

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук професора САКОВИЧА Василя Микитовича на дисертацію Осами Мохаммада Мітеба Аль-Джарраха на тему: «оптимізація сучасних підходів лікування вологої форми вікової макулярної дегенерації з урахуванням клінічних та біомолекулярних маркерів», представлену до захисту у спеціалізовану вчену раду ДФ 05.600.082 створена згідно до наказу в.о. ректора ЗВО Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова № 147 від 29 вересня 2023 року на підставі рішення Вченої ради ВНМУ ім. М.І. Пирогова № 2 від 28 вересня 2023 року з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

1. Ступінь актуальності обраної теми.

Вікова макулярна дегенерація (ВМД) – це одне з найбільш поширених захворювань органів зору та є основною причиною порушень зору у людей віком старше 40 років. ВМД має прогресуючий характер, а гострота зору знижується через те, що захворювання уражає центральний відділ сітківки ока – макулу. У наш час проблема ВМД набула особливої актуальності у зв'язку зі збільшенням тривалості життя людей і процесом постаріння населення, тобто підвищення питомої ваги осіб похилого віку в структурі всієї популяції в країнах з високим рівнем економічного розвитку.

В Україні ситуація з поширеністю ВМД незмінно погіршується. У загальній структурі сліпоти більше 60% припадає на дистрофічні зміни сітківки, серед яких ВМД займає далеко не останнє місце. Так, за останні 20 років щорічна кількість пацієнтів з цією патологією, вперше визнаних інвалідами по зору, збільшилася в 2,5 рази. Численні генетичні фактори, ліпідний обмін, оксидативний стрес і старіння відіграють важливу роль в етіології ВМД. Волога (ексудативна або неоваскулярна) ВМД є найпоширенішою формою прогресивної ВМД. Так, за даними статистики 10-15 % усіх атрофічних форм ВМД трансформуються в неоваскулярні. Водночас в рідкісних випадках може спостерігатися поєднання атрофічних та неоваскулярних ознак ВМД при переході однієї форми в іншу.

Неоваскуляризація, яка виникає при «вологій» формі, призводить до крововиливів у внутрішніх шарах сітківки або субретинальному просторі, що в кінцевому результаті веде до фіброзу ураженої ділянки та незворотнього погіршення зору до повної сліпоти. Дисертант обрав комбінацію трьох поліморфізмів трьох генів (rs11200638 гена HTRA1, rs2010963 гена VEGFA, rs1800629 гена TNF). В Україні мало робіт, що присвячені вивченню рівень резистентності до терапії афліберсептом при лікуванні вологої форми вікової макулярної дегенерації та роль генетичних маркерів (поліморфних варіантів rs2010963 гена VEGFA, rs11200638 гена HTRA1 та rs1800629 гена TNF) в персоналізації антиангіогенної терапії.

Тому, обрана тема дисертаційного дослідження Осамі Мохаммада Мітеба Аль-Джарраха на тему: «Оптимізація сучасних підходів лікування вологої форми вікової макулярної дегенерації з урахуванням клінічних та біомолекулярних маркерів», однозначно є актуальною і вкрай важливою як для теоретичної, так і для практичної медицини.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Дисертація загалом виконана на належному високому науковому та методичному рівні, відповідному вимогам до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії.

Основні положення дисертаційної роботи опубліковано у 4 наукових фахових виданнях а також представлені матеріали міжнародних науково-практичних конференцій у трьох тезах. Результати дослідження презентувалися на 3 науково-практичних конференціях професійного спрямування, що дозволило впровадити їх у навчальний та лікувальний процес.

3. Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях.

Отримані дисертантом конкретні результати досліджень, основні положення та висновки дисертації, які ґрунтуються на результатах дослідження, характеризуються науковою новизною.

Дисертантом було виявлено, що наявність мутантної алелі C rs2010963 гена VEGFA вірогідно підвищує ризик резистентності до anti-VEGF терапії. Особливо виражену схильність до резистентності при наявній алелі C спостерігали в ділянках ОКТ 2 (OR=5,89; 95 % CI 3,31 – 10,49) та ОКТ 3 (OR=4,76; 95 % CI 2,79 – 8,13). Водночас у носіїв мутантних генотипів TC та CC найбільша прогностична значущість була встановлена в ділянках ОКТ 2, ОКТ 4, та ОКТ 8 ($p < 0,001$). Серед пацієнтів з гетерозиготою ризик відсутності відповіді на лікування в цих частинах ретини був вищим у 2,7 раза (RR=2,7; 95 % CI 1,556 – 4,8), 2,9 раза (RR=2,9; 95 % CI 1,7 – 5,03), та у 2,6 раза (RR=2,6; 95 % CI 1,6 – 4,12) відповідно, ніж у пацієнтів з генотипом ОНП ($p < 0,001$). Разом з тим, для носіїв варіанту CC ризик був значно вищим і в ділянці ОКТ 2 був більшим у 6,1 раза (RR=6,1; 95 % CI 3,66 – 10,27), в зоні ОКТ 4 – 4,9 раза (RR=4,9; 95 % CI 2,9 – 8,29), а в ділянці ОКТ 8 – 4,23 раза (RR=4,23; 95 % CI 2,7 – 6,556) ($p < 0,001$), ніж у хворих з генотипом TT ($p < 0,001$).

