

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, главного научного сотрудника лаборатории онкопатологии головы и шеи с группой онкопатологии центральной нервной системы государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» Науменко Ларисы Владимировны на диссертационную работу Кобец Любови Александровны «Оптическая когерентная томография и персонализированный кросслинкинг роговицы при кератоконусе», представленную в совет по защите диссертаций Д 03.18.07 на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.07 – глазные болезни

### **Соответствие диссертации специальности и отрасли науки, по которым она представлена к защите**

Диссертационная работа Кобец Л.А. «Оптическая когерентная томография и персонализированный кросслинкинг роговицы при кератоконусе» соответствует специальности 14.01.07 – глазные болезни, отрасли – медицинские науки.

Название диссертации, цель исследования, положения, выносимые на защиту, основные научные результаты и их практическое использование соответствуют паспорту специальности 14.01.07 – глазные болезни, а именно, п. III.1 области исследований – клиническое проявление заболеваний различных отделов органа зрения и его защитного аппарата, проявлений расстройств его функций как у больных, так и у здоровых детей и взрослых; диагностика и дифференциальная диагностика болезней органа зрения от предболезни до исхода с использованием научно обоснованных методов исследований и технологий, разрешенных к использованию действующим законодательством и п. III.2 области исследований – научно обоснованное лечение заболеваний органа зрения и его защитного аппарата с использованием медикаментозных средств, факторов внешней среды, средств и способов воздействия продуктов медицинской технологии и техники, восстановительных методов.

### **Актуальность темы диссертации**

Кератоконус (КК) в 90% случаев – хроническая патология. Кератоконус относится к числу наиболее распространенных первичных эктазий роговицы и характеризуется прогрессирующим течением, развитием нерегулярного астигматизма и значительным снижением

зрительных функций. Особую социальную значимость проблеме придает тот факт, что кератоконус остается одной из основных причин трансплантации роговицы во всем мире, связанной с со снижением остроты зрения. Это ухудшает качество жизни пациентов и возможность выполнения обычных бытовых функций. Важным аспектом в здравоохранении является ранняя диагностика кератоконуса с определением значимых критериев при проведении оптической когерентной томографии (ОКТ), позволяющая начать лечение на самом раннем этапе. Кератоконус у пациентов в современной офтальмологии лечат консервативно или хирургически. На начальной стадии патологии подбираются очки или линзы. Также назначаются лекарственные препараты для улучшения тканевого питания. Кросслинкинг – наиболее прогрессивная методика лечения кератоконуса. Благодаря успешной работе в данном направлении удастся добиться укрепления роговицы и замедления развития офтальмологической патологии. Разработанный новый метод кросслинкинга (КР) позволит отказаться от сложных хирургических имплантаций стромальных колец в толщу оболочки и в тяжелых случаях проводить кератопластику, заключающуюся в послойной или сквозной пересадке роговицы.

Диссертационное исследование относится к актуальному направлению, решающему вопрос современной офтальмологии, который связан с ранней диагностикой кератоконуса и определением значимых критериев при ОКТ с разработкой нового метода хирургического лечения пациентов с данной патологией.

В связи с вышеизложенным диссертационное исследование Кобец Любови Александровны, посвященное изучению анатомо-функциональных особенностей роговицы при кератоконусе с использованием ОКТ и разработке персонализированного метода кросслинкинга роговицы и является своевременным, актуальным и соответствует приоритетным направлениям научно-технической деятельности в Республике Беларусь.

**Степень новизны результатов, полученных в диссертации, и научных положений, выносимых на защиту**

Научные положения, и результаты диссертационного исследования имеют новизну:

с использованием метода оптической когерентной томографии установлены анатомические особенности роговицы с изменением эпителия у пациентов, страдающих кератоконусом;

установлены статистически значимые различия при кератоконусе,

когда исследование проводится с использованием пахиметрии (на Шаймпфлюг-камере) и оптической когерентной томографии. Выявлены влияния прогрессирующего кератоконуса на степень обнаруженных различий при исследованиях;

использованием ROC-анализа установлены пороговые значения показателей оптической когерентной томографии роговицы, являющиеся достоверными критериями при диагностике кератоконуса;

разработан алгоритм выполнения персонализированной эксимерлазерной абляции роговицы при кератоконусе основанный на данных кератотопографии и данных оптической когерентной томографии;

разработан новый метод кросслинкинга роговицы при кератоконусе с применением персонализированной эксимерлазерной абляции.

### **Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Исследование выполнено на высоком научном и методическом уровне, полученные результаты являются достоверными и репрезентативными. Достоверность результатов и выводов проведенного научного исследования основаны на достаточном клиническом материале, информативных методах исследования и не вызывают сомнения. Выводы на основании полученных результатов являются обоснованными и имеют высокое практическое значение.

Всем пациентам проводились обязательные офтальмологические исследования, включая ОКТ роговицы с картированием эпителиального слоя. На втором этапе измерялись некорригированная и корригированная острота зрения, центральная и минимальная толщина роговицы, максимальная кератометрия до и через 1, 3, 6 и 12 месяцев после лечения.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакетов программного обеспечения Microsoft Excel 2013 (Microsoft corp., США), Statistica 10 (StatSoft Inc., США) (лицензионный номер XXR012E839529FA, код продукта 04242-000-000004.44) и MedCalc® Statistical Software version 22.021 (MedCalc Software Ltd., Ostend, Belgium).

