

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Доктора медицинских наук, профессора Слонимского Алексея Юрьевича на диссертационную работу Лошкаревой Анастасии Олеговны «Терапия хронических нарушений эпителизации роговицы герпесвирусной этиологии с использованием аутологичной богатой тромбоцитами плазмы», представленную в Диссертационный совет Д. 208.014.01 при ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.07 – глазные болезни

Актуальность избранной темы

Диссертационная работа Лошкаревой А.О. посвящена проблеме поиска альтернативной методики купирования хронических нарушений эпителизации роговицы герпесвирусной этиологии.

Современные исследования четко показывают основную причину, приводящую к хроническим нарушениям эпителизации роговицы - нарушение адгезии эпителия роговицы к подлежащей Боуменовой мембране. Известно, что хронические нарушения целостности эпителия роговицы характеризуются трудностью подбора адекватной терапии для полной эпителизации роговицы и длительной ремиссии. Более чем в 50% случаев данная патология связана с герпетической инфекцией, а в качестве стандарта ведения таких пациентов принято использование специфической противовирусной терапии, репаративных препаратов различной степени вязкости, а также бандажных мягких контактных линз. Однако, при данной терапии далеко не всегда удается получить положительную динамику с полной эпителизацией роговицы, кроме того, наличие длительно незаживающего эпителиального дефекта может осложняться

присоединением вторичной бактериальной инфекции. В настоящее время усилия исследователей направлены на поиск эффективных методов и схем терапии, включающих комплексный этиопатогенетический подход, способствующий получению полной эпителизации роговицы и снижению риска рецидива. Использование богатой тромбоцитами плазмы относят к альтернативным терапевтическим методикам, эпителизация роговицы достигается ввиду наличия в ее составе повышенной концентрации факторов роста, оказывающих стимулирующее действие на регенерацию роговичного эпителия. До настоящего времени отсутствовали данные, посвященные эффективности применения богатой тромбоцитами плазмы при хронических нарушениях эпителизации роговицы герпесвирусной этиологии. Таким образом, при широком распространении этой методики однозначно можно говорить об актуальности и целесообразности изучения ее эффективности при вирусных хронических кератитах.

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

Диссертационная работа построена по стандартному плану. Методологически верно определены цель и задачи исследования. Все научные положения, представленные в диссертации, четко аргументированы, соответствуют цели и задачам работы. Диссертационная работа выполнена на достаточном количестве экспериментального и клинического материала, с применением современных клинико-диагностических методов обследования. Достоверность полученных результатов и выводов основывается на обследовании достаточного количества лиц с верифицированными диагнозами, обоснованности формирования групп, логичности построения и проработке всех этапов исследования, использовании информативных методов для клинико-диагностического обследования, тщательном анализе и

сопоставлении полученных данных с их корректной статистической обработкой.

Автореферат, опубликованные 19 научных работ, включая 3 в журналах, рецензируемых Высшей аттестационной комиссией (ВАК) Министерства образования и науки Российской Федерации (РФ) и 1 патент РФ на способ лечения, полностью отражают содержание диссертационной работы. Материалы диссертации неоднократно представлялись на ряде российских и международных конференций.

Новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна исследования не вызывает сомнений.

Впервые проведен анализ распространенности и характера вторичной бактериальной инфекции у пациентов с хроническими нарушениями эпителизации роговицы герпесвирусной этиологии.

Впервые описаны варианты клинической картины хронических нарушений эпителизации роговицы при сочетании вирусов герпеса 1, 2 типа и цитомегаловируса, а также при изолированном поражении цитомегаловирусом.

При хронических нарушениях эпителизации роговицы герпесвирусной этиологии впервые проведена сравнительная оценка клинико-функциональных показателей при применении богатой тромбоцитами плазмы как изолированно, так и в сочетании с 0,01% сульфатированными гликозаминогликанами с доказанным равноценным эффектом в исследуемых группах.