Низька клінічна ефективність anti-VEGF терапії при наявності мутантної алелі A поліморфізму rs1800629 гена TNF найбільш виражено спостерігалась у ділянках ОКТ 3, ОКТ 4 та ОКТ 8, які у 2,01 (OR=2,01; 95 % CI 1,169 – 3,45), 3,1 (OR=3,1; 95 % CI 1,686 – 5,7) та 2,81 (OR=2,81; 95 % CI 1,56 – 5,059) рази мали більшу схильність до розвитку резистентності до препаратів anti-VEGF. Також виявлено, що при генотипі GA найбільша прогностична значущість прослідковується в ділянках ОКТ 4 (RR=1,77; 95 % CI 1,218 – 2,56) і ОКТ 8 (RR=1,9; 95 % CI 1,17 – 3,175) ($p < 0,05$), а при генотипі AA – у зонах ОКТ 4 (RR=3,77; 95 % CI 2,17 – 6,58), ОКТ 8 (RR=3,1; 95 % CI 1,7 – 5,59). Отримані результати дослідження доповнюють напрацювання інших авторів із обраної теми та обґрунтовано доводять необхідність оцінки впливу поліморфізму генів на розвиток вікової макулярної дегенерації.

Основні положення дисертаційної роботи опубліковано у 4 наукових фахових виданнях а також представлені трьома тезами матеріалів міжнародних науково-практичних конференцій. Результати дослідження презентувалися на 3 науково-практичних конференціях професійного рівня і впроваджені у навчальний та лікувальний процес.

4. Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Дисертаційне дослідження базується на достатньому кількісному матеріалі спостережень та ретельному якісному і кількісному формуванні груп дослідження відповідно до його мети і завдань.

Методи досліджень, що використані в роботі, є сучасними, інформативними і адекватні поставленим завданням. У відповідності до завдань дослідження всім обстеженим було виконано оптичну когерентну томографію для визначення профілю сітківки та показників макулярної ділянки сітківки. Статистична обробка первинного цифрового матеріалу проведена коректно. Назва дисертації відповідає її змісту. Основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації, що містяться в дисертації, науково обґрунтовані, базуються на фактичних даних, є логічним підсумком отриманих результатів досліджень.

Наукові положення базуються на аналізі великого масиву джерел літератури, включаючи провідні дослідження з обраної проблематики в рецензованих фахових виданнях. Висновки та рекомендації засновані на опрацьованих автором даних власного дослідження з проведенням відповідного статистичного аналізу, що підтверджує їх достовірність.

Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

Під час виконання дисертаційного дослідження здобувач показав високий рівень володіння методологією наукової діяльності, як на етапах підготовки до проведення дисертаційних досліджень – проведення інформаційно-патентного пошуку, розробка плану досліджень, його мети та завдань, обрання необхідних

методів дослідження тощо, так і безпосередньо у процесі виконання досліджень – володіння клінічними методиками, виконання статистичної обробки отриманих результатів, здатність до їх узагальнення, аналізу, обґрунтування та формулювання основних положень та висновків дисертації, підготовка та оформлення публікацій у науковій пресі. Здобувачем повністю на високому рівні вирішена поставлена мета дисертаційного дослідження та виконані завдання, поставлені у дисертаційній роботі.

5. Теоретичне і практичне значення отриманих результатів дослідження.

Теоретичне значення результатів представленого дисертаційного дослідження значно розширюють існуючі знання та надають нових вагомих відомостей щодо діагностики та прогнозування розвитку вікової макулярної дегенерації. Отримані дисертантом результати надають нових важливих відомостей стосовно асоціації окремих поліморфних варіантів генів rs11200638 гена HTRA1, rs2010963 гена VEGFA та rs1800629 гена TNF з розвитком вікової макулярної дегенерації. Застосування в практичній роботі запропонованих рекомендацій у комплексі з клінічними даними та іншими алгоритмами функціональної діагностики допоможе у постановці правильного діагнозу і прогнозуванні перебігу ВМД.

