

*На правах рукописи*

**Крахмалева Дарья Александровна**

**АНТИАНГИОГЕННАЯ ТЕРАПИЯ НЕОВАСКУЛЯРИЗАЦИИ  
РОГОВИЦЫ ПРИ КЕРАТОПЛАСТИКЕ**

3.1.5. – Офтальмология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва - 2022

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт глазных болезней».

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук

**Маложен Сергей Андреевич**

**Официальные оппоненты:**

**Калинников Юрий Юрьевич**, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения РФ, профессор кафедры глазных болезней

**Слонимский Юрий Борисович**, доктор медицинских наук, доцент, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, профессор кафедры офтальмологии

**Ведущая организация:** Федеральное государственное автономное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр "Межотраслевой научно-технический комплекс "Микрохирургия глаза" имени академика С.Н. Федорова" Министерства здравоохранения РФ

Защита состоится 28 ноября 2022 г. в 14-00 на заседании диссертационного совета 24.1.174.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт глазных болезней» по адресу: 119021, Москва, ул. Россолимо, д. 11, корп. А, Б.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте [www.niigb.ru](http://www.niigb.ru) Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт глазных болезней»

Автореферат диссертации разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук

**Иванов М.Н.**

## **Общая характеристика работы**

### **Актуальность темы и степень ее разработанности**

Трансплантацию роговицы выполняют уже более 100 лет и считают одной из самых успешных операций в трансплантологии. При отсутствии факторов риска прозрачное приживление трансплантата достигается в 90% случаев. При этом процент удачных исходов в случаях так называемой кератопластики высокого риска (КПВР), к которой относятся васкуляризированные, поствоспалительные бельма, повторные пересадки, остается достаточно низким, составляя всего 20 - 40% (Аладинская И.В., 2002; Копаева В.Г., 2002; Балаян Т.Г., 2008; Niederkorn D., 2010; Шамхалова Х.М., 2021).

При нормальном гомеостазе роговица находится в условиях, обеспечивающих ее иммунную привилегированность. Дисбаланс между провоспалительными, ангиогенными и лимфангиогенными медиаторами может приводить к стимуляции лимфо- и ангиогенеза, а также рекрутингу иммунокомпетентных клеток в очаг воспаления, что является существенным провоцирующим фактором развития иммунологического отторжения роговичной ткани (Слепова О.С., 2008; Sundmacher R., 1994; Hill J.C., 1996; Niederkorn J.Y., 2010).

В настоящее время профилактику и лечение реакции отторжения трансплантата донорской роговицы, как правило, осуществляют посредством проведения локальной и системной иммуносупрессивной фармакотерапии. Однако локальное применение иммуносупрессантов (глюкокортикостероидов и цитостатиков) в ряде случаев ограничено их недостаточным терапевтическим действием, а при системном применении – возникновением токсических и инфекционных осложнений (Аладинская И.В., 2002; Кугушева А.Э., 2013; Robert P.Y., 2001; Pleyer U., 2003; Tabbara K.F., 2008; Тонаева

Х.Д., 2007). Кроме этого, 46% реципиентов с пересадкой донорской роговицы проявляют резистентность к иммуносупрессивной терапии (Балаян Т.Г., 2008).

Новые подходы к селективному подавлению патологического ангиогенеза являются перспективным направлением в офтальмологии. Ингибирование неоваскуляризации роговицы (НВР) в раннем послеоперационном периоде способствует снижению сенсibilизации, тем самым создавая возможность для индукции толерогенных механизмов.

На сегодняшний день применение ингибиторов VEGF является “золотым стандартом” лечения патологического ангиогенеза в современной медицине. В публикациях последнего времени представлены успешные результаты использования антиангиогенных препаратов для подавления роговичного ангиогенеза как на экспериментальных моделях, так и в клинических исследованиях (Ferrari G., 2013; Dohlman T.N., 2015; Salabarría A.C., 2020). Результаты данных исследований подтвердили возможность подавления роста сосудов, уменьшение зоны васкуляризации и калибра сосудов и, как следствие, профилактики отторжения трансплантата. Использование VEGF-ловушки при трансплантации роговицы в экспериментальных моделях на мышах привело к повышению выживаемости трансплантата (Cursiefen C., 2004; Rocher N., 2008; Liu H., 2020). При этом данные по использованию анти-VEGF терапии при кератопластике на сегодняшний день немногочисленны и противоречивы. Применение при кератопластике VEGF-ловушки, доказавшей большую эффективность по сравнению с антителами к VEGF, ограничено лабораторными моделями. Вышеизложенное указывает на несомненную актуальность дальнейшего изучения целесообразности и эффективности применения антиангиогенной терапии при кератопластике.