Автором впервые в экспериментальном исследовании определены оптимальные сроки безопасного хранения приготовленной богатой тромбоцитами плазмы.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Научная и практическая значимость диссертации определена внедрением основных ее положений в клиническую практику головной организации ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России. Использование этапной методики терапии хронических нарушений эпителизации роговицы герпесвирусной этиологии с помощью богатой тромбоцитами плазмы позволило получить завершённую, стойкую эпителизацию роговицы в 36,6% случаев через 4 недели у пациентов, ранее безуспешно лечившихся стандартными общепринятыми методиками терапии.

Оформление диссертации и оценка ее содержания

Диссертация написана в классическом стиле, состоит из введения, обзора литературы, главы материалы и методы, главы собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Текст диссертации изложен на 131 странице, включает 15 таблиц и 19 рисунков. Список литературы состоит из 168 источников, включающих 60 отечественных и 108 иностранных публикаций.

В **введении** диссертант обосновывает актуальность выбранной темы, формулирует цель, задачи, научную новизну и практическую значимость работы. Здесь же автор приводит основные положения диссертации, выносимые на защиту.

Обзор литературы изложен достаточно полно и охватывает современные аспекты изучаемой проблемы, подробно освещены современные методики лечения персистирующих дефектов эпителия. Автор раскрывает понятие хронических нарушений эпителизации роговицы и прослеживает связь данного патологического процесса с герпетической инфекцией и морфологические особенности вышеуказанных патологических

изменений. На основании данных мировой литературы автор проводит анализ эффективности существующих схем терапии данных заболеваний. Обращает на себя внимание проблема получения полной эпителизации роговицы. Автор подробно показывает роль как ВПГ 1,2 типов, так и целесообразность дальнейшего изучения роли ЦМВ в формировании хронических нарушений эпителизации роговицы, останавливается на альтернативных методах терапии хронических нарушений эпителизации роговицы с помощью применения аутологичной сыворотки и богатой тромбоцитами плазмы. Обращает на себя внимание положительный опыт использования богатой тромбоцитами плазмы в лечении синдрома сухого глаза, в том числе и после рефракционных операций. Надо отметить, что до настоящего времени не было предложено технологии использования богатой тромбоцитами плазмы в лечении пациентов с хроническими нарушениями эпителизации роговицы герпесвирусной этиологии, что говорит об актуальности и целесообразности дальнейшего изучения этой проблемы.

В главе **материалы и методы** автором подробно охарактеризованы исследуемые группы, используемые современные лабораторные и клинко-диагностические методы и материалы исследования. К безусловным преимуществам данной работы относится использование для диагностики герпетических инфекций такого современного метода исследования, как полимеразная цепная реакция в качественной модификации.

Следующая глава диссертации представляет **результаты собственных исследований**. Первоначально производилось формирование группы пациентов для последующего применения богатой тромбоцитами плазмы, для чего методами ИФА из 120 первичных пациентов с клинической картиной кератита была подтверждена активность ВПГ-инфекции и ЦМВ-инфекции или их сочетаний у 104 пациентов. На этапе качественной ПЦР диагностики удалось выявить положительный результат у 66 пациентов (55% случаев), при этом сочетание ВПГ-1,2 и ЦМВ наблюдалось у 37 пациентов

(30,8% случаев), изолированное поражение ВПГ-1,2 у 25 пациентов (20,8% случаев), ЦМВ - у 4 пациентов (3,3% случаев).

Клиническое исследование проводили среди 60-ти пациентов с хроническими нарушениями эпителизации роговицы. Пациенты, включенные в данную часть исследования, были отобраны в ходе проведения анализа доли изолированного и сочетанного инфицирования ВПГ 1,2 типов и цитомегаловируса у пациентов с хроническими нарушениями эпителизации роговицы и качественной ПЦР диагностики. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от применяемой схемы лечения. Терапия производилась в 2 этапа: 1-й (подготовительный, противовирусный) этап терапии был идентичен для I и II групп исследования. 2-й этап лечения подразумевал применение в 1-й группе богатой тромбоцитами плазмы, во 2-й группе - богатой тромбоцитами плазмы в сочетании с 0,01% сульфатированными гликозаминогликанами. Помимо предложенных препаратов, обе группы исследования получали Декспантенол 5% 4 раза в день и вязкий "ночной" слезозаместитель (Натрия гиалуронат 0,3%). В качестве групп контроля использовалось состояние пациента до начала предложенной методики терапии.

