

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента Корниловского Игоря Михайловича, 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 (медицинские науки) 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**

До настоящего времени актуальность лечения пациентов с кератоконусом остается острой проблемой офтальмологии. Согласно современным данным кератоконус представляет прогрессирующую не воспалительную, двухстороннюю, чаще асимметричную центральную, дегенерацию роговицы, характеризующуюся конусовидной деформацией её поверхности с истончением стромы и сопровождающуюся значительным снижением остроты зрения. По данным литературы частота встречаемости кератоконуса варьирует в широком диапазоне от 0,01% до 0,6% и составляет приблизительно 1 случай на 2000 человек. Медико-социальная значимость ранней диагностики и лечения кератоконуса обусловлены развитием заболевания в молодом возрасте и высоким риском инвалидизации при прогрессирующем течении заболевания, особенно в период до 30 лет. В подавляющем большинстве случаев в патологический процесс вовлекаются два глаза.

Новый этап в лечении и профилактике прогрессирования кератоконуса связан с началом применения в клинической практике методики Дрезденского протокола ультрафиолетового кросслинкинга роговицы (Wollensak G, Spoerl E и Seiler T., 2003).

В настоящее время существует целый ряд модификаций проведения УФ кросслинкинга, в том числе, и с использованием излучения эксимерного и фемтосекундного лазеров. Во всех случаях в основе лечебного эффекта

кросслинкинга лежит формирование дополнительных сшивок в коллагеновых, протеогликановых и гликопротеиновых структурах стромы роговицы, насыщенной рибофлавином. Основу эффекта кросслинкинга составляет активация рибофлавина УФ излучением с формированием пула свободных радикалов, формирующих дополнительные ковалентные связи между макромолекулами в строме роговицы, и в первую очередь коллагене. Последнее повышает прочностные свойства истончённой роговицы и останавливает прогрессирование кератоконуса. При этом в ряде случаев отмечается различной степени выраженности эффект рефракционного ремоделирования роговицы с повышением некорригированной и корригированной остроты зрения.

Необходимо отметить, что сама процедура УФ облучения может оказывать негативное влияние на структуру роговицы, особенно при излишней суммарной дозе облучения. В то же время, при недостатке фотосенсибилизатора в строме роговицы кросслинкинг может оказаться неэффективным. Остаются открытыми вопросы исследования особенностей патоморфологических процессов, вызванных ультрафиолетовым облучением и выраженности этих процессов в зависимости от используемой методики кросслинкинга. В ряде случаев при рассмотрении патогенетических механизмов развития кератоконуса не учитывается этиология заболевания. Достаточно отметить принципиальную разницу в состоянии роговицы при первичном кератоконусе и индуцированной кератоконусе после хирургических оптико-реконструктивных и лазерных рефракционных операций. Кроме того, надо помнить о том, что процесс обновления коллагеновых структур стромы роговицы не прекращается, поэтому возможно ослабление эффекта кросслинкинга. Вот почему актуальным представляется оптимизация протоколов кросслинкинга роговицы с учетом клинической стадии кератоконуса и ряда индивидуальных особенностей пациентов. Требуются объективные исследования в различные сроки после проведения кросслинкинга для накопления достаточных данных о

клинической эффективности и безопасности применения роговичного кросслинкинга при кератоконусе. Это позволило бы систематизировать и оптимизировать применение той или иной методики кросслинкинга в офтальмологической практике, что и предопределило необходимость выполнения разноплановых экспериментальных и клинических исследований.

### **Ценность для науки и практики результатов работы**

В диссертационной работе Усубовым Э.Л. были изучены эпидемиологические показатели кератоконуса по обращаемости в отдельном регионе Российской Федерации, в частности, в Республике Башкортостан за 6-ти летний период, и в дополнение проведены популяционные исследования среди различных возрастных групп для выявления истинной заболеваемости и определения частоты пограничных форм, в особенности в педиатрической группе Ural Children Eye Study (UCES), что очень важно для ранней диагностики и предупреждения прогрессирования кератоконуса. Определено, что в данном регионе заболевание носит спорадический характер, а в общей популяции мужчины болеют в 2 раза чаще.