**Целью исследования** является изучение эффективности и безопасности адьювантной анти-VEGF терапии при различных видах лечебно-оптической кератопластики высокого риска.

### **Задачи исследования**

1. Разработать алгоритм оценки степени неоваскуляризации роговицы и конъюнктивы.
2. Исследовать влияние субконъюнктивального введения афлиберцепта в дозе 2 мг на неоваскуляризацию роговицы и конъюнктивы при птеригиуме.
3. Оценить противорецидивную эффективность субконъюнктивального введения афлиберцепта при передней послойной периферической кератопластике у больных с рецидивирующим птеригиумом.
4. Провести сравнительный анализ результатов кератопластики высокого риска на фоне традиционной консервативной и антиангиогенной терапии.
5. На основании полученных результатов разработать алгоритм применения антиангиогенной терапии при кератопластике у пациентов с неоваскуляризацией роговицы.

### **Научная новизна**

Впервые на достаточном клиническом материале дана оценка эффективности и безопасности применения ингибитора фактора роста эндотелия сосудов - афлиберцепта - в качестве адьювантной терапии при выполнении кератопластики высокого риска.

Проведена оценка влияния антивазопролиферативной терапии на процесс неоваскуляризации роговицы, офтальмотонус, сроки эпителизации трансплантата роговицы и его клеточную структуру.

Проведен сравнительный анализ биологических и клинико-функциональных результатов хирургического лечения между сопоставимыми группами у больных, перенесших КПВР с применением афлиберцепта и традиционной консервативной терапией.

Впервые на основе лазерной сканирующей конфокальной микроскопии проанализировано состояние трансплантата после сквозной кератопластики на фоне адьювантой ангиогенной терапии афлиберцептом.

Впервые исследована эффективность и безопасность использования адьювантной терапии афлиберцептом при хирургическом лечении рецидивирующего птеригиума.

Установлена корреляционная связь между показателем индекса гиперемии и формированием рецидива птеригиума в первые три месяца после хирургического вмешательства ( $p < 0,01$ ).

### **Теоретическая и практическая значимость**

1. Установлена высокая иммуносупрессивная и противорецидивная эффективность применения антиангиогенной терапии афлиберцептом при кератопластике высокого риска, что позволяет: повысить результаты приживления кератотрансплантата, снизить уровень рецидивирования НВР, минимизировать число повторных операций, тем самым улучшив качество жизни пациентов.
2. Разработаны клинические рекомендации по применению антиангиогенной терапии при хирургическом лечении заболеваний роговицы, сопровождающихся патологическим ангиогенезом.
3. Предложен объективный метод оценки риска рецидивирования птеригиума после хирургического лечения на основе цифрового анализа индекса гиперемии с применением компьютерной программы.

### **Методология и методы диссертационного исследования**

Методологической основой диссертационной работы явилось применение комплекса методов научного познания. Работа выполнена в соответствии с принципами научного исследования в дизайне проспективного контролируемого рандомизированного сравнительного

исследования с использованием клинических, инструментальных, аналитических и статистических методов.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Субконъюнктивальное введение афлиберцепта в дозе 2 мг снижает проявления локальной сосудистой реакции: гиперемию конъюнктивы и площадь зоны неоваскуляризации роговицы.

2. Применение афлиберцепта у пациентов с высоким риском отторжения трансплантата позволило повысить частоту прозрачного приживления трансплантата на 30 % по сравнению с группой пациентов, получавших стандартную глюкокортикоидную терапию.

3. Периферическая послойная кератопластика с адьювантной терапией афлиберцептом способствует достижению безрецидивного течения после удаления птеригиума в срок наблюдения 3 года.

4. Безопасность применения афлиберцепта при кератопластике подтверждается отсутствием статистически значимых различий в потере клеток эндотелия, уровне офтальмотонуса и сроках эпителизации трансплантата роговицы.

