



# Офтальмологический центр Коновалова

125047, Москва, 3 Тверская-Ямская ул., дом 56/6

Телефон/Факс: (499) 490-52-08 E-Mail: reception@konovalov-eye-center.ru

<http://www.konovalov-eye-center.ru>

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Коновалова Михаила Егоровича  
на диссертационную работу Писаревской Олеси Валерьевны  
«Система хирургической коррекции миопии на основе технологии  
микроинвазивной фемтолазер-ассистированной экстракции роговичной  
лентикулы», представленную на соискание ученой степени доктора  
медицинских наук по специальности 3.1.5. – Офтальмология

### Актуальность выбранной темы исследования

Наиболее распространенной аномалией рефракции в настоящий момент в мире является миопия. Учитывая ритм жизни и желания многих пациентов избавиться от очков и контактных линз все большую популярность приобретают кераторефракционные операции, таким образом лазерная коррекция миопии является важной проблемой современной офтальмологии, фемтолазер-ассистированная экстракция роговичной лентикулы через малый операционный доступ (ФЭРЛ) представляется наиболее перспективной в решении ряда рефракционных задач.

За прошедший период времени представлены отдельные исследования, посвященные анализу функциональных результатов, оценке эффективности и безопасности выполнения данного вида операции для коррекции миопии средней и высокой степеней. Вместе с тем, на начало данного диссертационного исследования недостаточно были изучены закономерности репаративного процесса роговицы при удалении роговичной лентикулы через малый доступ с использованием фемтосекундного лазера, отсутствовал системный взгляд на патофизиологические механизмы постхирургического

ремоделирования роговицы. Также оставались нерешенными проблемы неполноценной коррекции близорукости высокой степени, несовершенство расчета, трудности выполнения операции при миопии слабой степени, коррекции остаточной миопии.

В диссертации Писаревской О.В. решаются важные задачи по разработке клинически верифицированной и патогенетически обоснованной коррекции миопии на основе технологии фемтолазер-ассистированной экстракции роговичной линтикулы через малый роговичный доступ. Именно поэтому представленная диссертационная работа имеет важное медицинское и социальное значение.

### **Научная новизна исследования и полученных данных**

Новизна диссертационной работы не вызывает сомнений. Оригинальность исследования обусловлена отсутствием в отечественной и мировой литературе данных о единой патогенетически обоснованной системе коррекции миопии на основе технологии фемтолазер-ассистированной экстракции роговичной линтикулы через малый роговичный доступ. Диссертантом выполнена всеобъемлющая систематизация клинических, структурно-функциональных, оптических, иммуногистохимических параметров постхирургического ремоделирования роговицы при выполнении данного вида рефракционного вмешательства, разработаны персонализированные подходы к вмешательству для достижения оптимального рефракционного результата.

Диссертантом представлены приоритетные данные о наличии ключевых преимуществ функционального и рефракционного эффекта фемтолазер-ассистированной экстракции роговичной линтикулы через малый операционный доступ перед операцией ФемтоЛАЗИК при коррекции миопии за счет более высокого уровня биомеханической стабильности роговицы, предсказуемости и совокупной выживаемости рефракционного результата.

Выяснено, что в результате ФЭРЛ достигается более высокие функциональные результаты и показатели субъективной удовлетворенности качеством полученного зрения, чем при ФемтоЛАЗИК.

На основании проведенных оптической денситометрии, оптической когерентной томографии, ультраструктурных исследования автор углубляет представления о характере активного ремоделирования корнеального интерфейса после ФЭРЛ.

Автор впервые представляет концепцию постхирургического корнеального ремоделирования при ФЭРЛ, с более короткими сроками постоперационного воспаления в сравнении с ФемтоЛАЗИК. Представленные данные исследования биологических регуляторов воспаления (ФНО –  $\alpha$  и ИЛ – 10), корреляционные зависимости их уровня со структурно функциональными характеристиками слезной пленки и корнеального эпителия, а также степенью обратного светорассеивания роговицы показывают, что период послеоперационного воспаления при ФЭРЛ ограничен 3-мя месяцами, а при ФемтоЛАЗИК субклинические процессы воспаления наблюдаются до 6-12 месяцев.

