

Директор ФГБУ «Национальный
медицинский исследовательский центр
глазных болезней имени Гельмгольца»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
д.м.н., академик РАН



Нероев В.В.
2023 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической ценности диссертационного исследования Дербеновой Анны Сергеевны на тему: «Структурно-функциональные и иммунологические аспекты терапии диабетического макулярного отека» представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.5. Офтальмология

Актуальность темы диссертации

Диссертационная работа А.С. Дербеновой посвящена исследованию эффективности терапии диабетического макулярного отека (ДМО) – самого частого осложнения диабетической ретинопатии (ДР) и одной из наиболее значимых причин слепоты и слабовидения у пациентов с сахарным диабетом.

В развитии макулярного отека важную роль играет воспаление, что подтверждается наличием взаимосвязей между содержанием в интраокулярных средах ряда провоспалительных факторов, повышенной сосудистой проницаемостью и степенью тяжести ДМО.

В связи со сменой парадигмы в лечении ДМО и бóльшим распространением фармакологических подходов, использующих антиангиогенные препараты и глюкокортикоиды (ГКС) в качестве первой линии, особую актуальность приобретает понимание закономерностей динамики внутриглазной продукции цитокинов (ЦК) / хемоаттрактантных медиаторов в ходе анти-VEGF и ГКС терапии.

Совершенствование офтальмологической диагностики с выделением морфологических имиджинговых и функциональных параметров, позволяющих осуществлять мониторинг в процессе лечения, развитие и расширение спектра фармакотерапии ДМО с возможностью выбора

препаратов с различными механизмами действия определяют необходимость комплексного исследования клинко - иммунологических показателей с выделением как отдельных биомаркеров, так и их комбинаций для прогнозирования заболевания, определения эффективности терапии, что, в конечном итоге, должно привести к разработке индивидуальной лечебной тактики.

Связь диссертационной работы с планом научных исследований

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом НИР ФГБОУ ВО «НГМУ» МЗ России в рамках темы № АААА-А19-119111990006-6 «Патогенетические и клинические аспекты диагностики и лечения нейродегенеративных, воспалительных и дистрофических заболеваний глаз».

Апробация диссертации прошла на заседании проблемной комиссии «Патология сенсорных систем организма» ФГБОУ ВО «НГМУ» МЗ России (Новосибирск, 2023).

Научная новизна исследований, полученных результатов и выводов

Диссертационная работа А.С. Дербеновой представляет собой комплексное клинко-инструментальное исследование, выполненное на высоком научном и методическом уровне.

Поставленные цель и задачи чётко сформулированы, а выводы и практические рекомендации логично вытекают из результатов исследования. Диссертация имеет практическую направленность и обладает научной новизной.

Автором впервые на основании комплексного долгосрочного анализа терапии ДМО анти-VEGF и ГКС препаратами верифицированы основные структурные и микроваскулярные маркеры эффективности применяемого лечения, позволяющие определить выбор терапевтического агента и прогноз отдаленных результатов лечения.

Диссертантом впервые изучены типы ответа («отличный», «ранний», «медленный», «отсутствие») и показана взаимосвязь с морфологическими и иммунологическими биомаркерами, определяющими характер и тяжесть течения ДМО. Автором определено, что с медленным ответом ассоциирован прогрессирующий макулярный отек (в 45,45% глаз), с отсутствием ответа – тяжелый (в 32,72% глаз.)

Впервые проведена оценка исходной (до начала терапии), локальной продукции цитокинов/хемоаттрактантных медиаторов, а также ее динамики на фоне анти – VEGF и ГКС терапии в комплексе с исходными структурными и гемодинамическими ОКТ- и ОКТА-параметрами и типом ответа на терапию.

Диссертант показал значение 10 цитокинов, ассоциированных с развитием ДМО: IL-8, IP-10, MCP-1, PDGF-AA, FRACTALKINE, VEGF-A, MIP-1 β , IL-15, IL-7, IL-6, их взаимосвязь с клиническими параметрами, что позволяет получить новую информацию для более глубокого понимания патогенеза макулярного отека у пациентов с СД. На основании комплексного анализа результатов исследования автором впервые разработан объективный унифицированный подход оценки тяжести ДМО и его влияния на эффективность терапии.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Автором выделены функциональные максимальная корригированная острота зрения (МКОЗ) и морфологические центральная толщина сетчатки (ЦТС) параметры, которые могут стать потенциальными прогностическими маркерами в комплексной оценке степени тяжести ДМО.