### **Степень достоверности результатов**

Степень достоверности результатов исследования определяется достаточным и репрезентативным объемом выборок. Исследование проведено в стандартизированных условиях. В рамках исследования было использовано современное сертифицированное офтальмологическое оборудование. Анализ результатов исследования и статистическая обработка выполнены с применением современных методов сбора и обработки научных данных.

### **Личный вклад автора в проведенное исследование**

Личный вклад автора состоит в определении целей и задач исследования, непосредственном участии в подготовке и проведении большинства исследований, ассистенции на операциях, послеоперационном мониторинге пациентов, апробации результатов, подготовке публикаций и докладов по теме диссертационной работы, обработке и интерпретации полученных результатов.

### **Внедрение результатов работы**

Предложенные методы диагностики и разработанные схемы медикаментозного лечения пациентов с неоваскуляризацией роговицы внедрены в практическую деятельность ФГБНУ «НИИ Глазных болезней».

### **Апробация материалов исследования**

Материалы диссертации были представлены на Международной конференции по офтальмологии “Восток-Запад” (Уфа, 2018 г.), V научно-практической конференции Офтальмологические образовательные университеты (Москва, 2018г.), XVII Всероссийской школе офтальмолога (Снегири, 2018 г.), IX съезде офтальмологов Республики Беларусь (Минск, 2019), “Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии” (Москва, 2019г.), “Федоровские чтения” (Москва, 2019г.), XXVI международном офтальмологическом конгрессе “Белые ночи” (Санкт-Петербург, 2020г.).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ в ведущих рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК РФ. Получено два патента на изобретение (№2700564 от 17.09.2019; № 2770780 от 21.04.2022).



## **Структура и объем диссертационной работы**

Диссертация изложена на 145 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения результатов, выводов и указателя литературы. Работа проиллюстрирована 37 рисунками и 15 таблицами. Библиографический указатель содержит 157 источников, из них 23 отечественных и 134 зарубежных.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материал и методы исследования**

В основу работы положены результаты клинических исследований, проведенных на базе Отдела патологии оптических сред глаза ФГБНУ «НИИ глазных болезней» за период 2017–2021 гг. В соответствии с поставленными задачами в проспективное клиническое исследование вошли 171 пациент (171 глаз) с нарушением прозрачности роговицы различной этиологии, осложненным неоваскуляризацией роговицы, поступивших для проведения плановой кератопластики.

Работа проводилась в рамках программы научных исследований. Протоколы были одобрены этическим комитетом и утверждены ученым советом (Протокол №42/2 заседания Локального биомедицинского этического комитета ФГБНУ «НИИ Глазных болезней» от 20 февраля 2017 г.). У всех больных было получено письменное информированное согласие. Возраст обследуемых варьировал от 19 до 81 лет ( $55,38 \pm 13,58$ ). Срок наблюдения составил до 36 месяцев.

Для исследования влияния афлиберцепта на неоваскуляризацию роговицы и конъюнктивы в качестве клинической модели были использованы глаза с птеригиумом. Было отобрано 15 пациентов с прогрессирующим рецидивирующим птеригиумом без сопутствующей глазной патологии. Всем пациентам были выполнены субконъюнктивальные

инъекции препарата афлиберцепт («Эйлеа», Байер Фарма АГ (Германия)) однократно в дозе 2 мг.

### **Применение афлиберцепта при кератопластике**

Согласно поставленным задачам, все больные были разделены на группы и подгруппы.

**Группа 1:** 74 пациента (74 глаза) с рецидивирующим птеригиумом II–V степени. Все пациенты имели в анамнезе от 1 до 7 операций по удалению птеригиума с использованием различных хирургических методик. Острота зрения в среднем составляла  $0,77 \pm 0,24$  (от 0,01 до 1,0).

**Подгруппа 1.1:** 34 пациента (34 глаза) с птеригиумом II–V степени, которым проводили его удаление с барьерной периферической послойной кератопластикой (ППКП) и адьювантной терапией афлиберцептом. Пациенты получали афлиберцепт в виде субконъюнктивальных инъекций в дозе 2 мг (0.05 мл) за 1-3 дня до хирургического вмешательства, а также в режиме pro re nata (по необходимости). При обнаружении активной неоваскуляризации в послеоперационном периоде выполняли дополнительные инъекции в той же дозе.

**Подгруппа 1.2:** 40 пациентов (40 глаз) с птеригиумом II-IV степени служила контролем. Пациентам выполняли операции ППКП без адьювантной терапии.

