

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента

Дроздовой Елены Александровны

на диссертационную работу Бирюковой Анастасии Александровны «Клиническая эффективность симвастатина, его влияние на цитокиновые биомаркеры у больных неинфекционным увеитом», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности «14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология»

Актуальность темы диссертационного исследования

Актуальность темы исследования определяется высокой распространенностью, тяжестью, хроническим и рецидивирующим характером течения увеитов, высоким уровнем инвалидизации пациентов, а также преимущественным поражением лиц молодого и трудоспособного возраста. Увеит приводит к снижению качества жизни и развитию инвалидности по зрению в 25-30% случаев. В настоящее время известны лишь некоторые составные элементы механизма, приводящие к развитию внутриглазного воспаления. Доказано, что в патогенезе неинфекционных увеитов важное значение имеет развитие аутоиммунного воспаления, в результате изменяется концентрация про- и противовоспалительных цитокинов слезы и сыворотки крови. Продолжение исследований в этой области позволят расширить представления о патогенезе неинфекционного увеита, клиническом течении, а также обосновать новые подходы к оптимальной терапии. Лечение тяжелых форм неинфекционных увеитов является одной из наиболее сложных проблем офтальмологии и нацелено на модуляцию и подавление иммунного ответа. Препаратами первой линии общепризнаны глюкокортикоиды (ГК), при их недостаточном эффекте назначаются иммуносупрессивные препараты и биологические агенты. Однако применяемые схемы лечения не всегда приводят к купированию воспаления, что определяется: резистентностью к лечению, развитием серьезных побочных эффектов, возникновением обострения увеита при снижении дозы ГК. В связи с этим, поиск новых стероид-сберегающих препаратов в лечении неинфекционного увеита является высокоактуальной проблемой офтальмологии.

На основании вышесказанного, диссертационное исследование Бирюковой А.А., посвященное изучению эффективности симвастатина в комплексном лечении больных неинфекционным увеитом и оценке его влияния на цитокиновые биомаркеры у больных неинфекционным увеитом, является актуальным и значимым для науки и практической медицины.

Научная новизна исследования

В работе А.А. Бирюковой впервые установлено, что комбинация стандартного лечения и симвастатина в терапии больных неинфекционным увеитом приводит к повышению частоты ответа на лечение до 96% случаев к концу 8 недели, против 44% у больных, получавших лечение только глюкокортикоидами, снижению активности проявлений заболевания и улучшению остроты зрения. Впервые установлено, что добавление симвастатина способствует более быстрому наступлению клинического эффекта, начало которого регистрируется уже на четвертой неделе лечения у 92% пациентов, а в контрольной группе у 16 % больных. Впервые показано, что сочетанная комбинированная терапия увеита с применением симвастатина оказывает стероид-сберегающий эффект. Автором установлены новые данные об изменении уровней цитокинов в слезной жидкости и сыворотке крови при неинфекционном увеите: содержание IL-6 и IL-8 в слезной жидкости независимо ассоциировано с продолжительностью болезни и не связано с активностью внутриглазного воспаления. Не выявлено влияние применяемой в работе терапии на уровень IL-6, IL-8, IL - 10 в слезе и IL-6, IL-18, TNF α в сыворотке периферической крови.

Научно-практическая значимость исследований

На основании комплексного клинико-инструментального исследования автором выполнен анализ течения неинфекционного увеита при использовании различных методов терапии. На основании результатов лабораторного исследования установлено увеличение концентрации провоспалительных цитокинов в слезной жидкости пациентов с неинфекционным увеитом.

Автором впервые применено комплексное лечение неинфекционного увеита, включающая добавление симвастатина к стандартному лечению увеита. Впервые показано, что использование предложенной технологии лечения приводит к повышению клинической эффективности лечебных вмешательств, снижает активность местного воспалительного процесса.

