

На правах рукописи

АВАКЯНЦ ГОАР ВАРДАНОВНА

**ОПТИМИЗИРОВАННАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ДИАГНОСТИКИ И
ЛЕЧЕНИЯ КЕРАТОКОНУСА У ДЕТЕЙ**

3.1.5. – Офтальмология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена на базе ФГАУ «НМИЦ «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» МЗ РФ.

Научный руководитель:

Маркова Елена Юрьевна

доктор медицинских наук, заведующая отделом микрохирургии и функциональной реабилитации глаза у детей ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России

Официальные оппоненты:

Труфанов Сергей Владимирович

доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии с клиникой им. Ю.С. Астахова ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова» МЗ РФ.

Полунина Елизавета Геннадьевна

доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» России.

Ведущая организация:

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ.

Защита диссертации состоится «13» февраля 2023 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 21.1.021.01 при ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России по адресу: 127486, г. Москва, ул. Бескудниковский бульвар, дом 59А.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России по адресу: 127486, г. Москва, ул. Бескудниковский бульвар, дом 59А.

Автореферат разослан «_____» _____ 20 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета
доктор медицинских наук

Мушкова Ирина Альфредовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Кератоконус (КК) – хроническое прогрессирующее дистрофическое заболевание роговицы, вызывающее нарушение структуры и организации роговичного коллагенового матрикса и приводящее к истончению и протрузии, связанное с комбинированным воздействием генетических, гормональных и факторов внешней среды (Малюгин Б.Э, Борзенко С.А., Мороз З.И. и соавт., 2014; Измайлова С.Б., 2014; Слонимский Ю.Б., Слонимский А.Ю. и соавт., 2014; Аветисов С. Э., Каспаров А. А., Каспарова Е. А. и соавт., 2003).

Кератоконус чаще возникает во второй декаде жизни и прогрессирует с разной степенью до 40 лет.

Имеются исследования, описывающие течение КК у детей, заболевание характеризуется более быстрым прогрессированием и тяжелым течением. Из-за сложностей в диагностике у детей, особенно у пациентов младшего возраста, с неврологическими нарушениями КК впервые выявляется уже на IV стадии в 30% случаев, у взрослых в 8% (Mukhtar S., Ambati V.K., 2018; Anitha V., Vanathi M., Raghavan A. et al, 2021; Gupta Y., Sharma N. et al, 2021).

Имеются работы, доказывающие связь кератоконуса с рядом генетических мутаций, с синдромами Дауна, Марфана и Элерса-Данлоса (Courage M.L., Adams R.J. et al 1994; Watt T., Robertson K. et al; 2015; Маркова Е.Ю., Костенёв С.В. и соавт., 2017).

Выделяют многочисленную группу недифференцированных дисплазий соединительной ткани (НДСТ), у детей с данной патологией диагностируют миопию (Обрубов С.А. и соавт., 2009), а исследования о связи кератоконуса и НДСТ очень немногочисленны (Бикбов М.М., 2015).

В ряде работ отмечено, что развитие и прогрессирование КК связано с участием иммунологических механизмов: увеличение матриксных металлопротеиназ (ММП-1 и ММП-13) и медиаторов воспаления, включая IL-6 и TNF-а (Robertson I., 1987).

Имеются исследования, доказывающие гораздо меньший процент

благоприятного исхода при трансплантации роговицы в 20% у детей, у взрослых - 8% (Payne A.O., Abdala-Figuerola A. et al, 2019), ряд работ посвящены проблеме «времени жизни» трансплантата (Stephen E. Orlin, 2000), а также изменениям прозрачности трансплантата после вакцинации от короновиральной инфекции (SARS-CoV-2) (Phylactou M., Li J.O., Larkin DFP, 2021; Трубилин В.Н., Полунина Е.Г. и соавт., 2021). Пациенты детского возраста нуждаются в более длительном периоде реабилитации, чем взрослые (Маркова Е.Ю., Труфанов С.В., 2014; Galvis V., Sherwin T. et al, 2015; Rabinowitz Y.S., 1998), поэтому применение минимально инвазивных технологий у детей особенно актуально .

Ряд работ посвящены имплантации роговичных сегментов при КК, однако авторы указывают на эффективность методики преимущественно у взрослых и не рекомендуют для лечения кератоконуса у детей (Kankariya V.P., Kymionis G.D. et al, 2013; Buzzonetti L., Bohringer D. et al, 2020).

Немногочисленные публикации по применению кросслинкинга роговочного коллагена (CXL) у детей с кератоконусом чаще описывают стандартный протокол исследования, работы характеризуются небольшой выборкой и длительностью наблюдения (Chatzis N., Hafezi F., 2012; Bohringer D. et al 2020; Mukhtar S., Ambati B.K., 2018; Mazzotta C., Traversi C., 2018). В работах не изучена частота осложнений, отсутствуют данные об оценке состояния роговицы до и после лечения. Ряд исследований по применению CXL описывают сравнение классического и ускоренного протокола, предпочтение у детей отдают акселерированной методике, при одинаковой эффективности более короткое время процедуры важно у детей, особенно младшего возраста.