**Группа 2:** 82 пациента (82 глаза) с васкуляризованными помутнениями роговицы, поступившие для проведения плановой кератопластики. Васкуляризованные бельма различной этиологии (в том числе и ожоговой) относились к III–V степени по классификации В.П.Филатова-Д.Г.Бушмича и по тяжести клинического состояния глаза были отнесены к категории «кератопластика высокого риска». Острота зрения находилась в диапазоне от правильной светопроекции до 0,1.

**Подгруппа 2.1:** 39 пациентов (39 глаз) с неоваскуляризацией роговицы, которым до и после СКП наряду с традиционным консервативным лечением (стероидные и нестероидные противовоспалительные, антисептические и стимулирующие репаративные процессы препараты), проводили антиангиогенную терапию анти-VEGF препаратом афлиберцепт по вышеописанной схеме с целью снижения риска развития реакции отторжения трансплантата.

**Подгруппа 2.2:** 43 пациента (43 глаза) с васкуляризированными бельмами роговицы не получавшие адъювантной антиангиогенной терапии.

Всем пациентам второй группы была проведена субтотальная сквозная кератопластика, либо комбинированные хирургические вмешательства на ее основе.

Общее офтальмологическое обследование, включающее визометрию, авторефрактометрию, биомикроскопию, кинетическую, а при возможности, статическую периметрию и тонометрию выполняли всем пациентам до операции, а также через 1, 3, 6, 12, 24 и 36 месяцев после хирургического вмешательства. Помимо стандартного офтальмологического обследования пациентам выполняли фоторегистрацию переднего сегмента глаза при помощи цифровой камеры (DC-3, Topcon, Япония), подсчет клеток эндотелия роговицы (SP-3000, Topcon, Япония), конфокальную микроскопию роговицы (HRT-III, Heidelberg Engineering, Германия).

У пациентов первой группы перед выполнением ППКП проводили оптическую когерентную томографию роговицы с помощью аппарата RTVue 100 (Optovue, США) для оценки глубины и характера изменений роговицы.

Степень гиперемии конъюнктивы оценивали с помощью разработанной в ФГБНУ «НИИ Глазных болезней» компьютерной программы «Гиперемия-3», позволяющей вычислять гиперемию как процент

яркости красного канала трехканального цифрового изображения от суммарной яркости канала.

Степень неоваскуляризации роговицы оценивали по шкале В.В. Войно-Ясенецкого в баллах от 1 до 5.

Статистический анализ полученных результатов выполнен с помощью программ Microsoft Excel 2010 и IBM SPSS Statistics 23.

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### **Оценка влияния инъекций афлиберцепта на неоваскуляризацию роговицы и конъюнктивы**

Для оценки клинического эффекта афлиберцепта на неоваскуляризацию у пациентов с рецидивирующим птериgiumом применяли биомикроскопию с фоторегистрацией и компьютерный анализ гиперемии конъюнктивы до субконъюнктивальных инъекций 2 мг афлиберцепта и еженедельно в течение 4 недель после инъекции. Биомикроскопически через 1 неделю после инъекции отмечали снижение гиперемии конъюнктивы, сужение диаметра сосудов и в отдельных случаях их полное запустевание. При анализе динамики индекса гиперемии с помощью компьютерной программы “Гиперемия-3” было выявлено значимое снижение индекса гиперемии через 1 неделю после инъекции ( $p < 0,001$ ) с достижением максимального эффекта через 2 недели. Через 4 недели в 33% случаев отмечали рост индекса на 4 и более балла, что нашло отображение в увеличении степени дисперсии показателя за пределами верхнего квартиля.