Практическое значение работы заключается в обосновании принципиально новой стратегии лечения аутоиммунных увеитов, основанной на использовании статинов в сочетанной терапии, что более чем в два раза увеличивает эффективность монотерапии ГК, значительно ускоряет начало терапевтического действия, обладает стероид-сберегающим эффектом, снижая риск развития нежелательных явлений приема глюкокортикоидов.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Полученные в диссертации результаты дополняют знания о роли цитокинов в развитии и клиническом течении увеита и могут использоваться в качестве основы выбора терапии неинфекционного увеита и дальнейшего расширения показаний к использованию симвастатина.

Достоверность и обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации

Проведенные в диссертации исследования выполнены на современном методологическом уровне с четко обоснованными научными положениями. Проведенные исследования полностью соответствуют поставленной цели и задачам диссертации и выполнены в полном объеме. Достаточная выборка пациентов, продуманный дизайн, применение критериев включения и исключения при отборе пациентов, использование современных методов и соответствующая поставленным задачам статистическая обработка свидетельствует о достоверности и обоснованности полученных результатов. Все положения, выносимые на защиту, подтверждены полученными результатами. Выводы соответствуют фактическому материалу и отражают суть проведенных исследований. Следует отметить личное участие автора во всех этапах клинической части работы (набор пациентов, оценка клинической картины, заполнение регистрационных карт). Научные положения и выводы, сформулированные в диссертации, представлены и обсуждены на международных и российских научных конференциях. Основные результаты исследования опубликованы в 6 печатных работах, включая 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Оценка содержания и завершенности диссертации

Диссертация написана в традиционном стиле и включает в себя введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов, заключение и выводы. Материал диссертации изложен на 144 страницах машинописного текста, иллюстрирован 5 рисунками и 39 таблицами. Список литературы содержит 240 источников.

Во введении четко представлена актуальность избранной темы, степень ее разработанности. Цель работы четко сформулирована и соответствует характеру исследования; задачи исследования в полной мере раскрывают цель диссертации. Далее автор представляет научную новизну и практическую значимость работы, основные положения, выносимые на защиту, результаты апробации материалов исследования, сведения о публикации основных материалов.

Представленные автором литературный обзор основан лишь на работах зарубежных авторов, без учета отечественных исследований по вопросам иммунопатогенеза неинфекционного увеита, что не позволило автору в полной мере представить проблему и обосновать ряд полученных в работе данных. С другой стороны, отобранные зарубежные публикации в целом отражают состояние проблемы. Тест обзора достаточно структурирован и логичен, написан с соблюдением норм русского языка.

В главе «Материалы и методы» автор подробно описывает принципы отбора пациентов. Автором выполнено клиническое обследование 138 пациентов с неинфекционным увеитом, которые в дальнейшем разделены на группы наблюдения по различию методов терапии и лабораторной диагностики. Далее дается детальное описание иммунологических методов и используемых методов статистической обработки. Выбор методов исследования адекватен для решения поставленных цели и задач диссертационного исследования. Наиболее значимым и ценным является применение метода рандомизации для оценки эффективности нового метода лечения.

В главе «Результаты собственных исследований» показана эффективность приема симвастатина на фоне стандартной терапии. На основании детального анализа клинических маркеров активности внутриглазного воспаления показано, что на 4-й неделе лечения положительный эффект был зарегистрирован у 92% больных опытной группы и у 16% контрольной. В конце наблюдения эффективность в опытной группе увеличилась до 96%, что в 2 раза превысило результаты в группе контроля (44%). Таким образом, автором показано, что дополнительный прием симвастатина больными неинфекционным увеитом ассоциирован с выраженным уменьшением потребности в ГК и повышением частоты стероид-сберегающего ответа на терапию. Поскольку сравниваемые группы отличались в 2,4 раза по частоте носительства HLA-B27 и сопутствующего анкилозирующего спондилита, автор предположил влияние генетической предрасположенности на особенности иммунного ответа и полученные результаты. Для исключения предполагаемого влияния в работе был проведен стратифицированный анализ эффективности симвастатина в 2-х подгруппах: позитивной по HLA-B27 (анкилозирующий спондилит) и негативной по HLA-B27 (отсутствие анкилозирующего спондилита). Результаты анализа чувствительности подтвердили данные, полученные в основной группе обследованных, и показали, что клиническая эффективность дополнения симвастатина к лечению ГК не зависит от HLA-B27-статуса/наличия анкилозирующего спондилита у пациентов. Далее оценивалась концентрация цитокинов слезы у больных неинфекционным увеитом по сравнению со здоровыми людьми, содержание про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови, а также анализ их корреляции с клиническими и