Экспериментальные исследования позволили внести ряд дополнений в патогенез заболевания. Это касается особенностей апоптоза кератоцитов в виде митохондриального пути гибели клеток в раннем послеоперационном периоде установлена обратимость этих процессов и отсутствие некроза при соблюдении протокола. Показано, что выявленные нарушения баланса антиоксидантной системы в слезной жидкости при кератоконусе имеют только локальный характер. Процедура УФ кросслинкинга сопровождается усилением местного оксидативного стресса, что изменяет уровень супероксиддисмутазы (СОД) и общий антиоксидантный статус (ОАС) слезы в течение первых 2-х недель после УФ кросслинкинга с последующим постепенным восстановлением этих показателей к концу первого месяца наблюдений. В ходе проведенных исследований было показано, что

патоморфологические изменения в роговице, вызванные кросслинкингом имеют транзиторный характер. Так, демаркационная линия, считающаяся критерием оценки эффективности кросслинкинга, определяются в сроки от 2 недель 4 до месяцев. При этом частота выявляемости этих изменений коррелирует с выбором протокола, когда при более длительном облучении отмечаются и более выраженные изменения. Проведение УФ кросслинкинга роговицы не оказывало негативного влияния на макулярную зону сетчатой оболочки глаза. Все протоколы УФ кросслинкинга сопровождались локальным оксидативным стрессом и ослаблением системы антиоксидантной защиты.

Необходимо отметить участие Усубова Э.Л. в разработке отечественных аппаратов для кросслинкинга роговицы. Не менее важное значение имело личное участие диссертанта в разработке и клинической апробации различных фармакологических форм рибофлавина и изучение его фотопротекторных свойств при выполнении кросслинкинга роговицы.

В ходе решения поставленных задач, Эмином Логман оглы были усовершенствованы протоколы ультрафиолетового кросслинкинга, расширены показания к его применению при тонких роговицах, а также проведена оценка эффективности повторного кросслинкинга при неэффективности первичной процедуры.

С практической точки зрения заслуживает внимания разработанная, автоматизированная программа диагностики кератоконуса, предусматривающая верификацию стадийности заболевания и оптимизацию тактики лечения.

В клинических исследованиях были изучены ближайшие и отдалённые результаты эффективности УФ кросслинкинга роговицы с использованием различных протоколов, определены клинические подходы и разработан алгоритм выбора оптимального протокола. Предложенные автором рекомендации позволяют оптимизировать клинический подход, как для стабилизации, так и профилактики прогрессирования, повысить

эффективность лечения и снизить частоту нежелательных явлений кросслинкинга роговицы.

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

Диссертационная работа Усубова Э.Л. базируется на большом материале популяционных исследований в различных возрастных группах (более 10000 респондентов), ретроспективном анализа 592 пациентов (1184 глаза) при оценке эпидемиологических показателей, данных экспериментальных исследований на 24 животных (48 глаз) и большом объёме собственных клинических исследований 376 пациента (532 глаза) с применением комплекса современных диагностических методик и приборов при проведении комплексных разноплановых исследований. Весь экспериментальный и клинический материал в диссертационной работе был тщательно проанализирован с применением современных методик статистической обработки. Следует особо подчеркнуть научную зрелость диссертанта во владении современными методами анализа результатов проведенных исследований и их хорошей аргументацией.

Всё вышеизложенное указывает на обоснованность и достоверность всех сформулированных в диссертационной работе научных положений, выводов и практических рекомендаций.