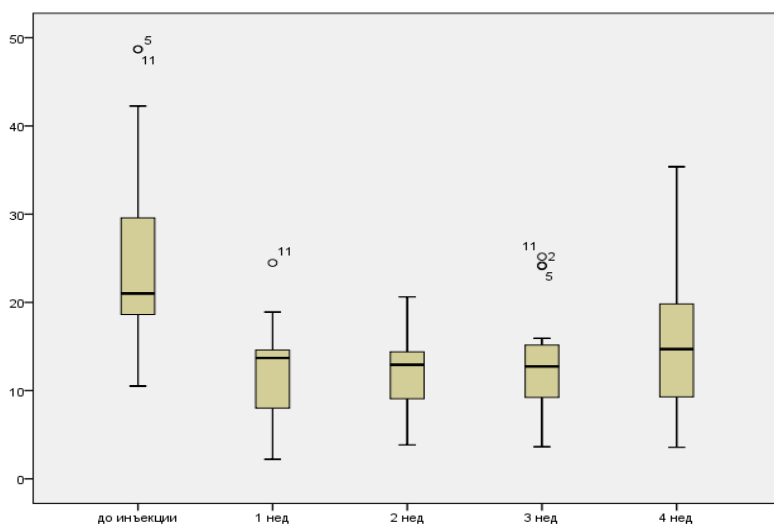


Рис. 1. Динамика индекса гиперемии от исходного значения до конца периода наблюдения (1 месяц) после субконъюнктивального введения афлиберцепта.

### **Результаты антиангиогенной терапии при хирургическом лечении птеригиума**

Определяющим критерием клинической эффективности проводимого хирургического лечения птеригиума (группа 1) являлся уровень рецидивирования. Результаты лечения представлены в таблице 1.

У пациентов подгруппы 1.1, получавших адъювантную терапию в виде субконъюнктивальных инъекций афлиберцепта, за весь период наблюдения (3 года) рецидивов птеригиума, требующих повторного оперативного вмешательства, не отмечали. В одном случае наблюдали периферическую неоваскуляризацию роговичной части трансплантата (частичный рецидив), не распространяющуюся за его границы.

У пациентов контрольной подгруппы (1.2) было зарегистрировано 3 рецидива (7,5%), которые преимущественно носили характер периферической роговичной неоваскуляризации. В 2 случаях потребовалось дополнительное хирургическое лечение. В одном случае было выполнено

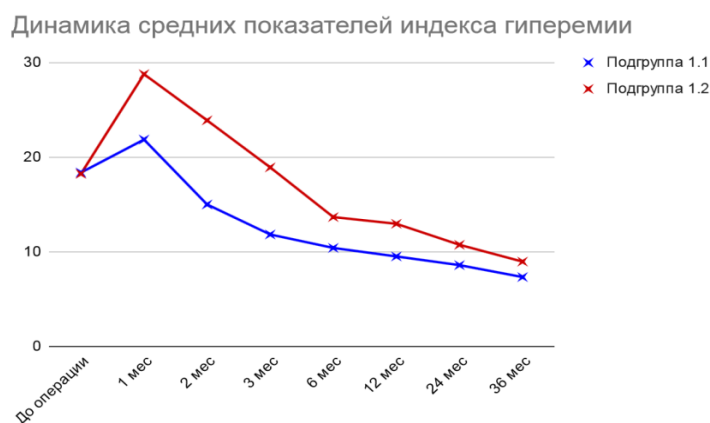
удаление фиброваскулярной ткани с аутоконъюнктивопластикой, во втором - повторная ППКП с применением адьювантной терапии.

**Таб.1. Результаты хирургического лечения птеригиума в различных подгруппах.**

<b>Подгруппа</b>	<b>1.1</b>	<b>1.2</b>
Количество глаз	34	40
Частота рецидивирования, %	0	3 (7,5%)
Острота зрения с макс. коррекцией до операции (M±σ)	0,77 ± 0,26 (0,01–1,0)	0,77±0,22 (0,2–1,0)
Острота зрения через 3 года после операции с макс. коррекцией (M±σ)	0,92 ± 0,18 (0,4–1,2)	0,87±0,17 (0,2–1,2)
Астигматизм до операции, дптр (M±σ)	2,6±1,52 (0,75–6,25)	2,18±1,43 (0,25–6,0)
Астигматизм через 3 года после операции, дптр (M±σ)	0,87 ± 0,56 (0–2,0)	1,12±0,8 (0–3,5)
Сроки эпителизации, сут. (M±σ)	3,97±1,73	4,02±1,02
Плотность эндотелиальных клеток роговицы через 1 год после операции, кл/мм <sup>2</sup> (M±σ)	2691±242	2678±268

В послеоперационном периоде выраженную гиперемию, рост новообразованных сосудов и/или грануляционной ткани в зоне иссечения птеригиума наблюдали у 8-и пациентов (24%) подгруппы 1.1 и у 14-и (35%) - подгруппы 1.2. Индекс гиперемии у данных пациентов с признаками активации ангиогенеза составлял 20 и более.