Таким образом, учитывая вышесказанное, разработка оптимизированной технологии диагностики и лечения кератоконуса у детей с высокой эффективностью и безопасностью представляется очень актуальной.

Цель исследования - разработать оптимизированную технологию диагностики кератоконуса у детей и определить эффективность

кросслинкинга роговичного коллагена при I-II стадии заболевания.

Задачи исследования

1. Оценить особенности коморбидного фона у пациентов с кератоконусом на основании данных анамнеза, определить закономерности прогрессирования кератоконуса у детей.
2. Оптимизировать технологию диагностики кератоконуса у детей на разных уровнях оказания медицинской помощи на основании данных обследования и проведенного анкетирования.
3. Определить эффективность и безопасность кросслинкинга роговичного коллагена на основании анализа клинико-функциональных результатов при лечении пациентов детского возраста с кератоконусом I-II стадий.
4. На основании анализа исходных параметров роговицы определить показания к проведению кросслинкинга роговичного коллагена у детей с кератоконусом I-II стадий.
5. Разработать способ прогнозирования течения кератоконуса у детей после кросслинкинга роговичного коллагена на основании результатов клинико-функциональных исследований дооперационных параметров роговицы.

Научная новизна

1. Предложена оптимизированная технология диагностики кератоконуса у детей на разных уровнях оказания медицинской помощи с использованием современных высокотехнологичных методов исследования, а также с учетом особенностей коморбидного фона ребенка.
2. Впервые выделены группы риска прогрессирования кератоконуса у детей.
3. Впервые определены показания к проведению кросслинкинга роговичного коллагена у детей в зависимости от исходных параметров роговицы с учетом групп риска.

4. Впервые оценена эффективность и безопасность применения кросслинкинга роговичного коллагена у детей с кератоконусом I-II стадий на основании анализа клинико-функциональных результатов.

Практическая значимость

1. Предложенная оптимизированная технология диагностики кератоконуса на разных уровнях оказания медицинской помощи позволяет диагностировать патологию, проводить своевременное лечение, тем самым снижая риск осложнений.

2. Разработанные показания к проведению кросслинкинга роговичного коллагена, а также выделенные группы риска прогрессирования кератоконуса у детей повышают эффективность лечения пациентов с кератоконусом I-II стадией.

3. Доказана эффективность и безопасность кросслинкинга роговичного коллагена у детей с кератоконусом I-II стадий.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Разработанная оптимизированная технология диагностики и лечения кератоконуса у детей, заключающаяся в выделении диагностических критериев на разных уровнях оказания медицинской помощи, определении групп риска, формировании показаний к кросслинкингу роговичного коллагена у детей, позволяет на ранних стадиях поставить диагноз, своевременно провести лечение, сократив количество осложнений.

2. Разработанный способ прогнозирования течения кератоконуса у детей, заключающийся в разработке математической формулы, включающей статистически значимые коэффициенты корреляции, позволяет осуществить контроль за течением кератоконуса в детской популяции.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты исследований и разработанная методика внедрены в практическую деятельность Отдела микрохирургии и функциональной реабилитации глаза у детей в ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России.

Результаты и положения работы включены в программу теоретических и практических занятий на циклах тематического усовершенствования врачей ИНПО, а также в лекции и практические занятия кафедры офтальмологии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ.

Апробация работы

Основные положения диссертационной работы представлены на Всероссийских научно-практических конференциях: XII Российском общенациональном офтальмологическом форуме в форме устного доклада (Москва, 2019), XXVII Международном офтальмологическом конгрессе "*Белые ночи-2021*" (Санкт-Петербург, 2021), на еженедельной научно-клинической конференции ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России (Москва, 2021 год), Международной конференции по офтальмологии «Восток-запад-2021» (Уфа, 2021), Научно-практической конференции с международным участием «Азаровские чтения..» (Судак, 2021), XIV Российском общенациональном офтальмологическом форуме в секции молодых ученых (Москва, 2021), XXVIII Международном офтальмологическом конгрессе "*Белые ночи-2020*" (Санкт-Петербург, 2020), Конференции с международным участием «Невские горизонты – 2022» (Санкт-Петербург, 2022), Научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы детской офтальмологии» (Москва, 2022).

Публикации

По материалам исследования опубликовано 4 печатных работы в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований. По теме работы получен патент РФ на изобретение № 2 766 746 от 16 июня 2021 года.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 114 листах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной характеристике

материала и методов исследования, главы собственных исследований, обсуждения и заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и использованной литературы.