В работе представлены уникальные результаты ультраструктурного и иммуногистохимического исследования лентикулы роговицы, позволившие оценить не только степень хирургической альтерации ткани, но и выявить особенности процессов заживления в отдаленном послеоперационном периоде. Автором впервые проведен ультраструктурный анализ корнеальной стромы, полученной при докоррекции остаточной миопии методом ФЭРЛ после ФЭРЛ через 12 месяцев и более после первой операции, результаты которого показали отсутствие дегенеративно измененных кератоцитов и признаков апоптоза.

Диссертантом разработана не имеющая аналогов в мире лентикулярная технология коррекции остаточной миопии после ранее проведенной операции



ФЭРЛ, характеризующаяся минимальной травматизацией и высокими функциональными результатами.

Автором разработана оригинальная модифицированная технология выполнения ФЭРЛ при коррекции миопии, позволяющая безопасно получить оптимальный рефракционный эффект при миопии высокой степени, добиться повышения прочности лентикулы и улучшения функционального результата при миопии слабой степени. Разработан алгоритм коррекции интраоперационных осложнений, связанных с потерей вакуума на различных этапах формирования роговичной лентикулы.

Впервые разработан оригинальный электронный калькулятор, позволяющий индивидуально моделировать параметры операции, прогнозировать рефракционный результат, предсказать возможность развития оптических феноменов и, в целом, определить оптимальную тактику ведения пациентов.

Положения, выносимые на защиту, отражают содержание работы, соответствуют выводам.

#### **Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключения**

Автором изучены и критически проанализированы известные достижения и теоретические положения других авторов, касающиеся современных принципов кераторефракционной хирургии и механизмов формирования рефракционного эффекта. Список использованной литературы содержит 341 источник. Установлено, что большинство имеющихся исследований посвящено фрагментарной оценке клинических аспектов операции ФЭРЛ. Однако отсутствуют систематизированные данные, позволяющие выявить механизмы формирования рефракционного эффекта после фемтосекундной экстракции корнеальной лентикулы через малый доступ, не установлены сано- и патогенетические закономерности заживления роговицы в ранний и отдаленный послеоперационный период, не разработаны

персонализированные подходы к расчету параметров операции при разной степени близорукости, а также разработать метод коррекции остаточной миопии, позволяющий сохранить все преимущества операции ФЭРЛ. Для решения поставленной цели исследования, автором создана модель анализа, позволяющая последовательно решить поставленные задачи. В диссертации представлены материалы обследования 499 пациентов в рамках проспективного анализа и 1643 пациентов при проведении ретроспективного анализа.

В зависимости от степени и вида миопии, вида хирургического вмешательства сформировано 9 групп (4 клинических и 5 групп контроля). На первом этапе исследования проведен анализ результатов ФЭРЛ при миопии слабой, средней и высокой степеней. Далее проведен сравнительный анализ между группой пациентов прооперированных методом ФЭРЛ и методом ФемтоЛАЗИК. На третьем этапе проведен анализ коррекции остаточной миопии в отдаленном периоде после проведения ФЭРЛ, сравнение результатов выполнено тремя методами докоррекции - методом фоторефрактивной кератэктомии, по технологии CIRCLE и по технологии «ФЭРЛ после ФЭРЛ». На четвертом этапе проведено сравнение результатов проведения стандартной технологии ФЭРЛ и модифицированной технологии ФЭРЛ при миопии высокой степени. На пятом этапе проведено сравнение результатов стандартной и модифицированной ФЭРЛ при миопии слабой степени.

Группы были однородными по возрастному, гендерному соотношению и рефракционному статусу. Обследование пациентов проведено в предоперационном периоде, на 1 и 5 сутки, а также через 3, 6, 12 месяцев после операции.

