

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук Слонимского Алексея Юрьевича
на диссертационную работу Белодедовой А.В. «Диагностика и хирургическое
лечение кератоконуса на основе углубленного изучения генетических аспектов
заболевания и фемто-ассистированной кератопластики», представленную на
соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности
14.01.07 – глазные болезни и 03.02.07 – генетика

Актуальность избранной темы

Диссертационная работа Белодедовой А. В. посвящена изучению
диагностики и хирургического лечения кератоконуса на основе углубленного
исследования генетических аспектов заболевания и фемто-ассистированной
кератопластики.

Кератоконус представляет собой распространенное, как правило
двустороннее, генетически детерминированное заболевание с полигенным типом
наследования, клинически проявляющееся возникновением невоспалительной
прогрессирующей эктазии роговицы при нормальном уровне внутриглазного
давления. Изменение формы и толщины роговицы приводит к изменению ее
оптических свойств. По мере прогрессирования болезни коническая форма
роговицы становится все более выраженной, что сопровождается постепенным
ухудшением зрения.

К настоящему моменту генетическая природа кератоконуса доказана, однако
неоднородность полученных данных в различных популяциях говорит о его
выраженной гетерогенности и затрудняет внедрение в клиническую практику
молекулярной диагностики.

В Российской Федерации, как и во многих других странах, на практике
диагноз ставится, как правило, исходя из клинических данных, при этом
молекулярно-генетического подтверждения не проводится, что зачастую приводит
к ошибкам, особенно при наличии «стертых» форм заболевания. Определение

новых генетических биомаркеров кератоконуса - может стать ключевым звеном, как в диагностике кератоконуса, так и в дальнейшем – при планировании различных подходов к его лечению.

Наиболее распространенные современные методики лечения кератоконуса: кросслинкинг роговичного коллагена, межслойная кератопластика с имплантацией интрастромальных роговичных сегментов, глубокая передняя послойная кератопластика (ГППК) и сквозная кератопластика (СКП).

При далекозашедших стадиях кератоконуса наиболее эффективным считается проведение передней глубокой послойной кератопластики (ГППК). Проведение данной операции позволяет сохранить Десцеметову мембрану (ДМ) и эндотелий пациентов, что особенно важно, учитывая молодой возраст пациентов с кератоконусом. Однако несмотря на очевидные преимущества, большинство хирургов отдает предпочтение СКП. Количество интраоперационных разрывов ДМ во время проведения ГППК, потребовавшее последующей конвертации в СКП, составляет по данным некоторых публикаций до 23%-37%.

Первая передняя кератопластика при кератоконусе была проведена еще в 1965 г., однако, вследствие технической сложности, большой популярностью не пользовалась. Эта операция получила второе рождение в 2002 году, когда M.Anwar и K.Teichman предложили вводить воздух в глубокие слои стромы для последующего выделения ДМ. Данная методика получила название техники «большого пузыря» или «big-bubble».

В последующем эта техника операции неоднократно модифицировалась и пересматривалась, однако ряд исследований показал, что при помощи фемтосекундного лазера можно частично стандартизировать процедуру послойной кератопластики, повышая её безопасность и предсказуемость.

Несмотря на то, что, по мнению многих авторов, проведение ГППК с фемтосопровождением делает данную процедуру более безопасной и снижает риск послеоперационных осложнений, продолжается поиск новых методик, направленных на снижение риска перфорации ДМ.

Все вышеупомянутые проблемы обусловливают поиск путей по усовершенствованию методов диагностики и хирургического лечения кератоконуса.

Новизна результатов исследования

Автором впервые в России в результате молекулярно-генетического исследования была установлена значимая ассоциация вариантов рядом с геном COL5A1 и вблизи гена FOXO1 для пациентов с кератоконусом. Проведенный мета-анализ показал, что результаты, полученные в ходе данного исследования, сопоставимы с мировыми полученными данными, что делает локусы, в которых расположены данные маркеры, перспективными для поиска каузальных вариантов.

В ходе клинического этапа была разработана модифицированная техника проведения глубокой передней послойной фемто-ассистированной кератопластики с созданием интрастромальных тоннелей. Данная техника характеризуется небольшим процентом перфорации Десцеметовой мембранны, относительной простотой выполнения и сокращением времени проведения хирургического вмешательства.

Был проведен анализ клинико-функциональных результатов ГППК у пациентов с кератоконусом, в ходе которого было доказано, что модифицированная техника с созданием интрастромальных тоннелей позволяет получить высокие результаты.

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

Работа построена логично. Методологически верно определены цель и задачи исследования. Диссертационная работа выполнена на достаточном количестве экспериментального и клинического материала и с применением современных клинико-диагностических методов обследования. Глубокий анализ данных с использованием методов математической статистики подтверждают достоверность исследования, обоснованность и аргументированность выносимых на защиту положений, выводов и практических рекомендаций и имеют несомненное научное и практическое значение.

По теме диссертации опубликовано 3 печатных работы, из них – 2 в научных журналах, рецензируемых ВАК РФ и 1 печатная работа в издании, индексируемом в Scopus, получен 1 патент на изобретение.

Работа прошла апробацию на конференциях, конгрессах Всероссийского и международного уровней.

Общая характеристика работы

Диссертационная работа Белодедовой А. В. имеет традиционную структуру, изложена на 148 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка используемой литературы. Работа иллюстрирована 25 рисунками и 21 таблицей. Список литературы содержит 12 отечественных и 208 иностранных источников.