### **Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертации с указанием рекомендаций по их использованию**

Научная значимость диссертационной работы заключается в получении результатов, которые позволили разработать метод оптической

когерентной томографии и персонализированного кросслинкинга роговицы при кератоконусе. Соискателем обоснованы достоверные различия результатов пахиметрии, выполненной на Шаймпфлюг-камере и ОКТ, выявлены пороговые значения показателей ОКТ роговицы, разработан алгоритм проведения персонализированной эксимерлазерной абляции роговицы, разработан и внедрен новый метод кросслинкинга роговицы.

Практическая значимость работы заключается в разработке и внедрении в практическое здравоохранение оптической когерентной томографии и персонализированного кросслинкинга роговицы при кератоконусе. Разработанные практические рекомендации рекомендуют обязательное использование картирования эпителиального слоя роговицы при помощи ОКТ, которое должно проводиться пациентам для постановки и верификации диагноза КК, а также для оценки прогрессирования заболевания. Также пациентам с КК при постановке диагноза, динамическом наблюдении и определении метода хирургического лечения рекомендуется проводить пахиметрию как на Шаймпфлюг-камере, так и на аппарате ОКТ. Для установления факта прогрессирования заболевания рекомендовано сравнивать данные в динамике, полученные при исследовании на одном и том же типе прибора. Рекомендовано использовать следующие ОКТ критерии: ЦТР  $\leq 512$  мкм, МТР  $\leq 483$  мкм; разность между ЦТР и МТР более 18 мкм и разность толщины эпителия в центре и в точке МТР более 5 мкм. Данные критерии дополняют мультимодальный подход, обеспечивают эффективный скрининг КК и способствуют своевременному лечению для сохранения зрительных функций пациентов. Разработанный метод КР с персонализированной эксимерлазерной абляцией может быть рекомендован для применения в клинической практике учреждений здравоохранения для лечения пациентов с прогрессирующим КК I–III стадии.

Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждены 2 инструкции по применению: «Хирургическое лечение кератоконуса с помощью кросслинкинга роговичного коллагена с персонализированной эксимерлазерной дезэпителизацией» № 072-0723 от 29.09.2023 и «Метод диагностики кератоконуса с помощью оптической когерентной томографии» № 042-0624 от 24.06.2024.

Имеются 17 актов внедрения. Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику: УЗ «10-я городская клиническая больница» г. Минска, УЗ «Гомельская специализированная клиническая больница», УЗ «Гродненская университетская клиника», а также в образовательный процесс ИПК и ПКЗ УО «Белорусский

государственный медицинский университет», УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» и УО «Гродненский государственный медицинский университет».

#### **Опубликованность результатов диссертации в научной печати**

Содержание, положения, выносимые на защиту, практические рекомендации полностью отражены в публикациях по теме диссертационного исследования. Опубликовано 17 научных работ (3,47 авторского листа): 5 статей (2,35 авторского листа) в рецензируемых журналах, включенных в перечень ВАК Республики Беларусь, в том числе статья в зарубежном журнале, 10 тезисов в сборниках материалов научных конференций и съездов. Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждены 2 инструкции по применению. Основные положения и материалы диссертации доложены и обсуждены на 15 научных конференциях.

Анализ представленных данных позволяет сделать заключение о достаточной опубликованности результатов диссертации.

#### **Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК**

Диссертация Кобец Любови Александровны «Оптическая когерентная томография и персонализированный кросслинкинг роговицы при кератоконусе» оформлена в соответствии с Инструкцией по оформлению квалификационной научной работы (диссертации) на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук, автореферата и публикаций по теме диссертации, утвержденной постановлением Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 28.02.2014 № 3 (в ред. постановления ВАК Республики Беларусь от 22.08.2022 № 5).

Диссертация изложена на 182 страницах, включает содержание, перечень сокращений и обозначений, введение, общую характеристику работы, обзор литературы, описание материала и методов исследования, четыре главы с результатами собственных исследований, обсуждения и выводы к ним, заключение, список использованных источников и приложения. В работе представлены 22 таблицы, а также работа хорошо иллюстрирована 32 рисунками.

#### **Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени кандидата медицинских наук, на которую он претендует**

На основании изучения диссертации, автореферата и опубликованных печатных работ считаю, что диссертационное исследование Кобец Л.А.

«Оптическая когерентная томография и персонализированный кросслинкинг роговицы при кератоконусе» проведено на высоком методическом уровне, является самостоятельно выполненной научной работой и свидетельствует о том, что Кобец Л.А. обладает способностью самостоятельного проведения научных исследований и ее научная квалификация соответствует искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.07 – глазные болезни.

### **Замечания**

В работе встречаются не большое количество неудачных стилистических оборотов и формулировок.

Однако хочу отметить, что указанные замечания не носят принципиального характера, не влияют на выводы и положения научной работы, не снижают достоинство представленного диссертационного исследования.