Обследование пациентов проведено с применением высокотехнологичных методов, направленных на разностороннюю оценку безопасности, эффективности, предсказуемости рефракционного вмешательства, структурно-функциональных, оптических,

иммуногистохимических параметров глаза. Следует отметить высокий уровень и широту диагностических методик. Особо выделяются дополнительные методы ультраструктурной визуализации - сканирующей электронной микроскопии, визуализации актиновых микрофиламентов.

Статистический анализ проведен в полном объеме, с применением одномерных и многомерных видов анализа, с высоким уровнем достоверности.

Автором установлено, что фемтолазер-ассистированная прицельная диссекция роговичной стромы с последующим механическим отделением и экстракцией лентикулы сопровождается разрывом коллагеновых микрофибрил и тканевых мостиков, образованием кратерообразных углублений, препятствующих полноценной адаптации стенок интрастромального пространства, приводит к частичным дегенеративным изменениям кератоцитов на поверхности лентикулы, сопровождается положительной реакцией внеклеточного матрикса на Ф-актин, являясь отражением актин-опосредуемого апоптоза, либо активации кератоцитов, с приобретением фенотипа миофибробластов. Послеоперационное заживление в таких случаях выходит за пределы типового регенераторного процесса, так как в отдаленном периоде отсутствует сращение передней и задней поверхностей интрастромального пространства, определяются только нативные кератоциты, происходит внутри- и внеклеточное накопление нейтральных липидов, что в целом свидетельствует о формировании компенсаторных и приспособительных реакций, направленных на восстановление прозрачности роговицы.

Автором доказано, что сано- и патогенетические механизмы послеоперационного заживления при удалении лентикулы, сформированной фемтосекундным лазером через малый доступ, характеризуются активным remodelированием интрастромального пространства в раннем послеоперационном периоде, умеренным повреждением слезной пленки, локальной гипертрофией эпителия, которые взаимосвязаны с дисбалансом



белковых регуляторов воспаления, снижением прозрачности передних и средних слоев роговицы и ограничением выявленных патологических изменений спустя три месяца послеоперационного периода, в отличие от операции ФемтоЛАЗИК, сопровождающейся более длительным ремоделированием роговицы и отсутствием полной стабилизации рефракционного эффекта до 6-12 месяцев наблюдения.

Важное клиническое значение имеет разработанная автором патогенетически и клинически обоснованная высокоэффективная система коррекции миопии и остаточной миопии, основанная на фемтолазер-ассистированной экстракции роговичной линтикулы через малый операционный доступ и заключающаяся в индивидуальных настройках ключевых геометрических параметров роговичной линтикулы, использовании экспертного режима работы лазера, комбинации этапов операции *in vitro* и *in vivo*, позволяет получить стабильный и предсказуемый функциональный эффект за счет оптимизации процессов ремоделирования роговицы и снижения степени послеоперационного воспаления.

Писаревской О.В. представлены убедительные доказательства, что разработанная система существенно снижает риск развития осложнений, что обусловлено такими технологическими особенностями рефракционного вмешательства, как малый операционный доступ, отсутствие роговичного клапана, минимальное нарушение иннервации роговицы и возможность купирования основного интраоперационного осложнения - срыва вакуума на этапах лазерного формирования линтикулы в пределах одной операции с сохранением линтикулярной технологии, что позволяет получить высокий функциональный результат.

Необходимо отметить высокий методологический уровень диссертационной работы. Обоснованность положений, выдвинутых соискателем, обеспечивается использованием современных средств и методик проведения исследований, грамотного использования математической статистики и основывается на согласованности результатов проведенного

исследования и научных выводов. Положения, выносимые на защиту, научные выводы, практические рекомендации подтверждены результатами статистического анализа и являются достоверными.

Полученные в исследовании данные открывают перспективы по персонализированному подходу коррекции миопии методом фемтолазер-ассистированной экстракции роговичной линтикулы через малый роговичный доступ, с достижением высокого функционального эффекта. Разработанные Писаревской О.В. практические рекомендации по технологии расчета параметров ФЭРЛ в коррекции миопии различной степени, коррекции остаточной миопии после раннее проведенной операции ФЭРЛ, электронный калькулятор для моделирования операции и прогнозирования рефракционного результата, а также алгоритм коррекции осложнений вследствие срыва вакуума вовремя фемтосекундного формирования линтикулы имеют важное практическое значение.