**Оценка структуры и содержания диссертации**

Диссертация построена по классическому типу, представлена на 295 страницах машинописного текста, включающая 33 таблицы и 83 рисунка, все разделы: введение, обзор литературы, главу с описанием материала и методов исследования, 6 глав с результатами собственных исследований и их обсуждением, выводы, практические рекомендации и список литературы. Список литературы представлен 344 источниками отечественной (169) и зарубежной (175) литературы.

Во введении автором определяется актуальность проблемы, четко сформулированы цель и задачи исследования, представлены научная новизна и практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту, а также данные об апробации работы.

Поставленная автором цель по разработке системного подхода к применению ультрафиолетового кросслинкинга в лечении кератоконуса определила основные задачи её решения, основу которых составили эпидемиологические, экспериментальные и клинико-иммунологические исследования, дифференцированный подход к выбору того или иного протокола кросслинкинга, разработке хирургических технологий их проведения и медицинских изделий.

Обзор литературы включает данные распространенности кератоконуса, различных классификаций, отражает современные представления об ультрафиолетовом кросслинкинге роговицы с применением различных известных протоколов.

Вторая глава - «Материал и методы исследования» - отражает характеристику аспектов эпидемиологического, экспериментального раздела, и клинического материала, описаны методы проведенного клинико-инструментального и лабораторного обследования, методы статистической обработки.

В третьей главе диссертации представлены результаты собственных эпидемиологических и клинико-популяционных исследований, проведенных на базе Уфимского НИИ глазных болезней. В результате выполненной работы доказано, что частота встречаемости кератоконуса у мужчин превосходит такое, чем у женского населения, причем манифестная форма наблюдается чаще. Отдельно следует указать на изучение частоты встречаемости с учетом возрастных, гендерных и этнических особенностей в отдельно взятом регионе в Республике Башкортостан. В работе представлены результаты крупных популяционных исследований и отмечен спорадический характер болезни, что объясняется гетерогенностью этнических групп в общей популяции.

Важным является изучение распространенности пограничных состояний в различных возрастных групп, где выявлен рост с 0,02% до 0,07% в педиатрической старшей возрастной группе в общей популяции, а среди пожилых респондентов – составляет - 0,06%.

Четвертая глава посвящена экспериментальным исследованиям, где показаны особенности патоморфологических изменений в роговице после применения УФ-кросслинкинга, особенности процессов апоптоза в экспериментальных условиях, вносящих дополнение в патогенез процесса кросслинкинга. Отмечено усиление образования активных форм кислорода в тканях глаза при УФ облучении роговицы, способствующее патогенетически ориентированным процессам с формированием новых ковалентных связей в строме роговицы. Это подтверждается ростом значений светосуммы люминолзависимой хемилюминесценции в 2,6 раза.

В пятой главе на основании клинических исследований показано, что у пациентов с КК отмечается исходное нарушения окислительно-восстановительных процессов в виде снижения локального антиоксидантного статуса почти в 2 раза и уровня супероксиддисмутазы на 25,8% в слезной жидкости. После УФ кросслинкинга наблюдается резкое статистически значимое снижение уровня ОАС и СОД в среднем на 49% и 61,6%, соответственно и последующим их восстановлением, начиная с 7-х суток. Обратимость этих процессов позволяет широко использовать данный метод в клинической практике с соблюдением условий и принципов рекомендованных протоколов.

В шестой главе представлены результаты клинических исследований с представленными протоколами кросслинкинга. Проведена сравнительная оценка протоколов в различные сроки (до 10 лет), доказано, что эффективность отдельных протоколов характеризуется стабилизацией течения болезни в 94,7% при стандартном, в 83,6% при ускоренном и 50,6% при трансэпителиальном облучении.

Кроме того, автором были предложены протоколы УФ кросслинкинга

для пациентов с развитой стадией кератоконуса при толщине роговицы менее 400 мкм и изучена их эффективность. Согласно данным протоколам удалось добиться стабилизации и улучшения зрительных функций у 80% пациентов в раннем послеоперационном периоде. Выполнение повторного кросслинкинга показало относительную его безопасность и эффективность. Частота развития нежелательных явлений в виде хейза роговицы отмечена в 21% случаев.