Работа иллюстрирована 15 рисунками и 14 таблицами. Список использованной литературы содержит 140 источников, из них 49 - отечественных и 91- зарубежных. Работа выполнена на базе Отдела микрохирургии и функциональной реабилитации глаза у детей ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Фёдорова» Минздрава России, г. Москва под руководством д.м.н. Марковой Е.Ю.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика клинического материала

Для решения поставленных задач в период с 2019 по 2022 гг. в ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» МЗ РФ на базе Отдела микрохирургии и функциональной реабилитации глаза у детей было обследовано 306 пациентов (306 глаз) в возрасте от 4 до 17 лет с диагнозом кератоконус I стадии - 80 глаз, II стадии – 128 глаз, III – 91 глаз, IV стадии – 7 глаз. Из них мальчики – 197 (64.4%), девочки – 109 (35,6%).

Программа исследования включала 2 основных этапа:

1 этап - формирование диагностических критериев и создание оптимизированной технологии диагностики кератоконуса у детей на разных уровнях оказания медицинской помощи. В первый этап вошло 306 пациентов. Срок наблюдения составил 48 месяцев.

2 этап - оценка эффективности лечения и прогрессирования кератоконуса у детей. На втором этапе исследования все пациенты были поделены на группы: 1 группа пациентов после проведения SXL включала 198 пациентов, 2 группа без проведения какого-либо хирургического лечения (по тем или иным причинам) - 101 пациент. Пациенты, не вошедшие в исследование,

имели диагноз кератоконус IV стадии (2,3%) и были направлены в отдел хирургии роговицы

Из первой и второй группы пациенты были отобраны (n=30) для реализации третьей задачи.

Основная группа (30 пациентов, 30 глаз) – дети, с диагнозом кератоконус I-II стадии, которым проведен акселерированный эпи-офф кросслинкинг роговичного коллагена. Срок наблюдения составил не менее 12 месяцев. Контрольная группа (30 пациентов, 30 глаз) с диагнозом кератоконус I – II стадии без хирургического лечения. Срок наблюдения составил не менее 12 месяцев.

Методы обследования. Всем пациентам клинично-функциональные исследования проводились до и после лечения в динамике: через 3-4, 6-8 и 12-24 месяцев.

У всех пациентов, вошедших в исследование, выполнены стандартные офтальмологические обследования, включавшие визометрию, авторефрактокератометрию, пахиметрию, биомикроскопию и офтальмоскопию. Учитывая тот факт, что проводимое исследование было направлено на оценку состояния роговицы, в данной работе использовали высокотехнологичные методы исследования такие как ОКТ, Шеймпфлюг-томография, конфокальная микроскопия.

Техника операции. Кросслинкинг роговичного коллагена проводился по стандартной методике, с использованием акселерированного эпи-офф протокола. Данный вид хирургической операции проводился автором диссертации совместно с д.м.н. Марковой Е.Ю.

CXL выполнялся под местной анестезией 96,5% пациентов, 3,5% операция проводилась в условиях общей анестезии, что связано с младшим возрастом и наличием сопутствующей патологией.

Статистическая обработка результатов. Статистическую обработку данных проводили с использованием программ Statistica 10.0 («Stat Soft», США) и Microsoft Office Excel 2016 («Microsoft», США). Характер

распределения данных оценивали с использованием критерия Шапиро-Уилка. Данные представлены в формате Me (Q1; Q3), где Me – медиана, Q1 и Q3 – нижний и верхний квартили соответственно, а также в виде $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD (Standard Deviation) – стандартное отклонение. Сравнение значений до и после операции с нормальным распределением данных проводили с использованием Т-критерия Стьюдента для зависимых выборок с распределением, отличным от нормального с использованием критерия Вилкоксона. Для выявления соотношения между количественными показателями проводили множественный регрессионный анализ, а также корреляционный анализ по Спирмену. Силу корреляционной связи определяли в соответствии со шкалой Чеддока (по абсолютной величине): менее 0,10 – связь отсутствует, 0,1-0,3 – слабая, 0,3-0,5 – умеренная, 0,5-0,7 – средняя, 0,7-0,9 – высокая, 0,9 и более – очень высокая. Статистически достоверными признавали различия, при которых уровень достоверности (p) $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Исследование анамнестических данных пациентов с кератоконусом для выявления факторов риска у детей

При анализе данных по коморбидному фону, выявлено, что у 68% детей имелась сопутствующая общесоматическая патология, которая характерна для синдрома ДСТ (дисплазии соединительной ткани) (Рисунок 1), у 7% пациентов был диагностирован синдром Дауна, генетически подтвержденный, а 15% имели отягощенный семейный анамнез.



Рисунок 1 - Внешние признаки соединительно-тканых заболеваний

При анализе данных обследования и анамнеза 306 пациентов, отмечены следующие закономерности прогрессирования кератоконуса у детей различные по половому признаку: максимальное прогрессирование отмечено у девочек период 11-13 лет ($12 \pm 1,3$), у мальчиков – 14-16 лет ($15 \pm 1,4$).

В ходе исследования были выделены группы риска прогрессирования кератоконуса у детей, а именно:

- группа риска по половому признаку: у девочек период 11-13 лет ($12 \pm 1,3$), у мальчиков – 14-16 лет ($15 \pm 1,4$),
- наличие общесоматической патологии, характерной для синдрома ДСТ.

