

## ОТЗЫВ

официального оппонента - доктора медицинских наук, доцента Слонимского Юрия Борисовича 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

Хирургическое лечение васкуляризированных помутнений роговицы является сложной клинической проблемой в современной офтальмологии. Сосудистое бельмо относящееся к III-V категории по классификации В.П. Филатова и Д.Г. Бушмича (1947) сопряжено не только с выраженным снижением остроты зрения, но и с формированием топографо-анатомических изменений придаточного аппарата глаза и переднего отрезка глаза. У данной категории больных кератопластика зачастую является неэффективной, о чем свидетельствуют данные статистики: частота помутнений трансплантата после кератопластики высокого риска варьирует от 53 до 82%.

Развитие иммунологической реакции отторжения является основной причиной помутнения трансплантата, несмотря на местную и системную иммуносупрессивную терапию. Неоваскуляризация роговицы считается одним из основных факторов риска иммунного отторжения роговичного трансплантата. Показатели выживаемости кератотрансплантатов, помещенных на бессосудистое ложе реципиента, значительно увеличиваются, достигая 90%.

С целью лечения неоваскуляризации перед операцией по пересадке роговицы применялись такие методы как лазеркоагуляция, фотодинамическая терапия, диатермокоагуляция. Однако результаты их применения были противоречивыми. На сегодняшний день «золотым стандартом» лечения патологического ангиогенеза является анти-VEGF терапия. Тем не менее, работы, посвященные ее применению при неоваскуляризации роговицы, в отечественной

литературе отсутствуют. В связи с этим, тема диссертационной работы Крахмалевой Дарьи Александровны весьма актуальна, так как посвящена изучению эффективности и безопасности антиангиогенной терапии неоваскуляризации роговицы на клинико-функциональные результаты кератопластики.

### **Научная новизна исследования и полученных результатов**

Представленная диссертационная работа характеризуется несомненной новизной и безусловной теоретической и практической значимостью. Впервые в отечественной офтальмологической практике автором исследовано влияние антиангиогенного препарата афлиберцепт на процесс неоваскуляризации роговицы. Для оценки эффективности и потенциальных побочных эффектов был разработан алгоритм оценки степени неоваскуляризации роговицы и конъюнктивы, основанный на оценке биомикроскопических признаков и определении индекса гиперемии при помощи компьютерного анализа. Была выявлена взаимосвязь между показателем индекса гиперемии и рецидивированием неоваскуляризации роговицы после хирургического лечения птеригиума, тем самым была доказана прогностическая ценность данного исследования.

Автором проведен комплексный сравнительный анализ клинических результатов исследования у пациентов с васкуляризованными бельмами после кератопластики высокого риска в условиях традиционной послеоперационной терапии и адъювантной антиангиогенной терапии. Проведена динамическая оценка степени послеоперационной неоваскуляризации роговицы, потери клеток эндотелия, офтальмотонуса и сроков эпителизации кератотрансплантата, тщательный анализ послеоперационных осложнений. На основании анализа полученных клинических данных была подтверждена высокая безопасность субконъюнктивального применения афлиберцепта при кератопластике.

По результатам наблюдения автора применение антиангиогенного препарата афлиберцепт в качестве адъюванта при кератопластике позволяет исключить рецидивирование птеригиума, сократить риск развития иммунной



реакции отторжения и гибели роговичного трансплантата, повысить частоту прозрачного приживления на 30% в сроки до 3 лет.

Практическая значимость данной работы является несомненной и заключается в разработке критериев для назначения и алгоритма применения адъювантной антиангиогенной терапии препаратом афлиберцепт у пациентов с васкуляризированными помутнениями роговицы. Применение предложенной схемы лечения позволяет повысить биологические результаты пересадки роговицы, минимизировать количество повторных вмешательств и повысить качество жизни пациентов.

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

Диссертационная работа Крахмалевой Дарьи Александровны имеет логичную, последовательную структуру, корректно сформулирована цель и определены задачи исследования. Обоснованность основных научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, подтверждена достаточным объемом клинических наблюдений, правильно составленным дизайном исследований, применением современных методов исследования. Результаты клинической части исследования описаны четко, проанализированы с использованием параметрических и непараметрических методов статистики. Использование соискателем иллюстраций и таблиц позволяет доступно представить полученные данные. Выводы и практические рекомендации закономерно вытекают из основных научных положений, имеют важное научное и практическое значение.

По теме исследования опубликовано 10 печатных работ, из них – 10 в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Получено 2 патента РФ на изобретение.

#### **Оценка содержания диссертационной работы**

Диссертация построена по классическому типу, изложена на 145 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 2 глав собственных исследований, включающих описание материалов и методов исследования, результатов клинического обследования и результатов лечения,

заклучения, выводов и списка литературы. Работа иллюстрирована 37 рисунками и 15 таблицами. Библиографический указатель включает 157 литературных источников, в том числе 23 отечественных и 134 – зарубежных.

В главе «Введение» автор представляет актуальность проблемы и степень ее разработанности, формулирует цель исследования и задачи для ее достижения.

В главе «Обзор литературы» автор проводит всесторонний анализ современного состояния проблемы хирургического лечения васкуляризированных помутнений роговицы, включая вопросы этиологии и патогенеза данного состояния. Особое внимание уделено описанию механизмов влияния неоваскуляризации на трансплантационный иммунитет при пересадке роговицы, особенностях ведения пациентов в группе кератопластики высокого риска в связи с ограниченной эффективностью применяемой традиционно иммуносупрессивной терапии. 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. Для статистической обработки результатов применены современные методы сбора и обработки научных данных.

В третьей главе собственных исследований автор оценивает клинико-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 птериgiuma, 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.

### **Список замечаний по диссертации и автореферату**

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет.

### **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. 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, доцент, профессор  
кафедры офтальмологии ФГБОУ ДПО  
«Российская медицинская академия  
непрерывного профессионального образования»  
Министерства здравоохранения РФ

Слонимский Ю.Б.

Подпись д.м.н. Слонимского Ю.Б. заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ  
ДПО «Российская медицинская академия  
непрерывного профессионального образования»  
Министерства здравоохранения РФ  
Доктор медицинских наук, профессор



03.11.2022

Чеботарева Т.А.

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

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, тел. + 7 (495) 680-05-99  
E-mail: rmapo@rmapo.ru, web-сайт: <https://www.rmapo.ru>