

ОТЗЫВ

официального оппонента Калинникова Юрия Юрьевича, доктора медицинских наук, профессора на диссертационную работу Усубова Эмина Логман оглы на тему: «Системный подход к применению ультрафиолетового кросслинкинга в лечении кератоконуса», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.5 – Офтальмология в диссертационный совет ПДС 0300.030 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Актуальность темы

Кератоконус является одной из самых распространенных форм эктатических поражений роговицы, имеющих прогрессивное течение и приводящих к значительному снижению зрения у лиц трудоспособного возраста. В настоящее время отмечается значительный рост заболеваемости кератоконусом во многих странах мира, особенно у жителей в местностях с преобладанием горных ландшафтов и Ближнего Востока. Изучив этническую составляющую о заболеваемости КК в Великобритании, сообщил о распространенности патологии среди азиатов в пропорции 1:4000, а среди европейцев 1:30000 в год. Данные исследования 30-тилетней давности (1989-1996) в Уральском регионе показал, что кератоконус выявлен у 1 больного на 100000 человек. По данным различных авторов (Горскова Е.Н. (1998), Lass J. H. (1990), Owens H. и Gamble G. (2003)) кератоконус возникает у мужчин в более молодом возрасте – 26 лет, чем у женщин 30 лет. В то же время, в последние годы сообщается о расширении возрастного диапазона диагностирования данной патологии глаз, а средний возраст начала КК значительно сместился к молодому возрасту. Совершенствование технологии лечения кератоконуса остается актуальной проблемой в связи с билатеральным поражением органа зрения и прогрессивным течением болезни. Монолатеральное поражение отмечается в 4,3 - 15% случаев.

В начале XXI века была разработана технология лечения кератоконуса методом ультрафиолетового кросслинкинга. В настоящее время это является методом первого выбора для лечения больных с прогрессирующим течением эктазии роговицы. Процедура кросслинкинга позволяет не только повысить остроту зрения с коррекцией и повышение толерантности к контактной коррекции, но и стабилизировать течение процесса.

В настоящее время имеются немногочисленные исследования относительно характера патологических процессов и морфологических изменений в роговице на фоне применения ультрафиолетового кросслинкинга роговицы. Тем не менее, кросслинкинг остается единственным патогенетически ориентированным методом лечения прогрессирующего заболевания, отсутствие которого может привести к необходимости радикальных вмешательств - пересадки роговицы. Это, в свою очередь, сопряжено с высокими финансовыми затратами и рисками развития осложнений. Участие оксидативного стресса играет ключевую роль в развитии болезни, так как у пациентов с кератоконусом наблюдается исходное ослабление системы локальной антиоксидантной защиты.

В свою очередь ультрафиолетовое облучение способствует усилению оксидативного стресса, и при отсутствии должного контроля, может привести к необратимым патологическим изменениям. Это обуславливает необходимость изучения особенностей патоморфологических изменений на фоне кросслинкинга и поиск оптимальных решений в применении данной процедуры.

С внедрением в широкую клиническую практику применение кросслинкинга роговицы требует доступности методики, основанной на разработке отечественной технологии. Кроме того, в настоящее время выполнение процедуры кросслинкинга приобрело стихийный характер и не предусматривает особенности течения болезни в каждом конкретном случае.

Вышеизложенное обуславливает актуальность изучаемой проблемы.

Ценность для науки и практики результатов работы

Научно-практическая ценность работы основана на изучении различных аспектов заболевания, включающую исследование эпидемиологических показателей заболевания в Республике Башкортостан, экспериментальные исследования для изучения патогенетических механизмов развития окислительных процессов, лежащих в основе процедуры кросслинкинга, клинический раздел с разработкой и внедрением изделий медицинского назначения и протоколов УФ кросслинкинга.

На основе эпидемиологических исследований выявлен спорадический характер заболевания с увеличением встречаемости по данным обращаемости с 5,9 до 9,0, и заболеваемости – с 1,9 до 2,3 на 100000 населения, где кератоконус среди мужского населения наблюдается в 2 раза чаще. Также по данным эпидемиологических исследований впервые изучена частота встречаемости пограничных состояний и кератоконуса в общей популяции.

Экспериментальные исследования, основанные на изучении характера процессов апоптоза кератоцитов и окислительно-восстановительных процессов, показали отсутствие некроза клеток при соблюдении протокола процедуры, что легло в основу безопасности процедуры. Было выявлено снижение активности локальной антиоксидантной системы в слезной жидкости у пациентов с кератоконусом, при отсутствии системных нарушений. Исследованное влияние УФ кросслинкинга на окислительные процессы свидетельствовали о провокации характерных изменений за счет снижения уровня супероксиддисмутазы (СОД) и общего антиоксидантного статуса (ОАС) слезы в ранние сроки до 2 недель. Была доказана реверсивность этих изменений в сроки от 2 до 4 недель, а индуцированные патоморфологические изменения в роговице, вызванные процедурой имеют транзиторный характер.