У 8-и пациентов подгруппы 1.1 при повышении индекса гиперемии в диапазоне 24,72–43,13 в срок 4-12 недель после хирургического иссечения птеригиума было проведено противорецидивное анти-VEGF лечение препаратом афлиберцепт в дозе 2 мг субконъюнктивально. Потребовалось от 1 до 3 дополнительных инъекций для снижения уровня гиперемии и стабилизации ангиогенеза. Индекс гиперемии после лечения сократился до 7,03–18,07 (Рис. 2).



**Рис. 2.** Динамика показателя индекса гиперемии в подгруппах 1.1 и 1.2.

У пациентов подгруппы 1.2 наблюдалось более выраженное повышение индекса гиперемии в раннем послеоперационном периоде с ее плавным снижением (Рис.2).

Установлена корреляционная связь между показателем индекса гиперемии и формированием рецидива птеригиума в первые три месяца после хирургического вмешательства ( $p < 0,01$ ). При этом наличие

воспалительной реакции в зоне иссечения птеригиума через 2 месяца после вмешательства, нашедшей отражение в величине индекса гиперемии 25 и выше, повышало риск рецидивирования птеригиума в 11 раз.

### **Результаты антиангиогенной терапии при сквозной кератопластике высокого риска**

Результаты лечения приведены в таблице 2.

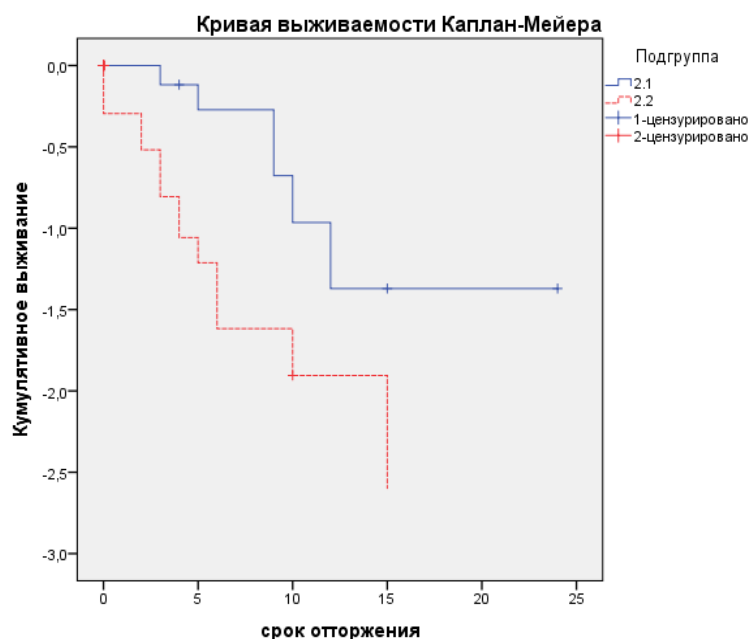
**Таб.2. Результаты сквозной кератопластики высокого риска в  
различных подгруппах.**

<b>Подгруппа</b>	<b>2.1</b>	<b>2.2</b>
Количество глаз	39	43
Частота прозрачного приживления через 1 год	31 (79%)	23 (53%)
Частота прозрачного приживления через 3 года	28 (72%)	18 (42%)
Реакция отторжения трансплантата через 1 год	4 (10%)	9 (21%)
Реакция отторжения трансплантата через 3 года	6 (15%)	10 (23%)
Острота зрения до операции	PLC - 0,1	PLC – 0,1
Острота зрения через 3 года после операции с макс. коррекцией (M±σ)	0,37 ± 0,24	0,2 ± 0,21



Астигматизм через 3 года после операции, дптр (M±σ)	4,63±2,51	4,81±2,36
Плотность эндотелиальных клеток роговицы через 1 год после операции, кл/мм <sup>2</sup> (M±σ)	1944±217	1907±263
Сроки эпителизации, сут. (M±σ)	10,64±5,95	11,91±7,28

**Частота прозрачного приживления** через 1, 2 и 3 года после операции в подгруппах 2.1 и 2.2 составила 79, 77, 72 и 53, 44, 42% соответственно ( $p>0,05$ ) (рис. 3).



**Рис. 3.** График выживаемости (прозрачного приживления) роговичного трансплантата Каплана-Мейера в различных подгруппах через 3 года после операции.

