

## **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 Российской Федерации на диссертацию Никулич Иды Фаритовны «Прогностические критерии долгосрочной эффективности антиангиогенной терапии неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.5 – Офтальмология.

### **Актуальность темы диссертации**

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) – многофакторное нейродегенеративное заболевание, которое является основной причиной слепоты у людей старше 60 лет. Возраст – основной фактор риска ВМД, заболеваемость которой растет на фоне увеличения продолжительности жизни населения планеты, предполагаемое количество заболевших в мире возрастет до 288 млн к 2040 г. В настоящее время ВМД является серьезной медико-социальной проблемой, привлекающей внимание многих исследователей. Известно, что 30-50 млн человек на земном шаре страдают ВМД, из них около 1,5 млн имеют экссудативную форму. Макулярная неоваскуляризация (МНВ) является отличительной чертой неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации (нВМД) и характеризуется аномальным ростом новообразованных кровеносных сосудов, основным триггером которой является фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). Патологическая проницаемость новообразованных сосудов приводит к экссудации, накоплению различного типа жидкостей, деструкции нейросенсорной сетчатки, которые и становятся основной причиной потери зрения. Антиангиогенная терапия в последнее десятилетия стала «золотым стандартом» лечения нВМД, эффективность ее использования доказана масштабными

рандомизированными исследованиями. Тем не менее значительная вариабельность ответа, возможность развития тахифилаксии, рецидивы на фоне достижения стойкой ремиссии определяют актуальность поиска биологических маркеров - прогностических критериев эффективности терапии. Критериями эффективности являются изменение остроты зрения (МКОЗ), центральной толщины сетчатки (ЦТС), активности неоваскулярного процесса, состояния нейросенсорной сетчатки. Определяемые с помощью структурной ОКТ биомаркеры активности нВМД, в том числе наличие субретинальной, интратретинальной или субретинальной жидкости, используются в клинической практике как критерии выбора режима лечения, принятия решений об изменении интервалов, возобновлении или прекращении инъекций ингибиторов VEGF. Внедрение ОКТ с функцией ангиографии (ОКТА) позволило обеспечить не только лучшую визуализацию морфологии сосудистой сети сетчатки и хориоидеи неинвазивным способом, но и оценить форму, структуру, особенности редукции неоваскулярной мембраны при проведении антиангиогенной терапии.

В основе патогенеза ВМД лежат характерные для старения снижение обменных и восстановительных процессов, нарушение микроциркуляции и структурной организации сетчатки, предпосылки и механизмы перехода которых в патологический процесс остаются не ясными, как и индивидуальные различия в скорости прогрессии заболевания. Закономерно, что изучение фундаментальных механизмов старения и развития ассоциированных с ним заболеваний – одно из наиболее интенсивно развивающихся направлений современной медико-биологической науки. Активно ведется поиск универсальных маркеров старения, факторов риска и предикторов развития возраст-зависимых заболеваний. ОКТ позволяет выявить специфические ретинальные биомаркеры активности заболевания нВМД и предложить персонализированное ведение нВМД, предоставляя исчерпывающую информацию о восстановлении зрения пациента во время лечения.

В связи с вышеизложенным, диссертационная работа Никулич Иды Фаритовны, посвященная изучению прогностических критериев долгосрочной эффективности анти-VEGF терапии неоваскулярной ВМД является актуальной, своевременной, имеет не только теоретическое, но и практическое значение.

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

Научная новизна выполненной работы не вызывает сомнений и обусловлена проведенным автором углубленным изучением и анализом частоты и особенностей распределения полиморфных локусов генов альтернативного пути активации системы комплемента, длины теломер лейкоцитов, которые являются важнейшим звеном патогенеза неоваскулярной ВМД. Автором впервые проведен комплексный анализ активности биомаркеров заболевания по структурной ОКТ на протяжении долгосрочного периода наблюдения, а также микроваскулярных биомаркеров по данным ОКТ-А.

Разработанный автором объективный унифицированный подход, позволяет оценить все ключевые параметры активности ВМД и их влияние на эффективность проводимой терапии. Показанная взаимосвязь генотипов CFI и CFH с выраженностью структурных изменений по данным ОКТ и ответом на антиангиогенную терапию, позволяет получить новую информацию для более глубокого понимания патогенеза ВМД.

### **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 (193 глаза). 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 для проведения генотипирования и определения ДТЛ.

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 10 статьях в рекомендованных журналах ВАК.

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

### **Оценка содержания диссертации**

Диссертация изложена на 133 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 35 таблицами и 18 рисунками. Список литературы включает 180 источников (12 отечественных и 168 зарубежных).

В главе «Введение» четко сформулированы цель и задачи исследования. Диссертантом определена цель анализ офтальмологических (функциональных, структурных, микроваскулярных) и генетических биомаркеров и их взаимосвязи с активностью нВМД при долгосрочном наблюдении 144 недели. Автор ставит перед собой семь 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» Никулич И.Ф. представлен логичный и стройный дизайн исследования и подробное описание методов клинического, офтальмологического и иммунологического обследования пациентов с ВМД.

В третьей главе изложены результаты собственных исследований. Работа основана на анализе собственных данных обследования 193 пациентов с неоваскулярной ВМД.

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 показана связь генотипов rs2285714 (CFI) и rs800292 (CFH) с выраженностью структурных изменений по данным ОКТ и ответом на антиангиогенную терапию. В результате исследования было показано, что полиморфизм локусов rs10490924 (ARMS2), rs800292 (CFH) и rs6677604 (CFH) определяет риск развития нВМД в российской популяции. Генотип G/T rs10490924 гена ARMS2 ассоциирован с двукратным, генотип T/T rs10490924 гена ARMS2 – с пятикратным увеличением риска нВМД. Аллель A rs800292 и rs6677604 гена CFH является протективным, снижая риск развития нВМД в 2 раза.

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 Никулич И.Ф., изложен на 23 страницах, включает 3 рисунка и 10 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 вопрос:

1. Имеются ли популяционные особенности предрасположенности развития нВМД и гетерогенности ответа на антиангиогенную терапию согласно полученным вами данным?
2. Насколько на Ваш взгляд важным является изучение длины теломер лейкоцитов как показателя риска развития и прогрессирования нВМД или это просто современный тренд в изучении его роли при возраст - зависимых заболеваниях?

### **Заключение**

Диссертационная работа Никулич Иды Фаритовны на тему «Прогностические критерии долгосрочной эффективности антиангиогенной терапии неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации», представленную 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 Никулич Иды Фаритовны 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

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

«21» февраля 2024 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.