Диссертация имеет несомненную научно-практическую ценность и социальную значимость, а рекомендации, предложенные автором, выполнимы и доступны в практическом здравоохранении.

Диссертация изложена на 302 страницах машинописного текста, содержит введение, обзор литературы, описание методов исследования и клиническую характеристику больных, четыре главы результатов собственного исследования и их обсуждение, заключение, выводы. Текст диссертации иллюстрирован 132 рисунками и 29 таблицами. Библиографический указатель содержит 341 публикацию, из них 71 отечественных и 270 зарубежных источников).

Работа выполнена в Иркутском филиале ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России.

Методологически верно определены цель и задачи исследования.

Во введении автором работы обоснована актуальность выбранной темы, грамотно и четко сформулирована цель, отражена научная новизна и практическая значимость. Диссертант сообщает об апробации основных



положений диссертации, ее структуре, объеме, публикациях, а также положениях, выносимых на защиту.

Обзор литературы в данном разделе автор подробно проводит анализ современных отечественных и зарубежных публикаций, посвященных вопросам механизмов действия и биологических эффектов эксимерлазерных и фемтосекундных лазеров. Уделяется внимание патогенетическим механизмам альтерации и послеоперационным репаративным процессам роговицы при лазерной рефракционной хирургии, а также эффективности и безопасности коррекции миопии методом фемтосекундной экстракции линтикулы роговицы через малый доступ. Количество представленных источников является достаточным для проведения анализа и выявления основных неизученных проблем, среди которых автор выделил отсутствие системного анализа механизмов формирования рефракционного эффекта.

Вторая глава диссертационной работы посвящена описанию материалов и методов исследования.

В главе подробно изложены сведения о применяемых в процессе исследования методиках, инструментарии, охарактеризованы группы пациентов, критерии их отбора, подробно изложена методология рефракционной коррекции, статистического анализа.

Диссертационная работа выполнена на достаточном количестве клинического и экспериментального материала, включающего результаты обследования 2142 пациентов, из них 499 обследовано проспективно и 1643 ретроспективно, грамотно спланированном протоколе исследования, использовании в работе широкого спектра современных диагностических методов и ультраструктурной визуализации, что позволяет всесторонне оценить оптические компоненты зрительной системы глаза на различных этапах послеоперационного вмешательства.

Статистический анализ проведен в полном объеме, с применением одномерных и многомерных видов анализа, с высоким уровнем достоверности, использование ROC-анализа и анализа выживаемости

рефракционного эффекта.

В третьей главе автор представляет результаты собственных исследований в виде анализа результатов эффективности, стабильности, предсказуемости и безопасности фемтолазер-ассистированной экстракции роговичной линтикулы через малый операционный доступ при коррекции миопии различной степени. Полученные данные подтвердили необходимость и актуальность усовершенствования технологии с целью нивелирования осложнений, повышения безопасности и эффективности коррекции миопии слабой и высокой степени методом ФЭРЛ.

В четвертой главе автором проведен сравнительный анализ клиническо-функциональных результатов фемтолазер-ассистированной экстракции роговичной линтикулы через малый операционный доступ и ФемтоЛАЗИК, определены корреляционные зависимости между изучаемыми характеристиками глаза и содержанием регуляторных белков в слезе и на этой основе выявлены закономерности и механизмы изменения оптической системы глаза у пациентов с миопией на различных этапах послеоперационного периода. Автором доказано, что процессы выздоровления и патогенетические механизмы послеоперационного заживления при удалении линтикулы, сформированной фемтосекундным лазером через малый доступ, характеризуются активным remodelированием интрастромального пространства в раннем послеоперационном периоде, в отличие от операции ФемтоЛАЗИК, сопровождающейся более длительным remodelированием роговицы и отсутствием полной стабилизации рефракционного эффекта до 6-12 месяцев наблюдения.

