.Ю. представлен логичный и стройный дизайн исследования и подробное описание методов офтальмологического обследования пациентов с рассеянным склерозом.

В третьей главе изложены результаты собственных исследований. Работа основана на анализе собственных данных обследования 227 пациентов с рассеянным склерозом.

Методы обследования включают стандартное и специальное офтальмологическое обследование с оценкой данных периметрии, зрительно вызванных потенциалов, пространственной контрастной чувствительности, оптической когерентной томографии и оптической когерентной томографии в режиме ангиографии. Автором проанализированы структурно-функциональные и микроваскулярные изменения сетчатки у пациентов в группах исследования, более выраженных у пациентов, имеющих ОН в анамнезе, а также показано соответствие описанных изменений степени инвалидизации пациентов с РС. Авторы продемонстрировали вклад микроглиальных агентов при помощи анализа наличия и локализации гиперрефлективных фокусов, чаще встречаемых при ОН. Изменение параметров решетчатой пластинки является подтверждением прогрессирования нейродегенеративного процесса, усугубляющегося при наличии ОН. При этом наиболее чувствительным маркером потери нейрональных ретинальных слоев является снижение  $cpGCL+IPL$  в нижнем секторе, и дальнейшее максимальное поражение ниже-носового сектора при прогрессировании РС.

В главе «Заключение» автор приводит анализ собственных результатов исследования, сопоставляя их с данными крупных рандомизированных и исследований реальной клинической практики, подтверждая логичность и завершенность исследования.

Выводы полностью соответствуют поставленной цели и задачам, практические рекомендации построены на основании проведенного исследования, логично и конкретизируют наиболее значимые научные и практические результаты работы.

Содержание автореферата полностью отражает основные положения диссертации Зубковой М.Ю., изложена на 23 страницах, включает 13 рисунков и 9 таблиц.

## **Список замечаний по диссертации и автореферату**

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

В плане дискуссии хотелось бы задать вопрос:

1. На сколько разная базисная терапия проводилась у пациентов, включённых в исследования, и не могли ли повлиять принимаемые препараты на полученные результаты исследования?
2. Насколько на Ваш взгляд важным является оценка именно пространственной контрастной чувствительности вместо обычных контрастных тестов у пациентов с РС и насколько актуально применение данного метода, учитывая возможность изменения КЧ при различной патологии как переднего, так и заднего отрезка глазного яблока?

### **Заключение**

Диссертационная работа Зубковой Маргариты Юрьевны на тему «Функциональные, структурные и микроваскулярные изменения зрительного нерва и сетчатки при рассеянном склерозе», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.5 – Офтальмология, является самостоятельной квалификационной работой, проведенной на высоком научно-методическом уровне, в которой получен интересный материал и содержится решение актуальной научно-практической задачи. Кроме того, проведена оценка результатов реальной клинической практики 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 и научно-практической значимости, работа Зубковой М. Ю. полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденных постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 г. в редакции постановления Правительства РФ №1786 от 26 октября 2023 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а её автор заслуживает присвоения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.5 – офтальмология.

Согласен на обработку моих персональных данных

Заведующий кафедрой глазных болезней  
Института усовершенствования врачей,  
заведующий Центром офтальмологии  
ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова»  
Минздрава России, доктор медицинских  
наук

Р.Р. Файзрахманов

«ЗАВЕРЯЮ»

Заместитель генерального директора по  
научной и образовательной деятельности  
ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова»  
Минздрава России, кандидат  
медицинских наук



А.А. Пулин

« 1 » ноября 2024 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 105203 г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70.

Тел: 7(499) 464-03-03; E-mail: info@pirogov-center.ru