Результати дослідження використовуються у практичній роботі ТОВ «ОПТИМАЛ-М». Матеріали роботи впровадженні у навчальний процес кафедри очних хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова МОЗ України, кафедри медичної біології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова МОЗ України.

6. Оцінка змісту дисертації, її завершеність в цілому.

Дисертація складається із вступу, 7 розділів, з яких 4 розділи – власні дослідження, аналізу і узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури та додатків. На початку

дисертації наведений “Перелік умовних скорочень”, який містить транслітерацію усіх скорочень, які в подальшому зустрічаються в тексті дисертації.

Дисертаційна робота написана автором із використанням зрозумілих формулювань та логічних заключень. В дисертації обґрунтовано актуальність теми, висвітлені мета, завдання роботи, її наукова новизна та практичне значення.

У «Вступі» дисертації автор переконливо доводить актуальність теми, завдання роботи та її зв'язок з науковими програмами, визначені конкретні задачі дослідження, дана характеристика об'єкту та предмету дослідження. Представлені відомості про наукову новизну роботи, практичне значення, апробацію матеріалів дисертації на наукових та науково-практичних конференціях, впровадження їх в практику закладів охорони здоров'я тощо.

Розділ 1 побудований на аналізі великої кількості сучасних джерел інформації і свідчить про вміння дисертанта працювати з літературою, добре володіння ним методами аналізу та синтезу наукової інформації, що присвячена встановлення ризику резистентності до anti-VEGF терапії при «вологій» формі вікової макулярної дегенерації за умови наявності генетичних факторів rs2010963 гена VEGFA, rs11200638 гена HTRA1 та rs1800629 TNF. Даний розділ закінчується резюме, з якого можна зрозуміти, чому автором обрані мета та завдання роботи.

Розділ 2 «Матеріали та методи дослідження», в ньому наведені характеристики обстежених хворих на вікову макулярну дегенерацію, застосованих методів дослідження, а також подані детальні критерії включення та виключення з дослідження. Автор детально описує нормативні документи та клінічні настанови, за якими здійснював верифікацію діагнозів та застосовував методи обстеження.

Основні результати проведеної дисертантом роботи знайшли своє відображення у 3, 4, 5 та 6 розділах дисертації. Саме в них Осама Аль-Джаррах характеризує клінічні особливості пацієнтів, зміни клінічних показників у хворих. Всі вказані розділи роботи закінчуються формулюванням резюме, які додатково підкреслюють важливість результатів досліджень.

В розділі 3 встановлено, що при проведенні анти-VEGF терапії препаратом афліберсепт у пацієнтів з «вологою» формою ВМД, які є мешканцями Подільського регіону України, у 33,4% випадків спостерігається резистентність до лікування. Аналіз відповіді за анатомічними показниками в різних ділянках сітківки не виявив статистично значущих відмінностей, хоча чисельні значення резистентності до антиангіогенної терапії в ділянках ОКТ 4, ОКТ7 і ОКТ 8 становлять 39-41%. На противагу індивідуальним показникам, середньогрупові значення товщини сітківки в різних ділянках після проведення першої і останньої інекції статистично значуще не відрізняються від аналогічних показників до лікування. Середньогрупове значення гостроти зору після проведення останньої інекції статистично значуще збільшується в 2,05 рази (на 0,18), порівняно з цим показником до лікування

У 4 Розділі дисертації наводяться отримані дані щодо впливу поліморфізму rs11200638 гена HTRA1 на клінічний ефект anti-VEGF терапії у пацієнтів з ВМД. При оцінці розподілу поліморфних варіантів ОНП серед хворих та групи порівняння було виявлено переважання генотипів GA та AA у пацієнтів з ВМД. Було виявлено статистичну значущість різниці ефективності лікування пацієнтів із «вологою» формою ВМД, що отримували anti-VEGF терапію, залежно від варіантів поліморфізму rs11200638 ($p < 0,05$) як на високому ($p < 0,01$), так і на майже абсолютному рівнях ($p < 0,001$). Найгірший ефект був серед представників генотипу AA поліморфізму rs11200638. До прикладу, у осіб з наявністю мутантного генотипу середня гострота зору збільшилась лише на 0,1 після повного курсу anti-VEGF терапії, що не дає змоги стверджувати про безперечний ефект лікування. Не було встановлено статистичної значущості щодо того, що наявність мутантної алелі А підвищує ризик резистентності до anti-VEGF терапії як після першої ін'єкції, так і по проходженню повного курсу лікування ($p > 0,05$). При оцінці впливу мутантних генотипів на ефективність anti-VEGF терапії не виявлено статистично значущий ефект генотипів GG, GA та AA поліморфізму rs11200638 на резистентність до anti-VEGF терапії ($p > 0,05$).

