

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Ченцовой Екатерины Валериановны
на диссертационную работу Ткаченко Ивана Сергеевича
«Экспериментально-клиническое обоснование технологии защиты эндотелия
роговичного трансплантата в ходе проведения задней послойной
фемтокератоластики», представленную на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности 3.1.5. – Офтальмология

Актуальность темы исследования

Во всем мире буллезная кератопатия является ведущей причиной слепоты и слабовидения. В 2021 г. согласно статистике Американской Ассоциации глазных банков, общее количество заготовленной донорской роговицы составило 79 641 ед., из них на долю эндотелиальных дистрофий приходилось 35 532 ед. (2021 Eye banking Statistical report of Eye Bank Association of America). Аналогичные данные приведены из Европейского регистра трансплантации роговицы и клеток, из которых следует, что преобладающим методом трансплантации роговицы в Европе является задняя послойная кератоластика (ЗПК) (Dunker S. L., 2021). Эндотелиальные дистрофии имеют полиэтиологический характер, могут быть врожденными и приобретенными. Разность клинических проявлений обусловлена причиной и возрастом возникновения, осложнениями и сопутствующей патологией глаз. Основными проявлениями дисфункции эндотелия является формирование стромального отека, вследствие чего роговица теряет свою прозрачность, под эпителием возникают множественные «буллы», которые зачастую лопаются и вызывают болевой синдром различной интенсивности. Помимо стойкого снижения остроты зрения и болевого синдрома, пациенты часто жалуются на слезотечение, светобоязнь и блефароспазм, которые значительно снижают качество жизни.

Выбор тактики лечения эндотелиальных дисфункций роговицы является одной из сложных проблем офтальмологии. Это обусловлено в

первую очередь отсутствием патогенетически обоснованной консервативной терапии, лечение данной патологии на сегодняшний день только хирургическое и подразумевает необходимость замены пораженного слоя роговицы донорским материалом.

На сегодняшний день предложено много способов хирургического лечения буллезной кератопатии, одним из которых является сквозная кератопластика роговицы, которая до недавнего времени являлась единственным методом радикального лечения буллезной кератопатии роговицы, однако, известны существенные недостатки данной технологии, связанные с большим количеством, как интраоперационных осложнений (операция по типу «открытого неба»), так и послеоперационных (синдром Урретс-Завалия, стойкая офтальмогипертензия, отторжение трансплантата и др.). В 1998 году G. Melles предложил метод ЗПК, доказав принципиальную возможность селективной замены измененных задних слоев роговицы больного послойным донорским трансплантатом, зафиксированным при помощи воздуха. А предложенная, относительно новая, технология трансплантации эндотелия с Десцеметовой мембраной (ТЭДМ) является более сложной и эффективной технологией, однако получение трансплантата осуществляется исключительно механически, что требует высокого хирургического навыка и риска выбраковки ценного материала. Необходим тщательный отбор донора с высокими требованиями к возрасту, что напрямую влияет на успешность выкраивания трансплантата и т.д.

Исходя из вышперечисленного, большинство хирургов предпочитают выполнять ЗПК при лечении эндотелиальной декомпенсации роговицы. На сегодняшний день наибольшее распространение получили две методики выкраивания трансплантата для ЗПК: механический с использованием микрокератома – задняя автоматизированная послойная кератопластика (ЗАПК) и при помощи фемтосекундного лазера с эндотелиальной стороны роговицы (ФЛ-ЗПК).

Исходная плотность эндотелиальных клеток (ПЭК) трансплантата и динамика потери эндотелиальных клеток (ЭК) в ходе выкраивания и имплантации трансплантата, а также в послеоперационном периоде являются существенно важными с позиции обеспечения долгосрочной прозрачности пересаженной ткани. При формировании заднего послойного трансплантата ФСЛ имеется широкий диапазон настроек лазерного реза, что дает возможность хирургу заготовить трансплантат запланированных геометрических параметров (диаметр, толщина) и осуществить реальную персонализацию вмешательства для конкретного пациента, что уменьшает вероятность выбраковки донорского материала. Однако известно, что потеря ЭК больше при формировании трансплантата с помощью ФСЛ, чем при использовании микрокератома, в свою очередь при технологии ЗАПК клиничко-функциональный результат хуже из-за большой остаточной толщины трансплантата, непредсказуемости выкраивания ввиду риска перфорации и выбраковки ценного донорского материала.