Показано, что возникновение демаркационной линии и ее верификация наблюдается в сроки от 2 недель 4 до месяцев, а частота коррелирует с

выбором протокола. Было доказано отсутствие патологического влияния УФ кросслинкинга на глубжележащие структуры глаза, в частности сетчатку, что доказывает ее безопасность.

В ходе выполнения работы автором были предложены и разработаны отечественные изделия медицинского значения для выполнения различных протоколов УФ, усовершенствованы клинические протоколы, расширены показания к его применению при тонких роговицах, изучена эффективность повторного выполнения процедуры.

Были установлены наиболее значимые кератометрические показатели по данным ORB-scan, применяемые для диагностики кератоконуса и предложена автоматизированная программа для верификации стадийности болезни и оптимизации тактики лечения.

Клинический раздел показал эффективность различных протоколов кросслинкинга в долгосрочной перспективе, на основании которых, разработан алгоритм выбора протокола и определены критерии оптимального клинического подхода.

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

Представленная диссертационная работа Усубова Э.Л. основана на значительном экспериментальном, клиническом материале, в том числе популяционных исследований в различных возрастных группах (более 10000 респондентов), анализе 592 пациентов (1184 глаза) для оценки эпидемиологических показателей, большом количестве пролеченных пациентов (376 пациента, 532 глаза) с использованием различных протоколов кросслинкинга и применением предложенных медицинских изделий. Материал диссертации соответствует поставленной цели и задачам работы.

Представленные научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации, свидетельствует об адекватном анализе научного материала, которые представлены в результатах и обсуждении.

Практическая значимость полученных результатов основывается на создании системы лечения кератоконуса с применением УФ кросслинкинга, разработке медицинских изделий, усовершенствовании протоколов УФ кросслинкинга роговицы, оптимизации в выборе безопасного и эффективного.

Выводы диссертации соответствуют представленным положениям, защищаемым автором, соответствуют поставленной цели и задачам, следовательно имеют научно-практическое значение.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертация представлена на 295 страницах машинописного текста, включает 33 таблицы и 83 рисунка. Диссертация включает введение, 8 глав с заключением, выводы, практические рекомендации и список использованной литературы. Список литературы представлен 344 источниками литературы.

Введение включает актуальность проблемы, цель и задачи исследования, научную новизну и практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту, а также данные об апробации работы.

Целью работы явилось создание системы терапии кератоконуса с применением ультрафиолетового кросслинкинга роговицы для стабилизации и профилактики прогрессирования на основании оценки результатов эпидемиологических и клинико-иммунологических исследований, а также предложить дифференцированный подход к выбору того или иного протокола процедуры, разработка хирургической технологии и медицинских изделий, что определила поставленные задачи. Обзор литературы включает разделы с эпидемиологией кератоконуса, известные классификации,

современные данные о применении различных протоколов ультрафиолетового кросслинкинга роговицы.

Вторая глава - «Материал и методы исследования» - представлена характеристикой эпидемиологического, экспериментального и клинического материала, описаниями применяемых методов исследований.

В третьей главе отражены результаты эпидемиологических и клинικο-популяционных исследований, где показано, что частота встречаемости кератоконуса по обращаемости на основании ретроспективного анализа и данные эпидемиологического исследования по распространенности кератоконуса и пограничных состояний в общей популяции.

В четвертой главе на основании экспериментальных исследований методом люминолзависимой хемилюминесценции изучен характер окислительных процессов во влаге передней камеры, где выявлен значимый рост оксидативного стресса при любом вмешательстве, в том числе при УФ кросслинкинге. Доказано, что наличие рибофлавина значительно нивелирует излишний оксидативный стресс в роговице после применения УФ-кросслинкинга, обосновывает его безопасность. Исследованы особенности процессов апоптоза на основании экспрессии TGF- β 1 и FGF-1, которые призваны компенсировать последствия травмирующего действия процедуры и индукции клеточной гибели. Автором установлено, что гибель кератоцитов при УФ кросслинкинге не связана с развитием p-53-опосредованного апоптоза и происходит усилением выработки инициаторной каспазы-8 и эффекторной каспазы-3. Полученные данные вносят дополнение в патогенез процесса кросслинкинга, опосредованно доказывая ее безопасность.