Анализ диагностики кератоконуса у детей на разных уровнях оказания медицинской помощи

Важная роль отводилась анализу диагностических критериев, которыми пользовались врачи-офтальмологи в условиях учреждения 1 и 2 уровня, путем их анкетирования по специально разработанной анкете. Всего было опрошено 85 специалистов. Среди 85% респондентов имели стаж работы по специальности более пяти лет, в том числе 47% из них со стажем двадцать лет и более. Врачи, принявшие участие в опросе, представляли следующие звенья офтальмологической службы: врачи районных и

ведомственных поликлиник составили 37%, консультативно-диагностических центров - 29%, офтальмологи многопрофильных стационаров - 16%, частных офтальмологических кабинетов - 10%, сотрудники специализированных офтальмологических центров - 8% респондентов.

Результаты анкетирования врачей показали, что подавляющее большинство специалистов охарактеризовали проблему диагностики детского кератоконуса как актуальную или очень актуальную (69%), при этом 82% из них признались, что испытывают затруднения при ранней диагностике кератоконуса, особенно у детей.

Большинство респондентов (67%) назвали основным симптомом кератоконуса несимметричное снижение остроты зрения, а также трудности выполнения скиаскопии и подборе оптической коррекции (57%). Более половины опрошенных (56%) указали, что в качестве основного метода диагностики используют биомикроскопию. Имеют возможность провести пахиметрию на своем рабочем месте только 19%, биомикроскопию и кератотопографию - 18%, располагают всеми современными методами, в том числе кератотомографией и конфокальной микроскопией, всего лишь 6% опрошенных. Для верификации диагноза, по мнению врачей, наиболее информативным явился комплекс методов исследования, что отметили 67% респондентов.

При анкетировании 306 пациентов было выявлено, что на 1 уровне в 76% случаев ставился диагноз миопия, миопический астигматизм, в 20% - ПИНА, в 3% - неврит и 1% - истерическая амблиопия. На 2 уровне: 50% - миопия, миопический астигматизм, 5% - ПИНА, 40% - подозрение на кератоконус, 5% - кератоконус. На 3 уровне: 5% - миопия, миопический астигматизм, 2% - ПИНА, 2% - подозрение на кератоконус, 93% - кератоконус (Таблица 1).

Таблица 1–Диагнозы, которые были поставлены пациентам с КК на разных уровнях ОМП

Анкетированные пациенты (n=306)						
Диагноз	Миопия, миопический астигматизм	Неврит	Истерическая амблиопия	ПИНА	Подозрение на КК	КК
1 уровень	76%	3%	1%	20%		
2 уровень	50%			5%	40%	5%
3 уровень	5%			2%	2%	93%

С учетом представленных выше данных, на первом и втором уровнях оказания медицинской помощи диагностика кератоконуса крайне низка, и только на третьем уровне составляет 93%.

В связи с этим была разработана оптимизированная технология диагностики КК на разных уровнях оказания медицинской помощи, представленная, которая выделила необходимые критерии ранней диагностики кератоконуса у детей.

По данным анкетирования, лишь в учреждениях 3-го уровня оказания медицинской помощи возможна верификация диагноза в полном объеме с помощью высокотехнологичных методов диагностики, таких как Шеймпфлюг-томография, ОКТ, которые позволили на ранних стадиях заболевания поставить диагноз и начать лечение, что особенно важно в детском возрасте в связи с более быстрым прогрессированием кератоконуса.

Большую роль в данном вопросе стоит предавать повышению уровня профессиональной грамотности кадров и оснащению учреждений современным оборудованием. Созданная оптимизированная технология диагностики на разных уровнях оказания медицинской помощи с учетом данных общесоматической патологии и определения возрастных групп риска прогрессирования у детей, позволила на ранних стадиях выявить

кепатококус у детей, тем самым предотвратить осложнения, вызванные поздней диагностикой.

Оценка эффективности, безопасности и определение показаний к проведению акселерированного эпи-офф кросслинkinга роговичного коллагена у детей на основании анализа клинико-функциональных результатов

Для решения поставленной задачи было проведено исследование в двух направлениях:

- на основании анализа клинико-функциональных результатов данных обследования определить эффективность и безопасность кросслинkinга роговичного коллагена у детей с кератоконусом I-II стадии;
- на основании анализа исходных параметров роговицы определить показания для проведения кросслинkinга роговичного коллагена у детей.

Под наблюдением находилось 306 детей с кератоконусом I-IV стадии. 198 из них был проведен кросслинkinг роговичного коллагена: 95% пациентов – акселерированный эпи-офф и 5% КЛ-ассистированный акселерированный эпи-офф. Остальная часть пациентов (n=101) по тем или иным причинам не были прооперированы в клинике. В 5,5% случаев было отмечено прогрессирование КК в сроке наблюдения не менее 12 месяцев.