Самыми существенными причинами утраты клеток эндотелия при инвертной технике выкраивания (со стороны эндотелия) являются сам факт непосредственного контакта интерфейса лазера с эндотелиальными клетками (аппланация) и механическое повреждение клеток в процессе имплантации трансплантата в переднюю камеру через наиболее популярные глайды Бузина или Тана.

На сегодняшний день не предложено достаточно эффективных методов защиты эндотелия роговичного трансплантата в ходе фемтолазерной кератопластики, а также отсутствуют отечественные инжекторы для имплантации трансплантата.

В связи с вышесказанным представляется актуальным вопрос совершенствования этапов выкраивания и имплантации для ФЛ-ЗПК, направленных на уменьшение потери ЭК трансплантата, улучшение клиничко-функциональных результатов и долгосрочной прозрачности пересаженной роговичной ткани.

Диссертационная работа Ткаченко Ивана Сергеевича, целью которой явилось разработать экспериментально и клинически обосновать технологию защиты эндотелия роговичного трансплантата в ходе задней послойной кератопластики с использованием фемтосекундного лазера, несомненно, является актуальной, и имеет как научное, так и практическое значение. Поставленные автором для достижения цели задачи полностью адекватны и отвечают современным научным требованиям.

Новизна результатов исследования

Научная новизна диссертационной работы Ткаченко Ивана Сергеевича не вызывает сомнения. Автор в своем исследовании предлагает безопасную и эффективную технологию защиты эндотелия заднего послойного трансплантата в момент выкраивания ФСЛ, что подтверждается рядом экспериментальных исследований. Разработан и изготовлен экспериментальный образец инжектора-глайда для имплантации заднего послойного трансплантата роговицы, способствующий защите эндотелия трансплантата роговицы на этапе его имплантации в переднюю камеру глаза, и в эксперименте *ex vivo* доказана его безопасность и эффективность, то есть данный инжектор может быть рекомендован к регистрации, производству и дальнейшему применению в клинической практике.

По результатам диссертационного исследования получены 2 патента РФ на изобретение: № 2758028 от 25.10.2021, № 2803860 от 21.09.2023. В результате диссертационного исследования автором доказана клинико-функциональная эффективность и представлено экспериментальное обоснование предложенной технологии защиты эндотелия заднего послойного трансплантата на этапе заготовки ФСЛ для ЗПК в лечении пациентов с псевдофакичной буллезной кератопатией, декомпенсацией эндотелия сквозного трансплантата и эндотелиальной дистрофией роговицы Фукса.

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

Цель диссертационной работы была успешно достигнута благодаря тщательно продуманному дизайну исследования и методологически сформулированным задачам, которые обеспечили поэтапное достижение поставленной цели. Диссертационное клиническое исследование основано на анализе большого клинического материала, 58 пациентов (58 глаз). Автором использованы современные офтальмологические методы диагностики, такие как конфокальная микроскопия с подсчетом эндотелиальных клеток и оптическая когерентная томография переднего отрезка, позволяющая адекватно оценить состояние трансплантата и роговицы в целом. Экспериментальная часть работы включала 4 последовательно выстроенных эксперимента. Каждый последующий эксперимент основывался на результатах и выводах предыдущего.

Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы. Обоснованность выводов и рекомендаций не вызывает сомнений ввиду качественного отбора клинического материала, его достаточного объема, использования современных методов исследований, полностью отвечающих поставленным задачам. Современные методы статистической обработки данных подтверждают достоверность и аргументированность положений, выносимых на защиту.