Во введении автор четко формулирует актуальность, цель исследования, основные задачи в логической последовательности для достижения поставленной цели.

Обзор литературы написан в аналитическом стиле. Автор подробно останавливается на основных этапах развития кератопластики, делая акцент на преимуществах и недостатках различных хирургических техник. Подробно описана эволюция различных методов передней послойной кератопластики от первых операций до настоящего времени, а также внедрение и распространение фемтосекундных лазерных технологий, в частности развитие технологии фемтолазерной передней глубокой послойной кератопластики. Автор подробно останавливается на эволюционном развитии данной техники, делая акцент на том, что представленные в литературных источниках данные по результатам фемто-ассистированной ГППК не дают однозначного ответа о безопасности технологии, а процент разрыва ДМ и последующей конвертации операции в СКП остается высоким.

Литературный обзор отличается полнотой изложения и критическим анализом представленного материала, он написан хорошим языком и читается с интересом.

Глава материалы и методы содержит детальную информацию о критериях включения и исключения, а также проведенных современных методах исследования и статистической обработки данных.

Третья глава включает в себя результаты молекулярного-генетического исследования пациентов с кератоконусом и достоверным его отсутствием, а также мета-анализа полученных результатов по сравнению с другими популяциями европейского происхождения.

Четвертая глава посвящена разработке модифицированной техники ГППК с фемtosопровождением и созданием интрастромальных тоннелей, анализу интраоперационных осложнений, а также клинико-функциональным результатам ГППК с фемtosопровождением по различным методикам. Автор подчеркивает, что в основе как стандартной техники ГППК с фемtosопровождением, так и модифицированной техники с формированием интрастромальных тоннелей лежит успешное создание «большого пузыря» («БП») - расслоение резидуальной стромы и ДМ. Разработанная модифицированная техника с созданием интрастромальных тоннелей (рассмотренная в группе II.А), не только снижает количество интраоперационных осложнений, но также существенно сокращает время проведения хирургического вмешательства и, как следствие, время пребывания пациента в наркозе. Успешное формирование «БП» было статистически значимо выше в группе II.А, где ГППК выполнялась с созданием интрастромальных тоннелей, что позволило сократить количество переходов на мануальную диссекцию резидуальной стромы. Частота перехода на СКП в группе с проведением ГППК по модифицированной технике (II.А) составила 7,1%, в отличие от группы II.Б, где выполнение фемто-ассистированной ГППК происходило по стандартной технике и процент конвертации составил 15,1%. Все вышеперечисленное позволяет судить о разработанной технике ГППК с созданием интрастромальных тоннелей как о безопасной технике с меньшим риском интраоперационных осложнений. Низкоэнергетический фемтосекундный лазер, позволяющий создавать ОКТ-контролируемые тоннели для более

гарантированного создания воздушного пузыря во время проведения ГППК позволяет не только повысить безопасность операции, но и уменьшить ее трудоемкость и сложность, с получением в итоге более высоких функциональных результатов.

Автор отмечает, что проведение ГППК с фемтосопровождением является эффективным методом лечения у пациентов с кератоконусом, позволяющим получить высокие биологические результаты: в 98,1% случаев было зафиксировано прозрачное приживление трансплантата с минимальным количеством осложнений в сроки до 18 месяцев. Значения НКОЗ, КОЗ а также центральной толщины трансплантата значимо увеличились в обеих группах по сравнению с дооперационными значениями ($p_n < 0,05$), однако достоверной разницы между подгруппами зафиксировано не было ($p > 0,05$). Результаты сравнительного анализа индексов асимметрии поверхности (SAI) и индекса регулярности поверхности (SRI) показали динамическое уменьшение данных показателей в обеих группах в сроки до 18 месяцев ($p_n < 0,05$). Результаты динамического наблюдения потери плотности эндотелиальных клеток на сроке 18 месяцев показали снижение ПЭК на 10,7% во II.А группе ($p_n > 0,05$) и 16,5% в II.Б группе ($p_n < 0,05$) по сравнению с дооперационными значениями. Все вышеперечисленные данные позволяют говорить о том, что разработанная модифицированная техника с созданием интрастромальных тоннелей позволяет получить высокие биологические результаты и сопоставимые клинико-функциональные результаты в послеоперационном периоде.

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 подчеркивают значение данной работы для науки и практики.

Вопросы и замечания по работе

Принципиальных замечаний по диссертационному исследованию Белодедовой А. В. нет. Все замечания были учтены диссертантом в процессе исследования.

Вопрос: с чем вы связываете потерю эндотелиальных клеток в послеоперационном периоде?

Заключение по работе

Диссертация Белодедовой Александры Владимировны «Диагностика и хирургическое лечение кератоконуса на основе углубленного изучения генетических аспектов заболевания и фемто-ассистированной кератопластики» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком научно-методологическом уровне.

По актуальности темы, научной новизне, объему проведенных исследований и значимости полученных результатов диссертационная работа Белодедовой Александры Владимировны 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 и 03.02.07 – генетика, а ее автор заслуживает присвоения искомой степени.

Профессор, доктор медицинских наук

«03 марта 2020 г.

Подпись д.м.н., профессора Слонимского А.Ю. заверяю.

Начальник отдела кадров ООО «Московская глазная клиника»

Юридический и почтовый адрес: ООО «Московская глазная клиника»
107023, Москва, Семёновский переулок, дом 11,

Телефон: 8(499)322-36-36; E-mail: mgkl@mgkl.ru

Сайт в интернете: www.mgkl.ru



Слонимский А.Ю.