У Розділі 5 дисертації представлено дані відносно впливу поліморфізму rs2010963 гена VEGFA на клінічний ефект anti-VEGF терапії в пацієнтів з ВМД та визначено його роль як прогностичного маркера відповіді до лікування. При оцінці розподілу поліморфних варіантів ОНП серед хворих та групи порівняння було виявлено значне переважання носіїв мутантних генотипів TC і CC у пацієнтів з ВМД, що імовірно вказує на їх вплив у виникненні захворювання. Було встановлено, що наявність мутантної алелі C підвищує ризик резистентності до anti-VEGF терапії як після першої ін'єкції, так і по проходженню повного курсу лікування ($p < 0,05$). Особливо сильний вплив поліморфізму після проведеної терапії спостерігали в ділянках ОКТ 2 (OR=5,89; 95 % CI 3,31 – 10,49) та ОКТ 3 (OR=4,76; 95 % CI 2,79 – 8,13), що імовірно вказує на гетерогенний вплив rs2010963 на сітківку ($p < 0,001$). При оцінці впливу мутантних генотипів на ефективність anti-VEGF терапії було виявлено, що носійство як гетерозиготного варіанту ОНП, так і гомозиготного варіанту за мінорною алеллю значно сприяло виникненню резистентності до лікування ($p < 0,05$). В носіїв TC та CC найбільша прогностична значущість була встановлена в ділянках ОКТ 2, ОКТ 4, та ОКТ 8, що імовірно вказує на гетерогенний вплив поліморфізму на різні зони сітківки ($p < 0,001$). Серед пацієнтів з генотипом TC ризик резистентності до лікування в цих ділянках ретини був вище у 2,7 рази (RR=2,7; 95 % CI 1,556 – 4,8), 2,9 рази (RR=2,9; 95 % CI 1,7 – 5,03), та у 2,6 рази (RR=2,6; 95 % CI 1,6 – 4,12) відповідно, ніж у пацієнтів з диким типом ОНП ($p < 0,001$). Разом з тим, для носіїв варіанту CC ризик був значно вищий і в ділянці ОКТ 2 був більшим у 6,1 рази (RR=6,1; 95 % CI 3,66 – 10,27), в зоні ОКТ 4 – 4,9 рази (RR=4,9; 95 % CI 2,9 – 8,29), а в ділянці ОКТ 8 – 4,23 рази (RR=4,23; 95 % CI 2,7 – 6,556) ($p < 0,001$), ніж у хворих з генотипом TT ($p < 0,001$). Високі показники χ^2 і статистично високозначущі значення p ($p < 0,001$) серед усіх досліджуваних зон ОКТ та гостроти зору в носіїв генотипів TC або CC вказують на виражений ступінь асоціації rs2010963 гена VEGFA з виникненням резистентності до дії anti-VEGF препаратів, що дозволяє використовувати досліджуваний ОНП як прогностичний маркер відповіді до anti-VEGF терапії.

У Розділі 6 наводяться отримані дані щодо впливу поліморфізму rs1800629 гена TNF на клінічний ефект anti-VEGF терапії в пацієнтів з ВМД.

При оцінці розподілу поліморфних варіантів ОНП серед хворих та групи порівняння було виявлено значне переважання мутантних генотипів у пацієнтів з ВМД. Було встановлено, що наявність мутантної алелі А підвищує ризик резистентності до anti-VEGF терапії як після першої ін'єкції, так і по проходженню повного курсу лікування ($p < 0,05$). Особливо сильний вплив ОНП після проведеної терапії спостерігали в ділянках ОКТ 4 (OR=3,1; 95% CI 1,686 – 5,7), ОКТ 8 (OR=2,81; 95% CI 1,56 – 5,059) та ОКТ 3 (OR=2,01; 95% CI 1,169 – 3,45), що імовірно вказує на гетерогенний вплив rs1800629 на сітківку. При цьому, у ділянці макули шанс резистентності до anti-VEGF терапії протягом лікування знижувався, що може свідчити про наростання ефективності лікування з часом у ділянці жовтої плями. При оцінці впливу мутантних генотипів на ефективність anti-VEGF терапії було виявлено, що носійство як гетерозиготного варіанту ОНП, так і гомозиготного варіанту за мінорною алеллю значно сприяло виникненню резистентності до лікування ($p < 0,05$). Найбільша прогностична значущість при генотипі GA була встановлена в ділянках ОКТ 4 (RR=1,77; 95% CI 1,218 – 2,56) і ОКТ 8 (RR=1,9; 95% CI 1,17 – 3,175) ($p < 0,05$), а при генотипі AA у зонах ОКТ 4 (RR=3,77; 95% CI 2,17 – 6,58), ОКТ 8 (RR=3,1; 95% CI 1,7 – 5,59) та при оцінці зміни показників гостроти зору в пацієнтів з ВМД (RR=4,2; 95% CI 2 – 8,98).