Ценность результатов работы для науки и практики

В ходе диссертационного исследования удалось доказать высокую эффективность и безопасность предложенной технологии защиты эндотелия заднего послойного трансплантата, выкроенного с помощью ФСЛ. Впервые автором была произведена сравнительная характеристика аппланаций донорской роговицы и интерфейса ФСЛ при использовании различных растворов вискоэластиков. Проведено экспериментальное обоснование данной технологии защиты эндотелия с выявлением особенностей клеточной

реакции и оценкой жизнеспособности трансплантата. Изучено повреждающее влияние лазерного излучения на кератоциты стромы при заготовке заднего послойного трансплантата и показано протективное воздействие вискоэластика (1% раствора ГПМЦ) на кератоциты в сравнительном аспекте со стандартной технологией, а также установлена отрицательная корреляционная связь между количеством мертвых кератоцитов и различными глубинами фемтолазерного разреза. Проведен сравнительный анализ жизнеспособности эндотелиальных клеток с помощью витальных красителей при моделировании прохождения заднего послойного трансплантата через инжектор-глайд собственной разработки и глайд Бузина. Впервые на большом клиническом материале изучены закономерности течения операции, послеоперационного периода и отслежены отдаленные результаты задней послойной кератопластики с фемтосекундным сопровождением выполненных по стандартной и усовершенствованной технологиям. В результате проделанной работы определен оптимальный раствор вискоэластика для защиты эндотелия роговичного трансплантата и сформулированы практические рекомендации по технике выкраивания и особенностях имплантации трансплантата.

Общая характеристика работы

Диссертационная работа Ткаченко Ивана Сергеевича оформлена в классическом стиле, написана хорошим литературным языком. Диссертация изложена на 160 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной характеристике материалов и методов исследования, двух глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и использованной литературы. Работа иллюстрирована 33 рисунками и 23 таблицами. Список использованной литературы содержит 310 источников, из них – 63 отечественных и 247 зарубежных. Графические иллюстрации наглядно демонстрируют полученные результаты.

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

Глава 1 (обзор литературы), в данной главе автор приводит основные данные по изучаемой теме, анализируя отечественные и зарубежные источники.

Глава 2 (материалы и методы) содержит детальную информацию о проведенных экспериментах и методах их выполнения и разделена на четыре подраздела. Первый посвящен дизайну исследования. Вторым представлен материалами и методами экспериментальной части работы, который посвящен: а) отбору вискоэластика для защиты эндотелия при заготовке заднего послойного трансплантата с помощью фемтосекундного лазера; б) изучению жизнеспособности ЭК и кератоцитов, а также характера стромальной поверхности после выкраивания ультратонкого заднего послойного трансплантата с помощью фемтосекундного лазера по предложенной технологии с предварительной защитой эндотелиального слоя роговицы и по стандартной технологии; в) разработке экспериментального образца устройства для имплантации и изучению жизнеспособности ЭК при моделировании прохождения заднего послойного трансплантата через предложенный инжектор-глайд и через глайд Бузина. Третий подраздел посвящен анализу клинико-функциональных исследований и хирургического лечения 58 (пациентов / глаз) с декомпенсацией эндотелиальных клеток роговицы.

Глава 3 (результаты экспериментальных исследований) посвящена результатам экспериментальных исследований и разделена на 4 подраздела. Первый посвящен результатам отбора вискоэластического раствора для этапа заготовки заднего послойного трансплантата. Во втором представлены результаты исследования жизнеспособности и морфологических особенностей трансплантатов из двух групп, сформированных с помощью ФСЛ с и без использования вископротекции эндотелия на этапе аппланации.