### **Заключение**

Исследование было выполнено на достаточном материале, включающем 171 человека (290 глаз). В работе выделены два этапа исследования: установление анатомо-функциональных особенностей роговицы и диагностических критериев КК. Для определения параметров роговицы без КК была сформирована группа сравнения ( $p > 0,05$ ). Второй этап исследования: проведение хирургического лечения. В первой группе выполнялся КР с персонализированной эксимерлазерной абляцией, во второй – КР по стандартному протоколу.

Диссертационная работа Кобец Любови Александровны «Оптическая когерентная томография и персонализированный кросслинкинг роговицы при кератоконусе», представленная к защите в совет Д 03.18.07 на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.07 – глазные болезни, по актуальности избранной темы, научной новизне, практической значимости полученных результатов, уровню внедрения материалов в практическую деятельность, отвечает требованиям п. 20-21 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий, утвержденного Указом Президента Республики Беларусь от 17.11.2004 № 560 (в ред. Указа Президента Республики Беларусь от 02.06.2022 №190), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Кобец Любовь Александровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.07 – глазные болезни

за:

– разработку метода кросслинкинга роговицы с персонализированной эксимерлазерной абляцией на основании данных кератотопографии и ОКТ диагностики. Метод эффективный и безопасный при лечении пациентов с кератоконусом I–III стадии и приводит к остановке прогрессирования кератоконуса, позволяет улучшить остроту зрения, включая коррегированную ( $U=333,5$ ;  $Z= -2,38$ ;  $p=0,01$ ) и снижает нерегулярность роговицы ( $t>2,0$ ;  $p<0,05$ ) в сравнении со стандартным протоколом кросслинкинга роговицы. Очень важным в методе лечения является раннее заживление ( $U=300,0$ ;  $Z= -2,83$ ;  $p\leq 0,05$ ) и сокращение роговичного синдрома, ускоряющего зрительную, профессиональную и социальную реабилитацию пациентов;

– установление анатомо-функциональных особенностей роговицы с изменением эпителия у пациентов с кератоконусом. Доказательство характерного уменьшения толщины эпителиального слоя роговицы в ее нижних секторах ( $p<0,05$ ) и увеличения толщины эпителия в верхних секторах ( $p<0,05$ ), что обозначено автором как паттерн обратного распределения эпителия. Доказательство, что максимальное истончение эпителия наблюдается в точке минимальной толщины роговицы ( $p<0,05$ ), которая соответствует «верхушке» кератоконуса. За изучение процесса прогрессирования заболевания от I к III стадии со снижением толщины эпителия при прогрессировании кератоконуса. За оценку снижения толщины эпителия в центре (с  $58,59\pm 5,16$  мкм до  $48,24\pm 5,27$  мкм), в нижних секторах (с  $56,88\pm 4,25$  мкм до  $53,76\pm 1,54$  мкм) и с наиболее выраженным истончением в области «верхушки» кератоконуса (с  $50,07\pm 5,54$  мкм до  $36,47\pm 6,23$  мкм). Доказательство, что толщина эпителия в верхнем секторе роговицы (с  $60,88\pm 4,04$  мкм до  $68,38\pm 3,54$  мкм) и наличие разницы между верхними и нижними секторами (с  $4,0\pm 2,54$  мкм до  $14,62\pm 3,58$  мкм) наоборот, увеличивается, что и подтверждает компенсаторную роль ремоделирования эпителиального слоя в ответ на усиления нерегулярности поверхности роговицы по мере прогрессирования заболевания.

– выявление достоверных различий в результатах пахиметрии, полученных на ОКТ и Шаймпфлюг-камере (для центральной толщины роговицы –  $10,67\pm 11,21$  мкм,  $p=0,02$ ; для минимальной –  $18,93\pm 12,09$  мкм,  $p<0,001$ ). За доказательство, что для оценки прогрессирования заболевания необходимо оценивать в динамике данные пахиметрии, полученные на приборах, работающих на одном принципе. За выявление диагностических критериев кератоконуса по данным ОКТ, которыми являются ( $p<0,0001$ ): центральная толщина роговицы  $\leq 512$  мкм, минимальная толщина роговицы

≤483 мкм, разность пахиметрии более 18 мкм, разность толщины эпителия более 5 мкм.

Представленная для оппонирования работа по методологической структуре, уровню и объему проведенных исследований, качеству полученных результатов, научно-практической значимости полностью отражает выполнение поставленных задач и соответствует содержанию диссертационного исследования.

Выражаю согласие на размещение отзыва на официальном сайте учреждения образования "Белорусский государственный медицинский университет" в глобальной компьютерной сети "Интернет".

**Официальный оппонент:**

доктор медицинских наук,  
профессор, главный научный  
сотрудник лаборатории  
онкопатологии головы и шеи  
с группой онкопатологии  
центральной нервной системы  
государственного учреждения  
«Республиканский научно-  
практический центр онкологии  
и медицинской радиологии  
им. Н.Н. Александрова»



Л.В. Науменко

Подпись  
удостоверяю

Инспектор  
отдела кадров



*В.А. Школотова*