

ОТЗЫВ

официального оппонента - доктора медицинских наук Калининкова Юрия Юрьевича на диссертационную работу Крахмалевой Дарьи Александровны на тему «Антиангиогенная терапия неоваскуляризации роговицы при кератопластике», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.5. – Офтальмология

Актуальность темы диссертации

Хирургическая реабилитация пациентов с тяжелыми васкуляризованными помутнениями роговицы остается одной из наиболее трудных проблем в офтальмологии. Неоваскуляризация роговицы является потенциальным осложнением многочисленных патологических состояний, включающих инфекции, травмы, ожоги, аутоиммунные заболевания, дистрофии и дегенерации роговицы. Вростание новообразованных сосудов не только приводит к потере прозрачности роговицы, но и способствует потере ее иммунной привилегированности, повышая риск развития иммунного конфликта и помутнения кератотрансплантата. Применяемые в офтальмологической практике в качестве традиционной терапевтической схемы для лечения и профилактики реакции отторжения кортикостероидные и иммуносупрессивные препараты зачастую не могут обеспечить прозрачного приживления трансплантата и предотвратить его неоваскуляризацию.

В современной клинической практике применение ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) является «золотым стандартом» лечения заболеваний, сопровождающихся патологическим ангиогенезом. Предварительные экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о высокой эффективности использования анти-VEGF терапии для подавления роговичной неоваскуляризации. При этом, на сегодняшний день

работы, посвященные применению VEGF-ловушки при кератопластике, отсутствуют.

Необходимость в усовершенствовании терапевтических схем при кератопластике высокого риска и подбора наиболее эффективного и безопасного метода повышения клинических результатов пересадки роговицы, стало основой формирования цели научного исследования: оценки применения антиангиогенной терапии препаратом афлиберцепт на клиничко-функциональные и биологические результаты кератопластики. Учитывая вышесказанное, диссертационная работа представляется, несомненно, актуальной.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Сформулированные в диссертационной работе цель и задачи соответствуют исследуемой проблеме, обоснованы грамотным методическим подходом к исследованию. Достаточное количество наблюдений (171 пациент (171 глаз) с нарушением прозрачности роговицы различной этиологии, осложненным ее неоваскуляризацией, применение современных и адекватных поставленным задачам методов диагностики и лечения, длительный период наблюдения (до 3 лет), глубокий анализ полученных результатов, проведенный на современном уровне статистический анализ, позволили автору сформулировать ряд научных положений, выводов, рекомендаций, имеющих высокую степень обоснованности и характеризующихся теоретической и практической значимостью для современной офтальмологии. Достоверность полученных результатов обусловлена применением в диссертационном исследовании современных клинических, инструментальных методов исследования, использованием приемов многофакторной статистической обработки результатов.

Новизна исследований и полученных результатов

Научная новизна исследования не вызывает сомнений. Впервые в отечественной офтальмологической практике проведен сравнительный анализ клиническо-функциональных показателей в динамике наблюдения больных с рецидивирующим птеригиумом и поствоспалительными васкуляризированными бельмами после кератопластики в условиях традиционного медикаментозного лечения и в комбинации с инъекциями афлиберцепта.

Предложена оптимальная схема адьювантной терапии препаратом афлиберцепт, на основании оригинального алгоритма оценки неоваскуляризации с помощью компьютерного анализа гиперемии конъюнктивы.

Доказано, что использование предложенного алгоритма адьювантной антиангиогенной терапии при кератопластике позволяет исключить рецидивирование птеригиума, сократить риск развития реакции иммунного отторжения и помутнения роговичного трансплантата, повысить частоту прозрачного приживления на 30% в сроки до 3 лет. Комплекс диагностических, профилактических и лечебных (хирургических, терапевтических) мероприятий, позволил автору не только оптимизировать лечение пациентов в послеоперационном периоде, но и повысить функциональные результаты кератопластики высокого риска.

Впервые на основе лазерной сканирующей конфокальной биомикроскопии проанализировано состояние роговицы и трансплантата после кератопластики в разные сроки наблюдения. В результате сравнительного анализа была доказана иммуносупрессивная эффективность афлиберцепта, проявляющаяся в статистически значимом снижении плотности и степени активности дендритиформных антигенпрезентирующих клеток в трансплантате роговицы. Выявлены критерии, позволяющие диагностировать реакцию отторжения трансплантата, в том числе на доклиническом этапе.

Практическая значимость работы

На основании результатов проведенного исследования были определены четкие критерии назначения и разработан алгоритм применения адъювантной антиангиогенной терапии. Достигнутые высокие клинические результаты применения афлиберцепта в качестве адъюванта при кератопластике высокого риска позволяет рекомендовать этот метод для хирургической реабилитации наиболее тяжелого контингента больных, в том числе с ранее “неоперабельными” обильно васкуляризированными бельмами V категории по классификации В.П.Филатова-Д.Г.Бушмича

Безусловным достоинством работы является подробное освещение аспектов безопасности субконъюнктивального применения афлиберцепта. На основании сравнительной оценки клинических параметров, анализа послеоперационных осложнений, а также исследования клеточной морфологии в трансплантатах роговицы по данным конфокальной микроскопии подтвержден высокий профиль безопасности афлиберцепта для применения в клинической практике.