В пятой главе на основании клинических исследований показано, что у пациентов с КК наблюдается исходное снижение баланса окислительно-восстановительных процессов в виде снижения локального антиоксидантного статуса почти в 2 раза и уровня супероксиддисмутазы на 25,8% в слезной жидкости. Установлено, что у пациентов с кератоконусом

процедура УФ кросслинкинга провоцирует значимое снижение исходного уровня ОАС и СОД в среднем на 49% и 61,6%, соответственно, с восстановлением этих показателей начиная с конца первой недели и до 1 месяца. Таким образом, доказана обратимость индуцированных патологических процессов, что позволяет широко применять этот метод в офтальмологической практике с соблюдением основных принципов клинических протоколов.

В шестой главе представлены результаты применения различных протоколов УФ кросслинкинга у пациентов с различными манифестными формами кератоконуса, сравнительная оценка эффективности. Показана различная эффективность протоколов на основании эффекта стабилизации: при стандартном (94,7%), ускоренном (83,6%) и трансэпителиальном (50,6%) режиме облучения. Представлены результаты УФ кросслинкинга при развитой стадии кератоконуса и наличии тонкой роговицы с применением предложенных автором протоколов, где удалось добиться стабилизации и улучшения зрительных функций у 80% в раннем послеоперационном периоде. Изучена возможность применения повторного кросслинкинга, отмечено повышение частоты развития нежелательных явлений до 21% случаев в виде хейза роговицы.

В седьмой главе представлены особенности морфологических изменений в роговице по данным инструментальных методов исследования (ОСТ и конфокальная микроскопия), изучены топографические особенности развития демаркационной линии и плотности структуры роговицы. Доказано, что демаркационная линия не всегда верифицируется и является условным критерием эффективности процедуры, но чаще наблюдается при более длительном облучении и выполнении деэпителизации, а оптимальными сроками ее выявления является срок не ранее 2 недель и до 4 месяцев.

В восьмой главе проведен анализ значимости диагностических параметров по данным ORB-scan для постановки диагноза и разработана

автоматизированная диагностическая программа. Путем регрессионного анализа выявлены наиболее значимые факторы в прогрессировании КК и предложен алгоритм выбора оптимального безопасного и эффективного протокола кросслинкинга в зависимости от отдельных клинических факторов.

Раздел «Заключение» включает суммирование полученных результатов с обсуждением.

Выводы подробно отражают полученные в ходе выполнения работы результаты.

Суммируя, можно считать выдвинутые научные положения диссертационной работы Усубова Эмина Логман оглы обоснованными, а сама работа имеет научно-практическую ценность.

Оценивая диссертационную работу Усубова Э.Л., считаю, что она заслуживает положительной оценки, написана на современном научно-методологическом уровне, доступным литературным языком и хорошо иллюстрирована.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

Результаты научной работы Э.Л. Усубова отражены в 33 работах, в том числе 26 – в журналах, входящих в перечень, утверждённый ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ; получено 14 патентов РФ на изобретения и полезные модели, в соавторстве издана 1 монография. Результаты работ представлены на 24 конгрессах и конференциях Всероссийского и международного уровня.

Оценивая работу можно отметить, что она обладает научной новизной, теоретической и практической значимостью.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

В автореферате традиционно изложены цель, задачи, методология и результаты исследования, что подчеркивает целостность выполненной работы и ее соответствие требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Замечания по работе

В ходе рецензирования возникли некоторые вопросы:

1. При проведении кросслинкинга демаркационная линия является одним из критериев её эффективности. В вашем исследовании вы верифицировали наличие демаркационной линии не во всех случаях. Чем это связано? И можно ли считать отсутствие демаркационной линии неэффективностью кросслинкинга?
2. Учитывая нарушения локального оксидативного статуса, стоит ли дополнять лечение антиоксидантными средствами пост операционный период при выполнении кросслинкинга?

Заключение

Диссертационная работа Усубова Эмина Логман оглы на тему: «Системный подход к применению ультрафиолетового кросслинкинга роговицы в лечении кератоконуса», является законченной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком методическом уровне. По своей актуальности, научной новизне, научно-практической значимости, степени обоснованности основных положений и выводов, уровню публикаций основных результатов работы, данное диссертационное исследование полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, согласно П. 2.1 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении

высшего образования «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», утвержденного ученым советом РУДН протокол № УС 1 от 22.01.2022 г., а ее автор, Усубов Эмин Логман оглы заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.5 – офтальмология (медицинские науки).

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры офтальмологии ФГБОУ
ВО «Российский университет медицины»

Минздрава России, г. Москва
(14.00.08 – глазные болезни)



Ю.Ю. Калинин

Подпись д.м.н., профессора, Ю.Ю. Калиникова заверяю:

Ученый секретарь:

ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»

Минздрава России, г. Москва

доктор медицинских наук, профессор,



Ю.А. Васюк

«04» июня 2025 г.