

## **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 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.

### **Актуальность темы диссертации**

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) представляет собой хроническое, прогрессирующее заболевание центральной зоны сетчатки и является основной причиной необратимого снижения зрения как в нашей стране, так и за рубежом. При этом неоваскулярная форма заболевания ответственна за более чем 80% тяжелой потери центральной остроты зрения, связанной с ВМД.

Неоваскулярная ВМД (нВМД) при естественном течении заболевания, склонна к прогрессированию с необратимым снижением центрального зрения. В тоже время своевременное адекватное лечение с правильно подобранным режимом терапии позволяет добиться длительной стабилизации патологического процесса и, таким образом, существенно снизить влияние заболевания на качество жизни данной группы пациентов. В соответствии с актуальными на сегодняшний день рекомендациями по ВМД интравитреальное введение препаратов-ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста (анти-VEGF), является методом терапии первой линии.

Вместе с тем, эффективности анти-VEGF терапии как в средне-, так и в долгосрочной перспективе тесно связана со строгим соблюдением режимов и

схем интравитреального лечения, которые, не учитываются должным образом в реальной клинической практике, что нередко приводит к неблагоприятным функциональным исходам нВМД, в сравнении с данными клинических исследований. Так, если в течение первого года лечения результаты реальной клинической практики представляются достаточно близкими к тем, о которых сообщается в международных клинических исследованиях, однако на втором году интервалы между инъекциями приобретают большую «гибкость», вследствие ряда факторов, в т.ч. из-за стресса, испытываемого пациентами, в связи с необходимостью ежемесячных обследований, а также экономической нагрузкой, что негативно сказывается на исходах терапии.

Очевидно, что строгие протоколы ведения пациентов позволяют гарантировать более оптимальные как анатомические, так и функциональные результаты лечения нВМД. Для выбора оптимального терапевтического подхода необходимо учитывать несколько факторов, таких как профиль пациента, генетическую предрасположенность, индивидуальные характеристики заболевания, протоколы ведения, доступность терапии, а также ресурсы здравоохранения.

В связи с вышеизложенным, диссертационная работа Никулич И.Ф., посвященная изучению структурно-функциональных и генетических маркеров ВМД, и ответа на анти VEGF-терапию 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 ВМД (чек-лист), основанным на персонализированном подходе к оценке основных биомаркеров активности заболевания по данным ОКТ, ОКТ-А и генетических маркеров.

Автором были выделены значимые предикторы успешности анти-VEGF терапии на основе углубленного анализа микроваскулярных изменений макулярной неоваскуляризации, количественных и качественных параметров.

Автором впервые проведена комплексная оценка как исходных (до начала терапии) структурных и гемодинамических ОКТ- и ОКТА-характеристик активности заболевания, так и их динамики на фоне терапии в долгосрочном периоде- 3 года, в сочетании с анализом их взаимосвязи распределения полиморфных локусов генов альтернативного пути активации системы комплемента и типом ответа на терапию.

Диссертационная работа Никулич И.Ф. имеет несомненную практическую ценность, поскольку проведенные исследования позволяют спрогнозировать степень ответа на терапию основываясь на выделенных офтальмологических и генетических биомаркерах.

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

Достоверность и обоснованность результатов работы подтверждается достаточным объемом клинического материала (193 пациента, 193 глаза). 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 генетического обследования позволило оценить профиль пациентов

с данной патологией, и выявить ряд статистически значимых корреляций с морфофункциональными биомаркерами, рисками развития заболевания, 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 10 статьях в рекомендованных журналах ВАК.

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

### **Оценка изложения и содержания материалов исследования**

Диссертационная работа Никулич И.Ф имеет стандартную структуру, изложена на 133 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 180 источников (12 отечественных и 168 зарубежных). Работа иллюстрирована 35 таблицами и 18 рисунками. В главе «Введение» четко сформулированы цель и задачи исследования. Диссертантом определена цель провести анализ офтальмологических (функциональных, структурных, микроваскулярных) и генетических биомаркеров и их взаимосвязи с активностью нВМД и особенностями ее течения при долгосрочном наблюдении для определения комплекса прогностических факторов, влияющих на тяжесть патологического процесса и ответ на антиангиогенную терапию. Автор ставит перед собой семь основных задач, которые логически, продолжая друг друга, обеспечивают реализацию поставленной цели.

Принципиальных замечаний к данной диссертационной работе нет.

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

Основные вопросы, возникшие при работе с диссертацией, обсуждены и разрешены автором в рабочем порядке. В плане дискуссии хотелось бы задать вопрос:

1. Какие на Ваш взгляд, дополнительные мишени, определяющие патогенетические механизмы развития нВМД могут быть перспективными в плане дальнейшего изучения и возможного клинического фармакологического воздействия?
2. С чем, по вашему мнению, связана различная потребность в анти-VEGF при различных типах паттернов МНВ?

### **Заключение**

Диссертационная работа Никулич Иды Фаритовны «Прогностические критерии долгосрочной эффективности антиангиогенной терапии неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации», представленной 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:

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.

«19» февраля 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