В данный этап исследования вошли пациенты с диагнозом кератоконус, разделенные на основную и контрольную группы, наблюдавшиеся в ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова не менее 6 месяцев. В первую и вторую группу отбор пациентов проводился по следующим критериям:

- прогрессирующий кератоконус I-II стадий;
- показатель кератометрии роговицы менее 58,0 дптр;
- толщина роговицы более 400 мкм;
- прозрачная роговица (без грубых помутнений и рубцовых изменений);
- отсутствие сопутствующих инфекционных заболеваний глаз.

В первую группу исследования было включено 30 пациентов (30глаз)

((70,5%) 21 мальчик, (29,5%) 9 девочек) с медианным возрастом $13,4 \pm 3,3$.

Через 1 месяц после кросслинкинга роговичного коллагена минимальная толщина роговицы уменьшилась с 460,00 (445,00; 477,00) до 453,00 (439,00; 471,00), через 6 месяцев стала 456,00 (440,00; 476) и через 12 месяцев 457,00 (441,00; 477,00) ($p > 0,05$ по сравнению с данными до операции) (рисунок 2).

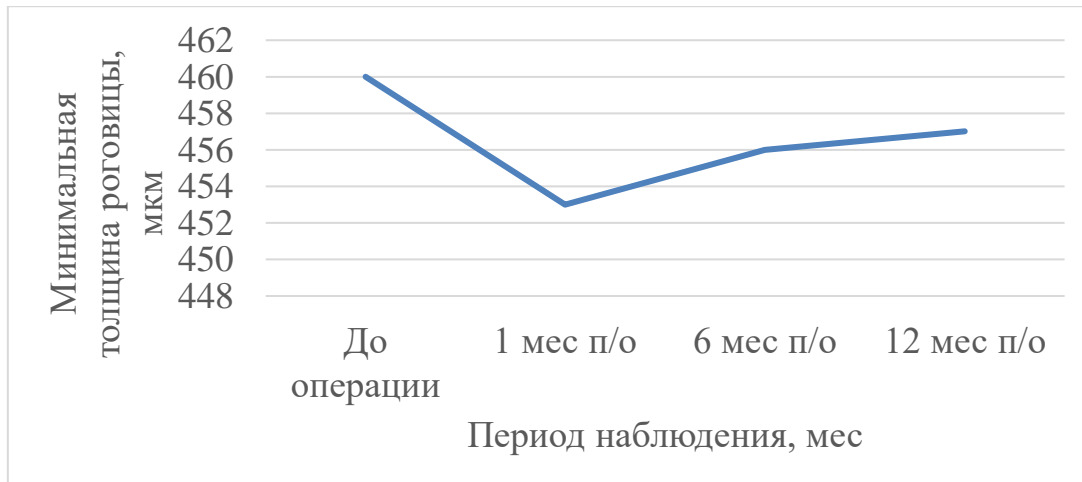


Рисунок 2 - Минимальная толщина роговицы до и после кросслинкинга у детей

Через 1 месяц после CXL кератометрия K1 уменьшилась с 44,60 (43,20; 46,90) до 44,10 (42,80; 46,60), через 6 месяцев стала 44,30 (42,70; 46,30) и через 12 месяцев 44,60 (42,90; 46,50) ($p > 0,05$ по сравнению с данными до операции) (Рисунок 3).

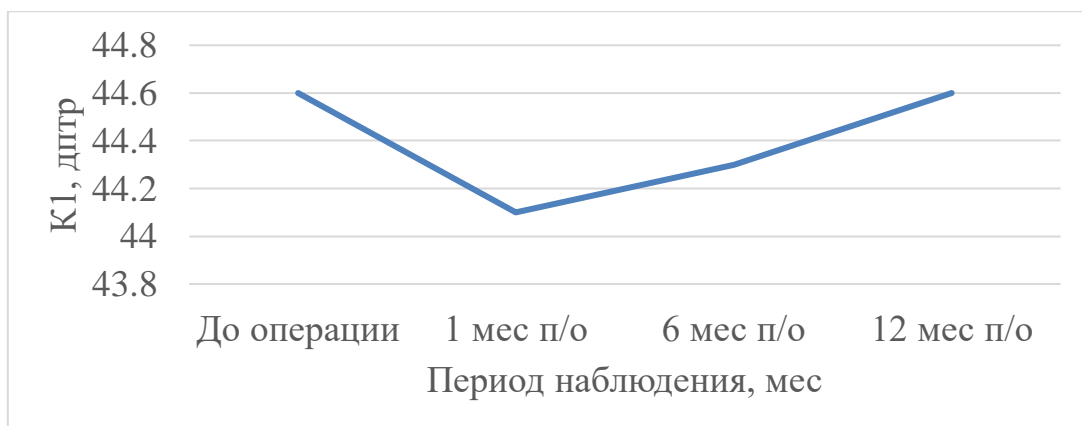


Рисунок 3 - Кератометрия K1 до и после CXL у детей

Через 1 месяц после СХЛ кератометрия К2 уменьшилась с 48,30 (47,30; 51,25) до 48,00 (47,10; 48,90), через 6 месяцев стала 48,15 (47,20; 49,00) и через 12 месяцев 48,20 (47,21; 49,20) ($p > 0,05$ по сравнению с данными до операции) (рисунок 4).

