

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора **Тарутты Елены Петровны** на диссертационную работу **Бурцева Александра Александровича** «**Фоторефракционная кератоабляция с фотопротекцией и эффектом кросслинкинга**» (экспериментальное обоснование), представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности **14.01.07 – глазные болезни**.

Актуальность избранной темы

Диссертационная работа **Бурцева А.А.** посвящена важнейшим проблемам, связанным с осложнениями в фоторефракционной хирургии роговицы. По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения вероятность развития ятрогенной кератэктазии в послеоперационном периоде после таких операций как фоторефракционная кератоабляция, а также лазерный *in situ* кератомилез составляет 1 на 2500 случаев. Так, в случае операции LASIK, еще на стадии формирования роговичного лоскута возникает ослабление прочностных характеристик роговицы на 15-20%, и этот эффект только усиливается с увеличением объема абляции. В случае ФРК снижение биомеханических свойств достигает 20% и напрямую зависит лишь от объема абляции. Наиболее оптимальным способом лечения и предупреждения подобных осложнений до сих пор являлся кросслинкинг роговичного коллагена и различные методы его комбинирования с фоторефракционными операциями. Однако, различная эффективность и противопоказания для той или иной технологии проведения роговичного кросслинкинга, а также развитие возможных осложнений ограничивают его широкое клиническое применение. Кроме того, в ходе эксимерлазерной фоторефракционной абляции роговицы до 50% от общей интенсивности излучения трансформируется во вторичное излучение с длинами волн от 200 до 400нм, которое проникает гораздо глубже, чем аблируемый слой ткани. Данное излучение оказывает негативное влияние на кератоциты и слои

стромы, прилежащие к зоне абляции. При этом повреждающий эффект вторичного излучения усиливается с увеличением объема абляции.

Таким образом, сам процесс фоторефракционной абляции сопровождается не только снижением биомеханических и упруго-прочностных свойств (с вытекающими отсюда рисками развития такого осложнения, как ятрогенная кератэктазия), но и различной степенью оксидативного стресса в строме роговицы. В этих условиях применение процедуры кросслинкинга роговичного коллагена значительно повышает риск развития субэпителиальной или интрастромальной фиброплазии, не говоря уже об асептических стерильных инфильтратах и других осложнениях кросслинкинга.

Именно этим актуальным в фоторефракционной хирургии вопросам и посвящена работа Бурцева А.А., целью которой стала разработка и экспериментальное обоснование щадящей технологии фоторефракционной кератоабляции с фотопротекцией и эффектом кросслинкинга.

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

Работа изложена последовательно и емко. Правильно и четко поставлена цель, сформулированы задачи исследования. Достоверность результатов исследования определяется большим количеством экспериментального материала (90 глаз 85 кроликов породы Шиншилла), применением современных клиничко-диагностических методов обследования, приемлемыми сроками наблюдения и глубоким анализом полученных данных с использованием методов математической статистики. Основное положение диссертационной работы базируется на анализе результатов собственных экспериментальных исследований.

Автореферат, опубликованные 12 работ, из них 2 в журналах зарубежной печати, 6 – в журналах, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации, 3 - с международной индексацией в системе Pubmed, а также 1 патент РФ на изобретение, полностью отражают выводы и положение диссертационной работы.

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

Научная новизна исследования не вызывает сомнений.

Впервые разработана технология проведения фоторефракционной кератоабляции с фотопротекцией и эффектом кросслинкинга, предусматривающая предварительное насыщение стромы 0,25% изотоническим раствором рибофлавина. Эффекты фотопротекции и кросслинкинга обусловлены использованием вторичного ультрафиолетового излучения, возникающего в результате рассеивания монохроматического 193нм лазерного излучения в глубжележащих слоях стромы в процессе фоторефракционной абляции.

Впервые автором в экспериментах *ex vivo* и *in vivo* посредством клинического и комплексного морфофункционального исследования выявлен фотопротекторный эффект насыщения рибофлавином слоев стромы роговицы, основанный на блокировании индуцированного абляцией вторичного УФ-излучения, с последующей защитой кератоцитов и глубжележащих структур стромы, прилежащих к зоне абляции.

На основании данных комплексных тензиометрических и морфофункциональных исследований впервые доказано наличие эффекта кросслинкинга индуцированного вторичным абляционным излучением.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Диссертационная работа Бурцева А.А. имеет практическое значение. Предложена возможность применения вторичного эксимерлазерного излучения для щадящего варианта лазериндуцированного кросслинкинга в ходе абляции стромы роговицы, насыщенной 0,25% изотоническим раствором рибофлавина. Что обеспечивает не только профилактику развития индуцированной кератэктазии, но и ослабляет оксидативный стресс роговицы после фоторефракционной абляции.

По результатам экспериментальных исследований подготовлены методические рекомендации и получено разрешение этического комитета ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России для проведения клинической оценки эффективности предложенного способа. Материалы работы по фотопротекции и кросслинкингу в лазерной рефракционной хирургии роговицы включены в лекционный материал при обучении интернов и ординаторов, а также на курсах повышения квалификации в Институте усовершенствования врачей ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Оформление диссертации и оценка её содержания

Диссертация изложена на 122 страницах машинописного текста, иллюстрирована 8 таблицами, 26 рисунками. Работа состоит из введения, 4 глав, включающих обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований, а также заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя. Список литературы включает 271 источник, из них 96 – русскоязычных и 175 – иностранных.

Во **введении** автор аргументирует актуальность темы исследования, формулирует цель, задачи, научную новизну и практическую значимость работы.