В пятой главе автором проведен анализ, разработан и предложен алгоритм коррекции интраоперационных осложнений фемтолазер-ассистированной экстракции линтикулы через малый операционный доступ (срыв вакуума), а также проведена оптимизация регламента оперативного вмешательства ФЭРЛ, что значительно снижает риск развития данного осложнения. Значительным вкладом в развитии рефракционной хирургии явилась

разработка лентикулярной технологии коррекции остаточной миопии, подробно описанной в данной главе, проведена оценка ее безопасности и эффективности и доказана, что данная технология позволяет получить высокий рефракционный результат. Кроме этого с помощью конфокальной, просвечивающей и сканирующей микроскопии детально описаны основополагающие процессы структурной перестройки поврежденной в ходе операции стромы роговицы.

В шестой главе разработана математическая модель регрессионной зависимости рефракционного эффекта фемтолазер-ассистированной экстракции роговичной лентикулы через малый операционный доступ в коррекции миопии и создана на этой основе программа индивидуального расчета параметров операции. На основе математической модели был создан оригинальный электронный калькулятор, который на этапе диагностики позволяет моделировать параметры операции и прогнозировать рефракционный результат.

В седьмой главе детально описана оценка рефракционного эффекта модифицированной технологии расчета параметров операции фемтолазер-ассистированной экстракции роговичной лентикулы через малый операционный доступ при миопии слабой и высокой степени.

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. Соответствуют целям и задачам исследования и вытекают из содержания диссертации.

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

## **Соответствие работы требованиям, предъявляемым к диссертациям**

В диссертационной работе автора, представленной к соисканию степени доктора медицинских наук, правильно сформулированы задачи. Которые необходимо было решить для достижения поставленной цели. Работу отличает внутреннее единство, понятная логика и методология. Проведенные исследования полностью соответствуют сформулированной цели и поставленным задачам, положения, выносимые на защиту, логично вытекают из проделанной работы.

По материалам исследования опубликовано 27 статей, из них – 16 в рецензируемых научных журналах, включенных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки РФ в список изданий, рекомендованных для публикации основных научных результатов диссертационных работ. Получено 3 патента на изобретения РФ. Материалы диссертационной работы были представлены, доложены и обсуждены на всероссийских и региональных научно-практических конференциях.

Автореферат оформлен в соответствии с общепринятыми стандартами и полностью отражают суть исследования.

### **Вопросы и замечания**

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Писаревской Олеси Валерьевны не имею.

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Писаревской Олеси Валерьевны «Система хирургической коррекции миопии на основе технологии микроинвазивной фемтолазер-ассистированной экстракции роговичной линтикулы», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.5. – офтальмология, представляет собой самостоятельную, завершённую научно-



квалифицированную работу, выполненную на высоком научном и методологическом уровне. Диссертационная работа предлагает решение актуальной задачи офтальмологии, а именно: обоснованию и разработке патогенетически ориентированной системы фемтолазер-ассистированной экстракции роговичной линтикулы через малый роговичный доступ, заключающейся в создании математической модели рефракционного эффекта операции ФЭРЛ, разработке технологий и способов совершенствования коррекции миопии слабой и высокой степени, остаточной миопии, представленный алгоритм компенсации интраоперационных осложнений, всесторонняя мультимодальная оценка структурного и функционального состояния оптической системы глаза.

По актуальности темы, научной новизне, объему проведенных исследований и значимости полученных результатов диссертационная работа Писаревской Олеси Валерьевны полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, ред. № 1539 от 11.09.2021 г.), предъявляемым ВАК РФ к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а автор диссертационного исследования заслуживает присуждения степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.5. – офтальмология (медицинские науки).

Официальный оппонент,  
доктор медицинских наук,  
профессор

Коновалов Михаил Егорович

«18» 04 2023 г.

Подпись профессора М.Е. Коновалова заверяю:

Начальник отдела кадров

«18» 04 2023 г.



*Татьяна Егорова В.А.*