Предлагаемое сочетание доступных объективных параметров комплексного анализа структурных, микроваскулярных маркеров ОКТ, ОКТА и локальной концентрации цитокинов, может иметь важное значение в планировании стратегии выбора терапевтических агентов и мониторинга течения заболевания.

Диссертантом разработаны практические рекомендации к ведению пациентов с ДМО, позволяющие оптимизировать функциональные и морфологические исходы терапии.

Обоснованность и достоверность научных результатов

Диссертация изложена на 170 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав, содержащих обзор литературы, описание материала и методов исследования, результаты собственных исследований, обсуждение результатов, а также выводов, практических рекомендаций, списка литературы.

Работа иллюстрирована 29 таблицами и 45 рисунками. Список литературы включает 180 источников (8 отечественных и 172 зарубежных).

Сформулированные в диссертационной работе цель и задачи соответствуют исследуемой проблеме.

Степень достоверности результатов исследований, их обоснованность определяется большим и репрезентативным объемом выборок (всего 145 глаз) и подтверждена достаточным объемом клинико-инструментальных исследований.

Автором был проведен поэтапный сбор материала по теме диссертации, с использованием комплекса современных высокотехнологичных офтальмологических и иммунологических методов обследования, адекватных поставленным задачам, и корректным применением методов статистического анализа данных.

Обоснованность основных научных положений диссертационного исследования не вызывает сомнений. Все научные положения и выводы аргументированы, обоснованы, достоверны, основываются на достаточном объеме клинического и инструментального материала.

По результатам исследований диссертантом представлено на защиту 6 положений, по существу работы сделано 7 выводов. В практических рекомендациях сформулирован алгоритм выбора тактики ведения пациента с клинически значимым ДМО. Выводы диссертации четко сформулированы, соответствуют поставленной цели и основным задачам исследования.

Работа выстроена логично, написана литературным языком, хорошо иллюстрирована, легко читается и заслуживает высокой оценки.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

В ряде эпизодов диссертации (в литературном обзоре и главах собственных исследований) названия отдельных цитокинов приводятся по устаревшей номенклатуре, однако данное обстоятельство не снижает её положительной оценки.

При чтении диссертационного исследования возникли вопросы, на которые хотелось бы получить ответы:

1. Определение каких из линейки Вами выделенных цитокинов, максимально информативно при прогнозировании ДМО?

2. Какую роль в тяжести МО могут играть локально продуцируемые IL-7, IL-15? Содержатся ли они в норме в интраокулярных средах 3. Какие из изученных Вами цитокинов могут представлять перспективу как потенциальные прогностические биомаркеры ответа на фармакотерапию?

Следует отметить, что данные вопросы определяются интересом к проблеме, освещенной в диссертации и не снижают значимости проведенных исследований.

Апробация работы и публикации

Основные положения диссертации обсуждены и доложены на: XVI и XXVII Международных офтальмологических конгрессах «Белые ночи» (Санкт-Петербург, 2020, 2021), научно-практической конференции с международным участием «XIII Российский общенациональный офтальмологический форум» (Москва, 2021).

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том числе 11 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования РФ для публикаций основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, из них 8 входят в базы цитирования Scopus и Web of Science.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Выводы и практические рекомендации диссертации могут быть использованы в повседневной деятельности офтальмологических лечебных учреждений.

Материалы исследования целесообразно использовать при проведении семинаров для практикующих врачей и чтении лекций клиническим ординаторам по соответствующим разделам офтальмологии.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Дербеневой Анны Сергеевны на тему: «Структурно-функциональные и иммунологические аспекты терапии диабетического макулярного отека» представляет собой законченный научный труд, выполненный на высоком методическом уровне, в котором содержится новое решение актуальной научной задачи, имеющей существенное значение для современной офтальмологии. По своей актуальности и научно-практической значимости, работа Дербеневой А.С. полностью соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении научных степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., в редакции Постановления Правительства РФ № 426 от 20 марта 2021 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.

Отзыв обсужден на заседании экспертной комиссии Ученого совета Федерального государственного бюджетного учреждения " Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца" Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 13 от « 23 октября » 2023 г.

Заместитель директора
по научной работе
ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца»
Минздрава РФ, д.м.н., профессор


Катаргина Л.А.

Заверяю
Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца»
Минздрава РФ,
кандидат медицинских наук





Орлова Е.Н.

Юридический и почтовый адрес:
ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России
105062, Москва, ул. Садовая-Черногрязская 14/19
Тел.+7(495) 625-87-73, Сайт в интернете: igb.ru
E-mail: kanc@igb.ru