На протяжении всего срока наблюдения (до 3 лет) было зарегистрировано 6 случаев (15%) реакции отторжения у пациентов, перенесших кератопластику с адьювантной терапией в виде инъекций

афлиберцепта. При этом у 2-х пациентов на фоне комплексного лечения, включающего усиление инстилляционного режима, парабульбарные инъекции дексаметазона, субконъюнктивальные инъекции афлиберцепта и системную иммуносупрессивную терапию удалось сохранить прозрачность трансплантата. В 4 случаях реакция тканевой несовместимости носила необратимый характер и привела к помутнению либо полупрозрачному приживлению роговичного трансплантата. В контрольной подгруппе (2.2) реакция отторжения развилась у 10 (23%) пациентов, из них помутнение трансплантата - у 9 (21%) ( $p < 0,05$ ).

Неоваскуляризация в дооперационном периоде при оценке по Войно-Ясенецкому составляла  $3,44 \pm 0,91$  и  $3,44 \pm 1,03$  баллов (от 2 до 5) в 1 и 2 подгруппах, соответственно ( $p > 0,05$ ). Статистически значимые различия в степени неоваскуляризации до хирургического лечения отсутствовали. После операции площадь НВР значительно сократилась в обеих подгруппах. В дальнейшем в обеих подгруппах было отмечено увеличение балльного показателя, то есть увеличение зоны неоваскуляризации со временем. При этом увеличение этого показателя в контрольной подгруппе было более высоким. Средние значения показателя в подгруппе 2.1 были ниже, чем в контрольной группе, и через 3 года после операции составляли  $2,27 \pm 1,23$  и  $3,03 \pm 1,42$ , соответственно ( $p < 0,05$ ). Установлено значимое взаимодействие фактора времени и метода ( $p < 0,001$ ), что подтверждает различное изменение степени неоваскуляризации на различных сроках лечения в зависимости от применения адъювантной терапии.

Таким образом, совокупность полученных результатов свидетельствует о том, что применение антиангиогенной терапии может способствовать повышению эффективности операций на роговице, осложненных ее неоваскуляризацией. Применение препарата афлиберцепт в качестве адъювантной антиангиогенной терапии позволяет снизить риск

возникновения иммунной реакции и рецидивирования неоваскуляризации, способствуя повышению функциональных результатов.

## ВЫВОДЫ

1. Впервые на репрезентативном клиническом материале 171 больных (171 глаз) проведено комплексное клиническое исследование эффективности и безопасности адъювантной антиангиогенной терапии на основе препарата афлиберцепт при различных видах кератопластики.
2. Оценка эффективности антиангиогенной терапии при различных видах кератопластики включает анализ индекса гиперемии, уровня рецидивирования птеригиума, уровня прозрачного приживления и отторжения трансплантата при сквозной кератопластике высокого риска.
3. Показано, что субконъюнктивальное введение афлиберцепта в дозе 2 мг при птеригиуме приводит к снижению конъюнктивальной сосудистой реакции, площади роговичной неоваскуляризации и запустеванию новообразованных сосудов, что находит отражение в значимом снижении индекса гиперемии в среднем до 13,95 баллов ( $p < 0,001$ ).
4. Адъювантная терапия с помощью афлиберцепта в сочетании с периферической послойной кератопластикой при рецидивирующем птеригиуме в сроки наблюдения до 3 лет позволяет исключить рецидивирование, в контрольной группе частота рецидивирования составила 7,5%.
5. На достаточном клиническом материале (всего 82 операции) и сроках наблюдения до 3 лет доказана эффективность антиангиогенной терапии при выполнении кератопластики высокого риска:
  - А) на фоне адъювантной терапии афлиберцептом частота прозрачного приживления и отторжения трансплантата составила 72 и 15% соответственно.

Б) в контрольной группе отмечено уменьшение прозрачного приживления трансплантата и увеличение реакции отторжения трансплантата на 30 и 8% соответственно.

6. На основании полученных результатов разработаны практические рекомендации по клиническому применению антиангиогенной терапии при кератопластике высокого риска.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Инъекционное введение афлиберцепта может быть рекомендовано для применения в клинической практике в качестве адъювантной терапии при хирургическом лечении птеригиума и кератопластике высокого риска и наличии с неоваскуляризации роговицы.