Разработаны и подробно описаны конкретные показания, рекомендации и схемы применения адъювантной антиангиогенной терапии, дана оценка ее эффективности.

Содержание и оформление диссертации

Диссертационная работа построена по традиционному плану, изложена на 145 страницах, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, главы собственных исследований, заключения, выводов, списка литературы (157 литературных источников, в том числе 23 отечественных и 134 – зарубежных). Цель диссертационной работы сформулирована четко. Задачи исследования полностью соответствуют цели исследования.

По теме работы опубликовано 10 печатных работ, из них 10 в рецензируемых изданиях ВАК РФ. Результаты работы доложены на российских и международных конференциях. Получено 2 патента РФ на изобретение.

Во введении автор раскрывает актуальность проблемы, изложены цель и задачи исследования, определены научная новизна и практическая значимость работы, сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

Первая глава посвящена обзору литературы. Автор достаточно подробно описывает существующие анатомо-функциональные особенности роговицы, способствующие формированию иммунопривилегированности роговицы, а также патогенетические механизмы нарушения данной привилегии при врастании новообразованных сосудов. Описаны терапевтические подходы к ведению пациентов в группе кератопластики высокого риска с применяемой традиционно иммуносупрессивной терапией. Описаны и патогенетически обоснованы новые подходы к совершенствованию и разработке новых перспективных терапевтических схем профилактики и лечения отторжения трансплантата.

В главе «Материалы и методы исследования» представлена подробная характеристика клинического материала, клинических и инструментальных методов исследования, техника выполнения проведенных операций и манипуляций. Методы исследования высокоинформативны, исследования проведены на современном методологическом уровне. Объем клинического материала достаточен для решения поставленных задач. Для статистической обработки результатов применены современные методы сбора и обработки научных данных.

В третьей главе собственных исследований автор оценивает клинко-функциональные результаты кератопластики с адьювантной антиангиогенной терапией. Дана подробная характеристика и анализ течения раннего и отдаленного послеоперационного периода на фоне традиционной консервативной и адьювантной антиангиогенной терапии. По мнению автора, послеоперационное воспаление и рост новообразованных сосудов могли явиться причиной развития рецидива неоваскуляризации роговицы, формирования птеригиума, развития реакции отторжения и помутнения трансплантата. Диссертант указывает, что в данных условиях стандартная послеоперационная глюкокортикоидная терапия в контрольных подгруппах оказалась недостаточной. Анализ результатов лечения

показал, что применение афлиберцепта наряду со стандартной схемой глюкокортикоидной терапии при кератопластике высокого риска позволяет добиться достоверного повышения выживаемости трансплантата. Кроме того, схема до- и послеоперационного лечения с афлиберцептом позволила значительно улучшить функциональные результаты лечения.

Глава «Заключение» посвящена обсуждению полученных результатов и определяет выводы. Даны практические рекомендации, исходящие из полученных автором выводов.

Материал изложен ясно и последовательно. Представленные выводы соответствуют поставленным задачам и имеют четкую направленность для внедрения в клиническую практику. Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям диссертации.

Принципиальных замечаний по выполненной диссертационной работе нет. Работа включила уникальные результаты комплексного обследования с использованием современных диагностических методик, лечения, мониторинга и сравнительного анализа результатов у пациентов с кератопластикой высокого риска. Работа продумана, выстроена логично, дает ответы на возникающие в ходе изучения диссертации и автореферата вопросы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Крахмалевой Дарьи Александровны на тему: «Антиангиогенная терапия неоваскуляризации роговицы при кератопластике», является самостоятельной, квалификационной работой, проведенной на высоком методологическом уровне, в которой получен интересный материал и содержится новое решение актуальной научно-практической задачи, имеющей важное значение для офтальмологии.

Диссертация обладает внутренним единством, содержит новые научные результаты, положения обладает научной и практической значимостью. По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов, а также объему и уровню проведенного

исследования, диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» Постановления Правительства РФ 24.09.2013 г., № 842 (с изменениями от 11.09.2021 г., №1539), утвержденного Постановлением Правительства РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Крахмалева Дарья Александровна заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.5. – Офтальмология.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, профессор
кафедры глазных болезней ФГБОУ ВО
МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Минздрава России

Калинников Ю.Ю.

Ученый секретарь МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Заслуженный врач Российской Федерации

доктор медицинских наук, профессор

08.11.2022



Васюк Ю.А.

Сведения об оппоненте: Диссертация доктора медицинских наук по специальности 3.1.5. – Офтальмология

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России

127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, тел. +7(495)609-67-00

E-mail: msmsu@msmsu.ru, web-сайт: <https://www.msmsu.ru>