В седьмой главе описаны особенности морфологических изменений в роговице по данным оптической когерентной томографии и конфокальной микроскопии, внесены уточнения в топографические особенности формирования демаркационной линии и характере изменений в клеточной структуре роговицы. Доказано, что демаркационная линия является условным критерием эффективности данной процедуры, но чаще наблюдается при более длительном облучении и выполнении дезэпителизации, а оптимальными сроками ее верификации является диапазон от 2 недель до 4 месяцев.

В восьмой главе приведен анализ значимости отдельных диагностических параметров для постановки диагноза и на основании этого разработана автоматизированная диагностическая программа. При регрессионном анализе были выявлены наиболее значимые факторы прогрессирования кератоконуса и предложен алгоритм выбора оптимального протокола кросслинкинга в практической офтальмологии.

Заключение написано традиционно и включает в себя суммирование полученных данных с хорошо аргументированным кратким изложением и обсуждением диссертационной работы.

Выводы чётко сформулированы, отражают поставленные задачи и базируются на тщательном анализе проведенных исследований.

## **Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати**

Результаты научных исследований 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.

## **Соответствие автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат в полной мере отражает содержание диссертационной работы на соискание ученой степени доктора медицинских наук. В нём отражены все необходимые разделы с акцентом на актуальность, цель, задачи, основные результаты исследования, научную новизну, практическую значимость, выносимые на защиту положения и выводы.

## **Личный вклад автора в получении научных результатов**

Приведенные в диссертационной работе и автореферате сведения указывают на большой личный вклад Усубова Эмина Логман оглы, в разработку и дизайн исследования, выполнение ретроспективного анализа с аргументированной формулировкой получения научных результатов, проведении экспериментальных и клинических исследований, подготовке публикаций и многократном представлении материалов диссертации на научных конференциях и форумах в России и за Рубежом.

## **Замечания по работе**

В ходе оппонирования возникли вопросы, которые носят дискуссионный характер и ни в коей мере не умоляют общей положительной оценки настоящего диссертационного исследования.

1. Прошу уточнить наблюдали ли Вы после кросслинкинга роговицы случаи несоответствия между изменениями оптико-рефракционных

- показателей роговицы, не корригированной и корригированной остротой зрения, и с чем это связано?
2. Через какой срок после отсутствия эффекта от проведенного кросслинкинга роговицы Вы принимали решение о проведении повторного кросслинкинга, насколько он безопасен, какие были осложнения и отличались ли они от осложнений при первичном кросслинкинге?
  3. Ваше отношение к сочетанию рефракционной кератэктомии с кросслинкингом роговицы и к современным подходам безабляционного рефракционного кератомоделирования при кератоконусе?

### **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. На основании проведенных автором экспериментальных и клинических исследований разработаны теоретические положения и практические рекомендации, совокупность которых позволила обосновать системный подход к применению ультрафиолетового кросслинкинга в лечении кератоконуса, что имеет важное практическое значение в медико-социальной реабилитации пациентов с данным видом тяжелой офтальмопатологии. По своей актуальности, научной новизне, научно-практической значимости, степени обоснованности основных положений и выводов, уровню публикаций 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:**

Профессор кафедры глазных болезней  
Института усовершенствования врачей  
«Национального медико-хирургического  
центра им. Н.И. Пирогова»  
Минздрава России, Москва  
доктор медицинских наук, профессор  
(14.00.08 – глазные болезни)



Корниловский И.М.

Подпись д.м.н., профессора Корниловского И.М. заверяю:  
Ученый секретарь:  
ИУВ «Национального медико-хирургического  
центра им. Н.И. Пирогова»,  
д.м.н., профессор



Матвеев С.А.

4 июня 2025 г.