Розділ 7 «Аналіз та узагальнення отриманих результатів» присвячено узагальнюючому аналізу отриманих результатів роботи, їх співставлення із існуючими науковими даними. Автором доведена наукова та практична цінність отриманих результатів. Цей розділ дає вичерпне уявлення про методологічні підходи, характер і результати проведених досліджень.

Основні результати роботи сформульовані автором у 3 висновках. Вони конкретні, містять відповіді на поставлені задачі дослідження, базуються на цифрових даних та засвідчують важливість врахування впливу поліморфізмів генів кандидатів на лікуванні вікової макулярної дегенерації.

Дисертація добре ілюстрована, містить 6 рисунків, 21 таблиць та 2 додатка.

8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Результати дисертаційного дослідження та практичні рекомендації, які на них ґрунтуються можуть бути рекомендовані до використання у навчально-методичній та науковій роботі кафедр офтальмології вищих навчальних медичних закладів України, а також у практичній діяльності закладів охорони здоров'я первинної, вторинної ланки та високоспеціалізованих медичних закладах.

9. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.

1. Які фактори при вологій формі макулярної дегенерації сітківки здатні стимулювати процеси неоваскуляризації?

2. Які основні механізми дії анти –VEGF терапії при вологій формі макулярної дегенерації сітківки?

3. Чи мали місце алергічні, токсичні та інші ускладнення у пацієнтів при проведенні анти –VEGF терапії?

Зауваження.

В роботі зустрічаються поодинокі орфографічні, пунктуаційні та стилістичні помилки.

Зазначені питання та зауваження не носять принциповий характер і не знижують наукової цінності дисертації.

10. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

У тексті дисертації, наукових публікаціях автор не порушував принципи академічної доброчесності при виконанні дисертаційного дослідження та написання роботи. Рукопис дисертації Осама Мохаммад Мітеб Аль-Джаррах на тему: «оптимізація сучасних підходів лікування вологої форми вікової макулярної дегенерації з урахуванням клінічних та біомолекулярних маркерів»,

обсягом 138 сторінок друкованого тексту було перевірено на плагіат програмним засобом «антиплагіатна Інтернет – система strikeplagiarism». Рівень оригінальності становить 84.41 %. За перевіркою посилань комп'ютерною програмою визначено, що наявні окремі співпадиння з власними публікаціями, термінологією, посиланнями на літературу та загальноживаними фразами.

11. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертація Осама Мохаммад Мітеб Аль-Джаррах на тему: «Оптимізація сучасних підходів лікування вологої форми вікової макулярної дегенерації з урахуванням клінічних та біомолекулярних маркерів», що представлена на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», є завершеною науковою працею, в якій наведені нові науково обґрунтовані результати проведених особисто здобувачем досліджень щодо вирішення науково-практичної задачі, яка полягає у встановленні ризику резистентності до anti-VEGF терапії при «вологій» формі вікової макулярної дегенерації за умови наявності генетичних факторів rs2010963 гена VEGFA, rs11200638 гена HTRA1 та rs1800629 TNF..

Одержані під час виконання дисертаційної роботи результати мають істотне значення для сучасної медицини та підтверджуються документами, які засвідчують проведення таких досліджень.

За актуальністю, науковою новизною та обґрунтованістю основних положень, висновків і рекомендацій, теоретичним і практичним значенням, дисертація повністю відповідає вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії» затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. №44. Дисертація оформлена відповідно до наказу МОН України №40 від 12.01.2017 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» та рекомендується до проведення публічного захисту з метою присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина». Осама Мохаммад Мітеб Аль-Джаррах заслуговує на присудження

ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

доктор медичних наук,

професор ЗВО кафедри офтальмології

Дніпровського державного медичного університету

Василь САКОВИЧ