Задачей данного эксперимента явилось изучить в сравнительном аспекте на корнеосклеральных дисках свиных роговиц: равномерность интерфейса в момент аппланации по данным ОКТ ФСЛ; относительную потерю ЭК с помощью ТС; жизнеспособность задних послойных трансплантатов и произвести подсчет потери ЭК; оценить снимки, выполненные на СЭМ. Целями третьего подраздела стали разработка и изготовление экспериментального образца устройства для имплантации заднего послойного трансплантата в ходе ЗПК, способствующего сохранению ЭК и удобству имплантации трансплантата в переднюю камеру роговицы реципиента; в подразделе также описана и проанализирована экспериментальная работа, направленная на сравнительное изучение жизнеспособности ЭК при имплантации ультратонкого трансплантата для ФЛ-ЗПК через предложенный инжектор-глайд и традиционно используемый глайд Бузина. Четвертый подраздел посвящен экспериментальному моделированию технологии имплантации ультратонкого заднего послойного трансплантата в переднюю камеру донорского глаза с помощью инжектора-глайда собственной разработки. Представленные таблицы, иллюстрации, рисунки помогают лучше воспринимать текст диссертации.

Целью главы 4 (результаты клинических исследований) явилась сравнительная оценка клинико-функциональных результатов лечения пациентов с дистрофией роговицы Фукса, псевдофакичной буллезной кератопатией и декомпенсацией эндотелия сквозного трансплантата с и без применения технологии защиты эндотелия роговицы на этапе выкраивания в ходе ФЛ-ЗПК. Для этого было необходимо подтвердить результативность предложенной технологии защиты ЭК в клинике после непосредственного хирургического этапа на контрольных сроках – 3, 6, 12 месяцев после операции и провести оценку следующих показателей: НКОЗ и МКОЗ, пахиметрию и толщину трансплантата по данным ОКТ, ПЭК и процент их потери.

Выводы диссертации логично вытекают из результатов исследования и соответствуют поставленным цели и задачам. Практические рекомендации подчеркивают значение данной работы для науки и практики. Диссертация подробно и качественно иллюстрирована. Таблицы, рисунки и пояснения к ним успешно дополняют содержание текста.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, из них 2 в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, в том числе 1 статья в журнале, входящем в международную базу данных «Scopus». По теме диссертационной работы получены 2 патента Российской Федерации на изобретение: № 2758028 от 25.10.2021 «Способ проведения задней послойной кератопластики с помощью фемтосекундного лазера», № 2803860 от 21.09.2023 «Инжектор для имплантации заднего послойного трансплантата роговицы». Содержание автореферата полностью соответствует материалам и тексту, изложенным в самой диссертации.

Вопросы и замечания по работе

1. Чем объясняется выбор глубины фемтодиссекции на 125 мкм?
2. В чем отличие предложенного вами инжектора для имплантации послойного трансплантата от модели Бузина?

Заключение по работе

Диссертационное исследование Ткаченко Ивана Сергеевича на тему «Экспериментально-клиническое обоснование технологии защиты эндотелия роговичного трансплантата в ходе проведения задней послойной фемтокератопластики», является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, содержащей качественно новое решение

актуальной задачи офтальмологии, а именно разработка технологии защиты эндотелия роговичного трансплантата в ходе проведения задней послойной кератопластики с использованием фемтосекундного лазера.

По актуальности темы, научной новизне, объему проведенных исследований и значимости полученных результатов диссертационная работа Ткаченко Ивана Сергеевича полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. (в актуальной редакции с изменениями от 18.03.2023 г.), а её автор, Ткаченко Иван Сергеевич заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.5. – Офтальмология.

Официальный оппонент

Начальник отдела травматологии
и реконструктивной хирургии
ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца»
Минздрава России, доктор медицинских наук,
профессор



Ченцова Е.В.

« 05 » _____ апреля _____ 2024 г.

Подпись д.м.н., проф. Ченцовой Е.В. заверяю
Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ ГБ
им. Гельмгольца» Минздрава России,
кандидат медицинских наук




Орлова Е.Н.

« 05 » _____ апреля _____ 2024 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства Здравоохранения Российской Федерации; 105062, г. Москва, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19; Тел. 8 (495) 625-87-73; Сайт в сети Интернет: <https://igb.ru/>; Адрес электронной почты: kanc@igb.ru