

## **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 РФ на диссертацию Дербеневой Анны Сергеевны на тему «Структурно-функциональные и иммунологические аспекты терапии диабетического макулярного отека», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.5 – Офтальмология.

### **Актуальность темы диссертации**

В настоящее время в мире зарегистрирована глобальная пандемия СД, которая является причиной страданий более 415 миллионов человек и, по прогнозам, это число увеличится до 750 миллионов. Диабетический макулярный отек является самым частым осложнением диабетической ретинопатии и причиной слепоты и слабовидения у пациентов с сахарным диабетом, развивается у 7 % и является основной причиной снижения зрения у 20 % пациентов с СД I типа и 14–25 % пациентов с СД II типа в первые 10 лет заболевания.

Несмотря на то, что патогенез его развития является многофакторным, сложный каскад патологических механизмов, включая окислительный стресс, хроническое воспаление и сосудистую дисфункцию, определяют дезорганизацию и нарушение структур нейросенсорной сетчатки, сопровождающуюся снижением зрительных функций и при отсутствии своевременных терапевтических методик стойкой его потерей. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) является высокоэффективным мощным медиатором развития ДМО. Расширение спектра препаратов, воздействующих на снижение концентрации VEGF и подавление связанных с ним патологических эффектов, позволило значительно изменить результаты терапии и добиться сохранения, а в ряде случаев повышения зрительных функций и снизить инвалидизацию пациентов. Альтернативные методы лечения с применением

интравитреального введения кортикостероидных препаратов продемонстрировали эффективность воздействия на последствия хронического воспалительного процесса и, в ряде случаев преимущества, в терапии анти-VEGF-резистентных хронических макулярных отеков путем воздействия на другие медиаторы воспаления, такие как интерлейкины (IL), моноцитарный хемотаксический белок (MCP)-1 и молекулы межклеточной адгезии (ICAM)-1, роль которых в развитии сложного патофизиологического каскада и определяет вариабельность ответа на анти-VEGF. В последнее время уделяется значительное внимание анализу внутриглазных концентраций различных цитокинов для прогнозирования ответа на анти-VEGF терапию с оценкой долгосрочных результатов. Современный уровень развития и расширение диагностических возможностей мультимодальной диагностики (ОКТ, ОКТА) позволяет определять не только тонкие ультраструктурные изменения и выделять важные биомаркеры и их комбинации для прогнозирования степени ответа на тот или иной терапевтический агент, но и их взаимосвязь с маркерами воспаления во ВГЖ, что представляет интерес для дальнейших исследований, имеющих важное значение в реальной клинической практике.

В связи с вышеизложенным, диссертационная работа Дербеновой А.С., посвященная изучению структурно-функциональных и иммунологических маркеров про ДМО, выделившая профили ответа на терапию анти-VEGF и ГКС-агентами, является своевременной, имеет не только теоретическое, но и практическое значение.

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

В рамках диссертационного исследования проведен комплексный долгосрочный анализ сравнительной эффективности терапии ДМО различными терапевтическими агентами, верифицированы основные структурные и микроваскулярные маркеры эффективности анти-VEGF и ГКС терапии у больных с ДМО, позволяющие определить выбор терапевтического агента и прогноз отдаленных результатов. Диссертантом впервые изучены типы ответа

(«отличный», «ранний», «медленный», «отсутствие») и показана взаимосвязь с морфологическими и иммунологическими биомаркерами, а так же впервые проведена комплексная оценка исходных, локальных и системных концентраций цитокинов/хемокинов, и их динамика на фоне различных видов терапии.

Разработанный автором объективный унифицированный подход, позволяет оценить тяжесть ДМО и ее влияние на эффективность проводимой терапии. Показанная взаимосвязь ряда цитокинов/хемокинов с клиническими характеристиками, позволяет получить новую информацию для более глубокого понимания патогенеза ДМО.

### **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 (145 глаз). В диссертационной работе применены современные лабораторные и инструментальные методы исследования, а также методы статистической обработки. Пациентам кроме полного стандарта общеклинического, офтальмологического обследования, проводились оптическая когерентная томография и оптическая когерентная томография в режиме ангиографии, а так же забор венозной крови и внутриглазной жидкости.

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 11 статьях в рекомендованных журналах ВАК.

Результаты диссертационного исследования представлены на 3 научно-практических конференциях офтальмологов.

### **Оценка содержания диссертации**

Диссертация изложена на 144 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав, содержащих обзор литературы, описание материала и методов исследования, результаты собственных исследований, заключения, а также выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы. Работа иллюстрирована 29 таблицами и 45 рисунками. Список литературы включает 178 источников (6 отечественных и 172 зарубежных).

В главе «Введение» четко сформулированы цель и задачи исследования. Диссертантом определена цель разработать критерии выбора терапии диабетического макулярного отека на основании функциональных, морфологических и иммунологических биомаркеров. 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» Дербеновой А.С. представлен логичный и стройный дизайн исследования и подробное описание методов клинического, офтальмологического и иммунологического обследования пациентов с ДМО.

В третьей главе изложены результаты собственных исследований. Работа основана на анализе собственных данных обследования 103 пациентов с ДМО.

Методы обследования включают общеклиническое обследование соматического статуса, полное офтальмологическое исследование и оценка данных оптической когерентной томографии, оптической когерентной

томографии в режиме ангиографии, а также иммунологическое обследование. Автором проанализированы структурные и микроваскулярные изменения сетчатки у пациентов в группах исследования и связь этих изменений с цитокинами ВГЖ и плазмы крови на фоне терапии анти-VEGF и ГКС- агентами.

В результате исследования можно выделить два морфофункциональных профиля: благоприятный и неблагоприятный. Первый характеризуется исходно сравнительно высоким уровнем перфузии на уровне поверхностного капиллярного сплетения по данным ОКТА, а второй — исходным наличием ОНЭС, ГРФ, увеличением концентраций IL-7, IL-15 и VEGF-A во внутриглазной жидкости, сохранением крупных ИРК и ГРФ в долгосрочной (96 нед.) перспективе.

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 Дербеновой А.С., изложен на 23 страницах, включает 5 рисунков и 6 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 ряд вопросов:

Вопросы:

1. В каких случаях вы рекомендуете начинать лечение сразу с «сэндвич-терапии»?
2. При сравнении цитокинового профиля в плазме крови между группами исследования получили ли вы какие-нибудь значимые корреляции уровня их концентраций с динамикой структурных или функциональных маркеров?

## **Заключение**

Диссертационная работа Дербеневой А.С. на тему: «Структурно-функциональные и иммунологические аспекты терапии диабетического макулярного отека» 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, научной значимости, полноте изложения и обоснованности выводов, диссертационная работа Дербеневой Анны Сергеевны отвечает требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в ред. Постановлений Правительства РФ № 426 от 20.03.2021г), предъявляемых к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.5 – Офтальмология.

Официальный оппонент

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

« 06 » 10 \_\_\_\_\_ 2023 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.