Полученные в группах сравнения результаты говорят о высокой эффективности предложенной этапной методики терапии, автор доказывает получение полной эпителизации роговицы с последующей ремиссией на минимальный срок в 6 месяцев у пациентов с ранее персистирующими дефектами эпителия. В группе инстилляций аутологичной БоТП получена стойкая эпителизация у пациентов с хроническими нарушениями эпителизации роговицы в 36,6% случаев через 4 недели и в 46,7% случаев через 8 недель терапии. Применение БоТП в сочетании с 0,01% сульфатированными гликозаминогликанами привело к эпителизации в 40% и 50% случаев на сроках 4 и 8 недель соответственно. Показатели индекса поражения роговицы, теста Ширмера-1, скорости эпителизации дефекта, анкетирования доказывают высокую эффективность схемы терапии на

основе богатой тромбоцитами плазмы в сравнении со стандартной схемой лечения. При этом эффективность методики одинаково высока как в группе с изолированным применением БоТП, так и в группе с сочетанным применением БоТП и 0,01% сульфатированных гликозаминогликанов. Это говорит о том, что применение богатой тромбоцитами плазмы является высокоэффективным в лечении хронических нарушений эпителизации роговицы, способствует более быстрому выздоровлению, правильному восстановлению структуры эпителия и подлежащей базальной мембраны, что, в свою очередь, ведёт к получению стойкой эпителизации роговицы и более длительному периоду ремиссии.

Важным преимуществом диссертационной работы является описание особенностей клинической картины возможных вариантов течения при сочетанной герпетической и цитомегаловирусной инфекции, а также изолированном цитомегаловирусном поражении. Была выделена серия характерных юниморфных признаков, выявляемая у пациентов при биомикроскопии на разных стадиях патологического процесса. Полученные данные показывают значение роли цитомегаловируса при поражении эпителия роговицы. На сегодняшний день отсутствуют работы, посвященные оценке изолированного цитомегаловирусного поражения в формировании хронических нарушений эпителизации роговицы, а также сочетания цитомегаловирусной инфекции и ВПГ-1,2 типа. В **заключении** отображены наиболее важные моменты исследования. Автор приводит анализ полученных результатов, а также их сопоставление с данными литературы.

Выводы диссертации полностью обоснованы фактическим материалом исследований и логически вытекают из содержания диссертации.

Практические рекомендации четко изложены, согласуются с выводами и материалами диссертационного исследования, могут быть использованы в клинической практике.

Вопросы и замечания

Все замечания были учтены диссертантом в процессе рецензии.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

Заключение

Диссертационная работа Лошкаревой Анастасии Олеговны на тему «Терапия хронических нарушений эпителизации роговицы герпесвирусной этиологии с использованием аутологичной богатой тромбоцитами плазмы» является самостоятельной, завершенной научно-квалификационной работой, содержащей качественно новое решение актуальной задачи офтальмологии.

По актуальности темы, научной новизне, объему проведенных исследований и значимости полученных результатов диссертационная работа Лошкаревой Анастасии Олеговны полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013, предъявляемым ВАК РФ к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.07 – глазные болезни, а ее автор заслуживает присвоения искомой степени.

Доктор медицинских наук, профессор

ООО «Московская глазная клиника»

4 декабря 2018г.

Подпись доктора медицинских наук А.Ю. Слонимского «заверяю»



Слонимский А.Ю.

Начальник отдела кадров ООО «Московская глазная клиника»

*Войткевич
(Войткевич Е.А.)*

Юридический и почтовый адрес: ООО «Московская глазная клиника»,
107023, г. Москва, Семеновский переулок, д.11, тел: +7 (495) 322-36-36.

Сайт в интернете: <http://mgkl.ru>. E-mail: mgkl@mgkl.ru