

## **ОТЗЫВ**

Официального оппонента Лоскутова Игоря Анатольевича доктора медицинских наук, руководителя офтальмологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского» 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**

Диабетический макулярный отек (ДМО) - одно из самых грозных микрососудистых осложнений сахарного диабета (СД), приводящее к слабовидению и поражающее экономически активное население. На сегодняшний день анти-VEGF терапия является «золотым стандартом» лечения пациентов с ДМО, в ряде исследований показано снижение концентрации VEGF и цитокинов на фоне анти-VEGF терапии. В 32–66% глаз, несмотря на большое количество загрузочных ежемесячных инъекций, наблюдается сохранение макулярного отека, сопровождающееся снижением зрения. Все больше данных свидетельствует о том, что в основе ДМО лежит хронический вялотекущий местный воспалительный процесс, ведущими триггерами его развития являются провоспалительные цитокины, имеющие корреляционные взаимосвязи с ответом на разные терапевтические агенты. Характер изменений содержания и баланса провоспалительных цитокинов до сих пор не является установленным, и результаты многих исследований не согласуются друг с другом. Имея в арсенале современной офтальмологии не инвазивные методы визуализации, такие как ОКТ и ОКТА, выделяют ряд биомаркеров, имеющих корреляции со степенью ответа на терапию. Биомаркеры представляют собой клинически значимые переменные, которые являются важными инструментами для выявления лиц с риском развития

заболевания, наиболее тяжелыми формами его течения, нуждающимися в оптимизации режимов и комбинации терапевтических агентов для достижения ответа на терапию. Биомаркеры рассматриваются как ключ к персонализированной медицине, индивидуально подобранной терапии для обеспечения ее максимальной эффективности у конкретного пациента. Определение подобных предикторов ответа, изучение взаимосвязи структурно-функциональных и иммунологических биомаркеров при формировании ответа на терапию ДМО позволяет скорректировать ожидания в отношении финальных результатов как пациента, так и врача и правильно выстроить план лечения и ведения пациента.

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

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

Научная новизна выполненной работы не вызывает сомнений и обусловлена разработанным автором и успешно внедренным в реальной клинической практике алгоритмом тактики ведения пациентов с ДМО при том или ином морфофункциональном профиле пациента.

Автором впервые проведена комплексная оценка как исходных (до начала терапии), локальных и системных концентраций цитокинов/хемокинов, так и их динамики на фоне различных видов терапии в сочетании с анализом их взаимосвязи с исходными структурными и гемодинамическими ОКТ- и ОКТА-характеристиками и типом ответа на терапию. Показано и расширено потенциальное значение ряда цитокинов/хемокинов в их взаимосвязи с

клиническими характеристиками, что позволяет получить новую информацию для более глубокого понимания патогенеза ДМО.

Диссертационная работа Дербеновой А.С. имеет несомненную практическую ценность, поскольку проведенные исследования позволяют спрогнозировать степень ответа на терапию различными терапевтическими агентами основываясь на выделенных ОКТ и ОКТА биомаркерах.

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

Достоверность и обоснованность результатов работы подтверждается достаточным объемом клинического материала (103 пациента, 145 глаз). Исследования выполнены на высоком методическом уровне с использованием традиционных и современных высокотехнологичных и высокоточных методик. Используемые в работе методики применены адекватно и их выбор соответствует поставленным в работе задачам. Выбранный автором объем и спектр общеклинических и офтальмологических исследований является достаточно широким и многосторонним, поскольку позволяет выделить и верифицировать основные маркёры ответа на терапию, основанные на полученных достоверных результатах статистического анализа большой клинической группы пациентов, в обследовании которых автор участвовал лично. А проведение иммунологического обследования позволило оценить цитокиновый профиль пациентов с данной патологией, и выявить ряд статистически значимых корреляций с морфофункциональными биомаркерами, а также степенью ответа на терапию. 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 достоверности полученных научных результатов**

Степень обоснованности и достоверности полученных результатов определяется достаточным и репрезентативным объемом выборки данных (103 пациента, 145 глаз). Работа выполнена с использованием современных клинических, инструментальных и диагностических методов исследования. Методы статистической обработки полученных результатов адекватны поставленным задачам. Использование высокоинформативных и современных методик, комплексный подход к научному анализу с применением современных методов статистической обработки и современного программного компьютерного обеспечения является свидетельством высокой достоверности выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе. Достоверность результатов обусловлена соблюдением требований надлежащей клинической практики и оптимальным дизайном исследования. Основные положения работы отражены в автореферате, а также были опубликованы в 12 рецензируемых изданиях и не получили критических замечаний.

### **ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ОФОРМЛЕНИЯ РАБОТЫ**

Диссертационная работа Дербеневой А.С. имеет стандартную структуру, изложена на 144 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования и клинической характеристики больных, глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 178 источников (6 отечественных и 172 зарубежных). Диссертация иллюстрирована 29 таблицами и 45 рисунками.

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.

Во главе «Материалы и методы» представлена характеристика клинической части работы. Подробно описаны исследуемые группы пациентов, выполненные методы обследования, представлена схема распределения пациентов по группам исследования.

В третьей главе представлены собственные результаты автора. Проведен анализ биомаркеров по данным ОКТ и ОКТА, определяющих степень тяжести ДМО, показано их влияние на степень ответа на терапию. Так же проанализирован цитокиновый профиль пациентов исходно и в динамике через 3 месяца лечения. Показана взаимосвязь иммунологических и структурно-функциональных параметров, определены профили ответа на терапию.

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. А так же обобщает основные результаты диссертационного исследования.

Сформулированы **выводы**, которые соответствуют поставленным задачам исследования, даны практические рекомендации. Заключение, выводы и практические рекомендации носят последовательный характер и вытекают из поставленных автором целей и задач исследования.

Автореферат выполнен по классической схеме и полностью соответствует содержанию диссертации, иллюстрирован таблицами и схемами, в полной мере отражает содержание работы и соответствует принятым стандартам.

Содержание автореферата полностью отражает основные положения диссертации Дербеневой 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. С чем, по вашему мнению, связано повышение сосудистой плотности и объема перфузии в группе анти-VEGF терапии?
2. Какие цитокины, на ваш взгляд, являются определяющими в развитии ДМО и как они влияют на время и выраженность ответа на терапию?

### **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 № 335 от 21.04.2016), а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.5 – Офтальмология.

Официальный оппонент:

Лоскутов Игорь Анатольевич

доктор медицинских наук (14.01.07 – офтальмология)

Руководитель офтальмологического отделения ГБУЗ МО МОНИКИ  
им. М.Ф. Владимирского

\_\_\_\_\_  
Подпись доктора медицинских наук, Лоскутова Игоря Анатольевича  
«заверяю»

Ученый секретарь ученого совета  
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского  
д.м.н., профессор

\_\_\_\_\_  
Берестень Н.Ф.

«23» октября 2023 г



Организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского»

Адрес: 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, к.1

Телефон: +7(499) 674-07-09

Адрес электронной почты: moniki@monikiweb.ru