демографическими данными. В ходе исследования установлено, что в слезной жидкости пациентов увеличивается содержание IL-6, IL-8 и IL-10 в сравнении со здоровыми людьми, однако при проведении статистических расчётов показано, что полученные данные не связаны с выраженностью воспаления глаза на момент осмотра, а также с проведением противовоспалительной терапии увеита. В то же время показано, что повышение содержания IL-6 и IL-8 ассоциировалась с длительностью течения увеита. Исследование сывороточных цитокинов показало, что концентрация IL-6, IL-18, TNF α не коррелирует с основными клиническими характеристиками болезни и не чувствительна к изменениям, обусловленным лечением симвастатином и традиционной терапией как в опытной, так и контрольной группах. Таким образом, автором получены новые данные о концентрации цитокинов в слезе и сыворотке крови и убедительно доказано, что исследуемые цитокины не могут применяться в качестве биомаркеров активности внутриглазного воспаления и предиктора ответа на терапию.

В главе «Обсуждения» проведено обоснованное сопоставление полученных результатов с данными литературы. Раздел «Заключение» посвящен подведению краткого итога проделанной работы.

Выводы работы конкретны, информативны, полностью соответствуют поставленным задачам и вытекают из полученных результатов исследования.

Автореферат диссертации оформлен в соответствии с существующими требованиями, а его содержание соответствует данным, представленным в диссертации, и содержит основные результаты, необходимые для суждения об обоснованности выводов.

Диссертационная работа по своему содержанию полностью соответствует специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Текст диссертации содержит небольшое количество опечаток, не дискредитирующих общего благоприятного впечатления о работе. Принципиальных замечаний к работе нет.

В ходе изучения диссертационной работы возникли следующие вопросы:

1. Чем Вы руководствовались при выборе конкретных цитокинов для исследования в данной работе?

2. Насколько достоверно можно оценивать активность внутриглазного воспалительного процесса по исследованию слезной жидкости, являющейся в большей степени продуктом МАЛТ глазной поверхности, и сыворотки крови, учитывая особый иммунный статус глаза?

Заключение

Диссертационная работа Бирюковой Анастасии Александровны «Клиническая эффективность симвастатина, его влияние на цитокиновые биомаркеры у больных неинфекционным увеитом» является законченной научно-квалификационной работой, в которой решены поставленные научные задачи, имеющие значение для клинической иммунологии - изучена эффективность и безопасность включения симвастатина в стандартную терапию больных неинфекционным увеитом, произведена оценка содержания ряда провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в слезной жидкости и сыворотки периферической крови пациентов с увеитом и оценена связь с демографическими и клиническими показателями.

По своей актуальности, методическому уровню, научной новизне, теоретической и практической значимости, обоснованности научных выводов диссертационная работа Бирюковой А.А. полностью соответствует требованиям ВАК РФ к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук в п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 N 842 (ред. от 1.10.2018, с изм. от 26.05.2020). Автор достоин присуждения ему ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Официальный оппонент,
заведующий кафедрой глазных болезней
ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, доцент

« 06 » апреля 2022 г.

Подпись Дроздовой Елены Александровны заверяю:

Дроздова Елена Александровна



ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ
Управление кадров
Т.В. Казакова
06.04.2022 г.

Юридический и почтовый адрес:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

454092, Российская Федерация, Челябинская область, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.

Тел. +8 (351) 232-73-71,

Электронная почта kanc@chelsma.ru,

Сайт в интернете www.chelsma.ru