В **первой главе**, обзоре литературы, даётся определение основным понятиям упруго-прочностных характеристик, описано их влияние на

биомеханику роговицы. Далее подробно расписан процесс становления современных технологий кросслинкинга роговицы от первых экспериментов до современной клинической практики в фоторефракционной хирургии. Отдельно рассмотрено применение ультрафиолетового лазерного излучения с фотосенсибилизаторами и без них для полимеризации различных материалов. Обоснована возможность перехода от лазериндуцированного рефракционного кератомоделирования и «классического» кросслинкинга к лазериндуцированному кросслинкингу при кератоабляции с рибофлавином в фоторефракционной хирургии.

Вторая глава - материалы и методы, в которой приводится предложенная автором методика фоторефракционной кератоабляции с фотопротекцией и эффектом кросслинкинга, а также изложена общая характеристика экспериментального материала с описанием методик тензиометрических испытаний и комплексных морфофункциональных исследований, а также статистической обработки полученных результатов.

В третьей главе описана экспериментальная оценка лазериндуцированного кросслинкинга после эксимерлазерной абляции роговицы с рибофлавином, в которой изложены особенности клинического течения, а также дана оценка биомеханических свойств роговицы после лазериндуцированного кросслинкинга при эксимерлазерной абляции роговицы с предварительным насыщением стромы роговицы раствором рибофлавина и без него в экспериментах *in vivo* и *ex vivo*.

Оценка разницы клинического течения производилась в эксперименте *in vivo* на 32 глазах 32-х кроликов. Клиническая оценка офтальмологического статуса животных проводилась по балльной системе. Оценивались следующие критерии: слезотечение, светобоязнь, эпителизация, состояние эпителия и отечность стромы. На протяжении всего периода наблюдений в контрольной и экспериментальной группах автором выявлена клиническая разница в выраженности воспалительных и регенераторных процессов. Так, на глазах после абляции с рибофлавином все негативные реакции проходили

заметно менее выражено, о чем свидетельствуют среднебалльные оценки экспериментальных животных из обеих групп.

Для оценки упруго-прочностных свойств образцов роговиц кроликов при эксимерлазерной абляции с предварительным насыщением стромы раствором рибофлавина и без насыщения в экспериментах *ex vivo* и *in vivo* были исследованы образцы роговиц 42 глаз кроликов. Оценивались такие свойства, как прочность при растяжении, сила на разрыв и модуль упругости (модуль Юнга). При оценке биомеханических свойств аблированных образцов роговиц кроликов, предварительно насыщенных рибофлавином, автором были отмечены на 30-40% более высокие упруго-прочностные свойства по сравнению с аналогичными образцами, на которых абляция проводилась без насыщения рибофлавином.

В четвертой главе представлены результаты исследования образцов роговиц кроликов посредством световой и трансмиссионной электронной микроскопии, освещающие комплексную морфофункциональную оценку рефракционной кератоабляции с фотопротекцией и эффектом кросслинкинга в экспериментах *in vivo*. По результатам данных исследований автором установлено, что строма роговицы в ходе фоторефракционной кератоабляции с предварительным насыщением раствором рибофлавина подвержена изменениям, соответствующим кросслинкингу.

Заключение написано в традиционном стиле, с кратким изложением, обсуждением и сравнением проведенных экспериментальных и морфофункциональных исследований с данными литературы.

Выводы диссертации соответствуют поставленным задачам, полностью обоснованы фактическим материалом исследований и логически вытекают из содержания диссертации.

Практические рекомендации четко изложены, согласуются с выводами и материалами диссертационного исследования.

Вопросы и замечания

Принципиальных замечаний и вопросов по содержанию и изложению работы не имею. В порядке дискуссии возникли следующие вопросы:

1. Что является стратегической целью Вашего исследования: проведение ФРК при начальном кератоконусе или профилактика ятрогенных кератэктазий?

2. Возможно ли визуализировать поперечные шивки в молекулах коллагена и каким образом?

3. Чем можно объяснить отсутствие разницы в величине модуля упругости роговиц, обработанных и не обработанных рибофлавином *in vivo*, в то время как *ex vivo* эта разница была?

Заданные вопросы не имеют принципиального значения и не снижают общей положительной оценки данной работы.

Заключение

Диссертационная работа Бурцева Александра Александровича на тему «Фоторефракционная кератоабляция с фотопротекцией и эффектом кросслинкинга» (экспериментальное обоснование), представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является самостоятельной законченной научно-исследовательской работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи офтальмологии – разработку щадящей технологии фоторефракционной кератоабляции с фотопротекцией и эффектом кросслинкинга.

По актуальности темы, научной новизне, объему проведенных экспериментальных исследований и значимости полученных результатов диссертационная работа Бурцева Александра Александровича полностью соответствует требованиям п. 9 «Положение о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г., № 842 (в ред. от 28.08.2017 года №1024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Бурцев

Александр Александрович заслуживает присвоения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.07 – глазные болезни.

Начальник отдела патологии
рефракции, бинокулярного зрения
и офтальмоэргономики

ФГБУ «МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца»
Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

Е.П. Тарутта

Заверяю:

Ученый секретарь
ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца»
Минздрава России
кандидат медицинских наук



Е.Н. Орлова

29 мая 2019г.

Адрес: ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца»

Минздрава России, 105062, г. Москва ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19

Телефон: 8(495) 608 42 00; e-mail^ kanc@igb.ru,

Сайт: <http://helmholtzeyeinstitute.ru/>.