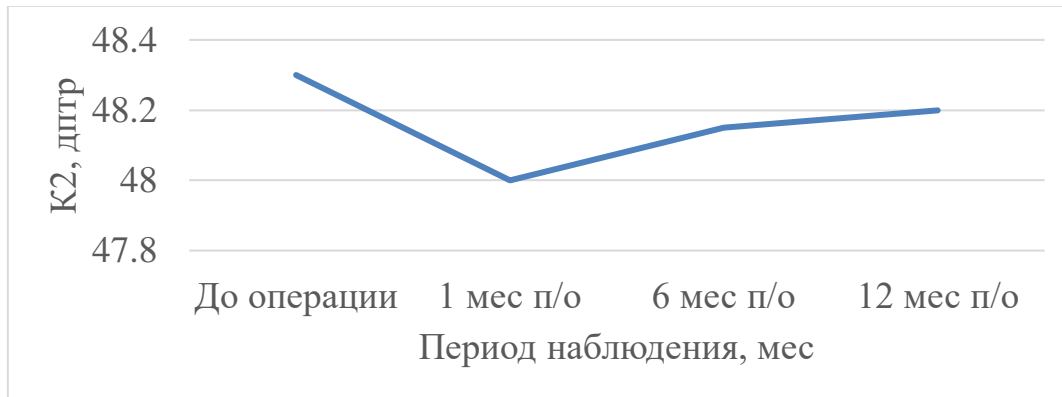


Рисунок 4 - Кератометрия К2 до и после СХЛ у детей

Через 12 месяцев после операции НКОЗ и МКОЗ были статистически значимо выше, чем до операции ($p < 0,05$, критерий Вилкоксона) (рисунок 5).

Данные сферэквивалента рефракции субъективно и цилиндрического компонента рефракции через 12 месяцев после операции были статистически значимо меньше данных до операции ($p < 0,05$, Т-критерий Стьюдента для зависимых выборок).

Через 12 месяцев после кросслинкинга данные сферэквивалента рефракции объективно, сферы (субъективно и объективно), цилиндра объективно, элевации передней и задней поверхности роговицы, минимальной толщины роговицы и кератометрии (К1 и К2) статистически значимо не отличались от данных до операции ($p > 0,05$).

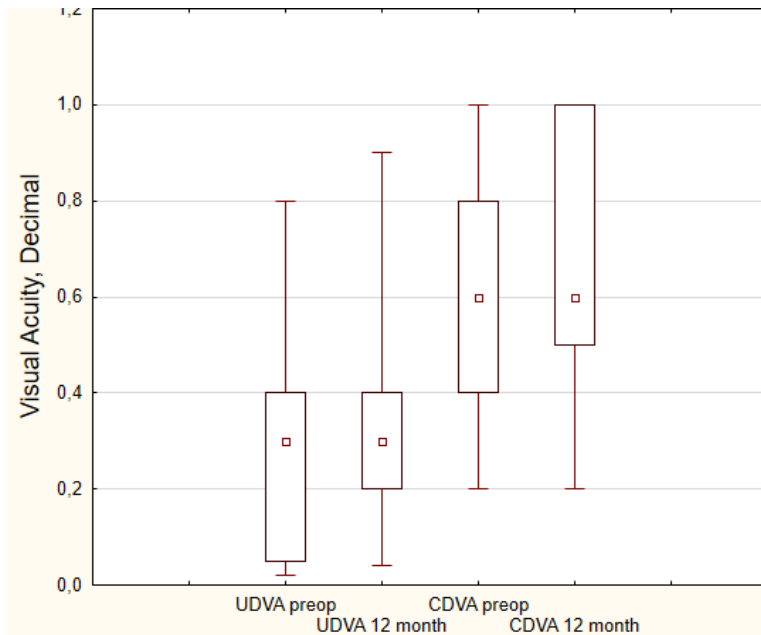


Рисунок 5 - Острота зрения до и после кросслинкинга роговичного коллагена

Всем пациентам основной группы проводились ОКТ и конфокальная микроскопия через 3 недели, где оценивались глубина залегания демаркационной линии и гистологические изменения, характерные для КК.

Для оценки скорости прогрессирования кератоконуса у детей в группу контроля вошли 30 пациентов (30 глаз), которым не проводился кросслиндинг роговичного коллагена (по тем или иным причинам).

Через 12 месяцев после первого осмотра НКОЗ, МКОЗ и минимальная толщина роговицы были статистически значимо меньше ($p < 0,05$).

Данные сферэквивалента рефракции, цилиндра как субъективно, так и объективно, данные сфера объективно, элевация передней и задней поверхностей роговицы, а также кератометрия (K1 и K2) были статистически значимо больше через 12 месяцев после первого осмотра ($p < 0,05$).