2. Рекомендуется субконъюнктивальное введение афлиберцепта в дозе 2 мг (0,05 мл) в область, прилегающую к питающим сосудам, с помощью шприца с иглой 30G под местной инстилляционной анестезией.

3. Инициальная доза афлиберцепта вводится за 1–3 дня перед вмешательством с последующим режимом введения по потребности, предполагающим дополнительные инъекции в послеоперационном периоде по факту выявления активной неоваскуляризации.

4. Факторами риска возобновления ангиогенеза и, как следствие, показаниями для повторного введения афлиберцепта в послеоперационном периоде, могут служить: появление ампулообразно-расширяющихся сосудов и увеличение площади неоваскуляризации роговицы.

### **Список печатных работ, опубликованных по теме диссертации:**

1. Мамиконян В.Р., Пивин Е.А., Крахмалева Д.А. Механизмы роговичной неоваскуляризации и современные возможности ее подавления// **Вестник офтальмологии.** – 2016. – Т.132. - №4. - С.81-87.
2. Труфанов С.В., Суббот А.М., Маложен С.А., Крахмалева Д.А. Современные возможности терапии тканевой несовместимости после кератопластики // **РМЖ. Клиническая офтальмология.** – 2017. - №3. – С. 175-179.
3. Труфанов С.В., Суббот А.М., Маложен С.А., Крахмалева Д.А., Саловарова Е.П. Реакция тканевой несовместимости после трансплантации роговицы // **Офтальмология.** – 2017. – Т.14. - №3. – С.180-187.
4. Крахмалева Д.А., Маложен С.А., Мамиконян В.Р., Пивин Е.А., Труфанов С.В. Эффективность комбинированного применения анти-VEGF препарата Афлиберцепт и лазеркоагуляции новообразованных сосудов роговицы перед кератопластикой // **Клиническая практика** – 2018. - Т.33. - №1 – С.36-39.
5. Маложен С.А., Труфанов С.В., Крахмалева Д.А., Суханова Е.В. Периферическая послойная кератопластика в лечении рецидивирующего птеригиума // **Вестник офтальмологии.** – 2018. – Т.134 - №5(2). – С.168-173.
6. Труфанов С.В., Крахмалева Д.А., Зайцев А.В., Саловарова Е.П., Текеева Л.Ю., Будникова Е.А. Грибовидная кератопластика при розацеа-кератите, осложненном перфорацией роговицы (клинический случай) // **Вестник офтальмологии.** - 2019. - Т. 135. - № 5(2). - С. 215-219.
7. Труфанов С.В., Маложен С.А., Крахмалева Д.А., Сурнина З.В., Пивин Е.А., Каспарова Е.А. Антиангиогенная терапия при кератопластике высокого риска// **Вестник офтальмологии.** – 2020. – Т.136. - №4. - С.11-18.
8. Труфанов С.В., Маложен С.А., Крахмалева Д.А. Антиангиогенная терапия в хирургическом лечении птеригиума // **Вестник офтальмологии.** – 2020. – Т.136. - №5. – С. 177-183.
9. Маложен С.А., Крахмалева Д.А., Труфанов С.В., Розина В.Н. Результаты периферической послойной кератопластики при лечении рецидивирующего птеригиума // **Современные технологии в офтальмологии.** - 2020. - Т.35 - №4. - С. 95-96.
10. Крахмалева Д.А., Сурнина З.В., Маложен С.А., Гамидов А.А. Гистоморфологическая картина роговицы по данным лазерной конфокальной микроскопии при кератопластике // **Медицинский Совет.** - 2021. - Т.21. - №2. - С. 110-117.

### **Список изобретений по теме диссертации:**

1. Способ оценки риска рецидивирования птеригиума после хирургического лечения. Опубликовано: 2019.09.17. RU №2700564. Труфанов С.В., Маложен С.А., Крахмалева Д.А., Новиков И.А., Бурсов А.И.

2. Способ ранней диагностики реакции отторжения трансплантата роговицы после сквозной кератопластики. Опубликовано: 2022.04.21. RU №2770780. Аветисов С.Э., Воронин Г.В., Маложен С.А., Крахмалева Д.А., Сурнина З.В., Гамидов А.А.

### **Список сокращений**

КПВР - кератопластика высокого риска

VEGF (Vascular endothelial growth factor) - фактор роста эндотелия сосудов

НВР - неоваскуляризация роговицы

ППКП - периферическая послойная кератопластика