Через 12 месяцев после первого осмотра данные сферы субъективно статистически значимо не отличались ($p > 0,05$).

Послеоперационный период и осложнения после СХЛ

В раннем послеоперационном периоде пациентам назначали инстилляцию антисептика и репаративных препаратов. В первые 1-2 дня пациенты жаловались на незначительные болевые ощущения в

оперированном глазу, светобоязнь и слезотечение. Мягкую контактную линзу удаляли на 5-й день после операции и оставляли ту же схему лечения до 7-10 дней. При окрашивании флюоресцеином определялось полное восстановление эпителия роговицы на 2-4 сутки.

В раннем послеоперационном периоде задержка эпителизации отмечалась в 4,04% случаев (8 глаз). В течение первых 10 дней после проведения кросслинкинга роговичного коллагена по акселерированной методике в 13,6 % случаях (27 глаз) выявлен отек роговичной ткани, который исчезал к

В 1,5% случаев (3 глаза) был выявлен кератит неясной этиологии, который развивался в течение 1 недели после операции, связанный с нарушением комплаенса.

Показания к кросслинкингу роговичного коллагена у детей

При сравнении групп пациентов, которым был проведен СХЛ и данных пациентов, которые не использовали хирургическое лечение было выяснено, что применение СХЛ у детей является более эффективным и безопасным методом профилактики прогрессирования кератоконуса, что доказано результатами настоящего исследования, которые представлены в главе 3.3.1. На основании дооперационных данных были разработаны показания к кросслинкингу роговичного коллагена, которыми явились:

1. Минимальное значение Pentacam-пахиметрии: 385-475 мкм;
2. К1 от 45,10 до 53,60 дптр, К2 от 49,00 до 65,40 дптр;
3. Pentacam HR – паттерн в виде «острова», элевация передней поверхности роговицы 8-78,00 мкм;
4. Pentacam HR – паттерн в виде «острова», элевация задней поверхности роговицы 28-143,00 мкм;

Разработка способа прогнозирования течения кератоконуса у детей

В результате проведенного анализа была получена формула, для

вычисления коэффициента прогрессирования КК через 12 месяцев после кросслинкинга:

$$TP_2 = 49,868 + 0,866 * TP_1 + 14,551 * MKOЗ,$$

где TP_2 – коэффициент прогнозируемой минимальной толщины роговицы через 12 месяцев после кросслинкинга в мкм; 49,868 – независимая константа; MKOЗ - максимально корригируемая острота зрения в десятичной системе; TP_1 – минимальная толщина роговицы до проведения кросслинкинга в мкм.

Вышепредставленная формула имеет скорректированный коэффициент детерминации $R^2 = 0,950$ ($p < 0,000$).

Техническим результатом явилось получение эффективного и безопасного способа прогнозирования прогрессирования кератоконуса у детей после проведения CXL за счет определения статистически значимых показателей, позволяющих определить дальнейшую тактику введения пациента.

ВЫВОДЫ

1. Результаты исследования оценки особенностей коморбидного фона у пациентов с кератоконусом показали, что у 68% детей имелась сопутствующая общесоматическая патология (в том числе генетически обусловленная), которая характерна для синдрома дисплазии соединительной ткани: с поражением костно-скелетной системы (35%), эктодермальными (16%) и мышечными (10%) проявлениями, с патологией висцеральных органов и систем (39%). Выявлено, что у 7% пациентов был диагностирован синдром Дауна, а 15% имелиотягощенный семейный анамнез. Выявлены особенности прогрессирования кератоконуса у детей, связанные с полом и возрастом: у девочек период максимального прогрессирования 11-13 лет ($12 \pm 1,3$), у мальчиков – 14-16 лет ($15 \pm 1,4$) ($p = 0,012$).
2. Предложенная оптимизированная технология диагностики кератоконуса

у детей основана на преемственности уровней оказания медицинской помощи: 1 этап (1 и 2 уровень оказания медицинской помощи) – выявление групп риска, с учетом данных анамнеза, включая семейный анамнез и коморбидные состояния, а также данные инструментальных исследований (визометрии, скиоскопии, авторефрактометрии, биомикроскопии, пахиметрии); 2 этап (3 уровень оказания медицинской помощи) – верификация диагноза на основании высокотехнологичных методов исследования (Шеймпфлюг-томография, ОКТ, конфокальная микроскопия).

3. На большом клиническом материале (n=198) доказана эффективность и безопасность акселерированного эпи-офф кросслинкинга роговичного коллагена у детей с кератоконусом I-II стадий. Сравнительный анализ послеоперационных показателей остроты зрения (через 12 месяцев после операции НКОЗ и МКОЗ были статистически значимо выше, чем до операции ($p < 0,05$)), рефракции (данные сферозэквивалента рефракции субъективно и цилиндрического компонента рефракции через 12 месяцев после операции были статистически значимо меньше данных до операции ($p < 0,05$)), элевации передней и задней поверхности роговицы, минимальной толщины роговицы и кератометрии (K1 и K2) статистически значимо не отличались от данных до операции ($p > 0,05$), что доказывает эффективность CXL как метода торможения прогрессирования КК у детей с I-II стадиями.
4. Определены показания для проведения кросслинкинга роговичного коллагена у детей: 1. Минимальное значение Pentacam-пахиметрии: 385-475 мкм; 2. K1 от 45,10 до 53,60 дптр, K2 от 49,00 до 65,40 дптр; 3. Pentacam HR – паттерн в виде «острова», элевация передней поверхности роговицы 8-78,00 мкм; 4. Pentacam HR – паттерн в виде «острова», элевация задней поверхности роговицы 28-143,00 мкм.
5. Исходя из данных клинико-функциональных параметров роговицы, разработана формула расчета коэффициента прогнозирования

прогрессирования кератоконуса у детей после проведения кросслинкинга роговичного коллагена, которая определила группу 1 - с высоким риском прогрессирования (при TP2 400-450 мкм) и группу 2 - с относительно благоприятным течением (при TP2 более 450 мкм), что позволило сформулировать различные показания сроков диспансерного наблюдения в этих группах.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Диагностика кератоконуса на 1 и 2 уровнях оказания медицинской помощи основывается на данных визометрии, рефрактометрии, скиаскопии, пахиметрии, а на 3 уровне оказания медицинской помощи на результаты, полученные при оптической когерентной томографии или Шеймпфлюг-томографии, как обладающие наибольшей чувствительностью и специфичностью.

2. Врачам-педиатрам, наблюдающим детей с синдромами Дауна, Марфана, проявлениями дисплазии соединительной ткани необходимо рекомендовать пациентам обследование врача-офтальмолога для исключения кератоконуса.

3. Пациентам из групп риска необходимо рекомендовать наблюдение с оценкой данных стандартных и высокотехнологичных методов исследования.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Маркова, Е. Ю. Кератоконус у детей / Е. Ю. Маркова, **Г. В. Авакянц** // Российская детская офтальмология. – 2021. – № 2. – С. 56-60.

2. Маркова, Е. Ю. Кросслинкинг роговичного коллагена у ребенка с кератоконусом / Е. Ю. Маркова, **Г. В. Авакянц** // Российская детская офтальмология. – 2021. – № 3. – С. 33-38. – DOI 10.25276/2307-6658-2021-3-33-38.

3. Маркова, Е. Ю. Кератоконус у детей. Современные возможности лечения / Е. Ю. Маркова, **Г. В. Авакянц**, Е. В. Кечин // Офтальмология. – 2021. – Т. 18. – № 4. – С. 840-844. – DOI 10.18008/1816-5095-2021-4-840-844.

4. Маркова, Е.Ю. Патология органа зрения у детей как симптом дисплазии соединительной ткани / Е. Ю. Маркова, **Г. В. Авакянц**, Л. В. Аминулла, А. З. Цыганов // Российская детская офтальмология. – 2022. – № 1. – С. 35-42. – DOI 10.25276/2307-6658-2022-1-35-42.

Патент по теме диссертации

Патент № 2766746 С1 Российская Федерация, МПК А61В 3/028, А61В 3/10. Способ прогнозирования течения кератоконуса у детей после проведения кросслинкинга: № 2021117350: заявл. 16.06.2021:опубл. 15.03.2022 / Е. Ю. Маркова, Е. В. Кечин, **Г. В. Авакянц**, М. Р. Образцова; заявитель ФГАУ "НМИЦ "МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н. Федорова" Минздрава РФ.

Список сокращений

КК – кератоконус

КОЗ - корригированная острота зрения

НКОЗ – некорригированная острота зрения

ОКТ – оптическая когерентная томография,

ОМП - оказания медицинской помощи

СХЛ - кросслинкинг роговичного коллаген

Биографические данные

Авакянц Гоар Вардановна, 1993 года рождения, в 2017 году окончила Северо-Осетинскую Государственную Медицинскую Академию по специальности «Лечебное дело».

С 2017 по 2019 гг. проходила обучение в ординатуре по специальности «Офтальмология» в ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова», г. Москва.

С 2019 по 2022 гг. зачислена в очную аспирантуру по специальности

«3.1.5 – Офтальмология» в ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, г. Москва.

Авакянц Г.В. является автором 12 научных публикаций и 2 патентов на изобретение, из них по теме диссертации опубликованы 4 печатных работы, в периодических изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ для публикации материалов, используемых в диссертационных работах на соискание ученой степени кандидата/доктора наук. Основные положения диссертации защищены одним патентом РФ на изобретение, 1 заявка на изобретение.

Призер (II место) на конкурсе «Молодые ученые» в рамках Научно-практической конференции с международным участием «XV Российский Общенациональный Офтальмологический Форум», г. Москва, 2021 г.

