

САХНОВ СЕРГЕЙ НИКОЛАЕВИЧ

**КОМПЛЕКСНАЯ МЕДИКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА
ДИАГНОСТИКИ, ОПТИКО-РЕКОНСТРУКТИВНОЙ ХИРУРГИИ И
ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С
ИНВАЛИДИЗИРУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИЕЙ РОГОВИЦЫ**

3.1.5 - офтальмология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

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

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор
Малюгин Борис Эдуардович.

Официальные оппоненты:

Калинников Юрий Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры глазных болезней Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова, врач-офтальмолог ФГБУ «Клиническая больница» управления делами Президента Российской Федерации;

Слонимский Алексей Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, врач-офтальмолог ООО «Московская Глазная Клиника»;

Шелудченко Вячеслав Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник ФГБНУ НИИ глазных болезней РАМН.

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ» (РУДН)

Защита диссертации состоится 20 июня 2022 года 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, Москва, Бескудниковский бульвар, дом 59А.

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

Автореферат разослан «...» 2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Мушкова Ирина Альфредовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Качество зрения человека существенно зависит от состояния роговицы, являющейся важным элементом оптического аппарата глаза, обеспечивающим две трети его преломляющей силы, а также защищающим структуры передней камеры (Краснер К.Ю., Суровцева М.А., Трунов А.Н., 2021). Нередко наиболее эффективным способом лечения патологии роговицы становится кератопластика, являющаяся одной из самых распространенных операций по трансплантации солидных тканей. Разработка и внедрение послойных методов трансплантации роговицы позволяют получить лучшие анатомические результаты за счет снижения риска реакции отторжения трансплантата, однако сквозная кератопластика по-прежнему является одной из самых востребованных технологий кератопластики. Она является методом выбора для пациентов с рубцовыми изменениями стромы роговицы или ее поверхностных слоев, не позволяющих получить высокий функциональный результат при послойных технологиях (Оганесян О.Г., Нероев В.В., Гундорова Р.А. и др., 2010; Anshu A., Price M.O., Price F.W., 2012; Малюгин Б.Э., Измайлова С.Б., Айба Э.Э. и др., 2013; Измайлова С.Б., Малюгин Б.Э., Пронкина С.А. и др., 2014; Fuest M., Ang M., Htoon H.M., Tan D., Mehta J.S., 2017).

Однако результаты кератопластики в значительной степени зависят не только от технологии операции, но и от исходной патологии роговицы. Так, у пациентов с кератоконусом (кератопластика низкого риска) вероятность успешного приживления трансплантата высока и составляет более 90% (Труфанов С.В., Суббот А.М., Маложен С.А. и др., 2016). Однако при кератопластике высокого риска, когда у реципиентов наблюдаются хроническая офтальмопатология, вторичные иммунодефициты, гормонозависимые заболевания, риск помутнения или отторжения трансплантата составляет от 18 до 79% (Гундорова Р.А., Илуридзе С.Л., Макаров П.В. и др., 2011; Газизова И.Р., Батыршин Р.А., Примов Р.Э., Мадьярова Л.Р., 2014).

Известно, что результат приживления кератотрансплантата примерно в 80% случаев зависит от исходного состояния иммунитета и динамики его показателей

после операции, именно поэтому в последние годы в зарубежной и отечественной литературе активно обсуждается прогностическая роль составляющих иммунной системы при реакциях отторжения кератотрансплантата (Комах Ю.А., Борзенок С.А., Петричук С.В., Самохина И.В., 2017; Yamaguchi T., Higa K., Tsubot K., Shimazaki J., 2018; Нероев В.В., Балацкая Н.В., Ченцова Е.В., Шамхалова Х.М., 2020). В случае нарушения иммунной привилегии роговицы или иных патологий может развиваться реакция отторжения трансплантата, что в итоге приведет к его помутнению (Hori J., 2008; Нероев В.В., Балацкая Н.В., Ченцова Е.В., Шамхалова Х.М., 2020). В настоящее время применяются различные хирургические и терапевтические подходы по снижению риска отторжения аллотрансплантатов роговицы при кератопластике: применение местных и системных глюкокортикоидов, иммуносупрессоров и антиметаболитов; варианты малой иммуносупрессивной терапии посредством сотрансплантации аллогенных фрагментов лимба с иммуносупрессивными свойствами (Bohringer D., Spierings E., Enczmann J. et al., 2006; Tabbara K.F., 2008; Тонаева Х.Д., Онищенко Н.А., Борзенок С.А., 2011; Bhatti N., Qidwai U., Hussain M., Kazi A., 2013).

Поиск, разработка и внедрение в клиническую практику новых предоперационных, интраоперационных и послеоперационных терапевтических стратегий является важной задачей современной офтальмотрансплантологии. Наряду с медикаментозной иммуносупрессией, в различных областях медицины с этой целью применяются методы эфферентной терапии: опубликован целый ряд работ по исследованию эффективности лечебного плазмафереза в периоперационном периоде для снижения риска отторжения трансплантируемого органа при пересадке почки, печени, сердца, легких (Higgins R., Lowe D., Hathaway M. et al., 2010; Gungor O., Sen S., Kircelli F. et al., 2011; Parolo A., Silvestre C., Neri F. et al., 2017); описана методика проведения плазмафереза при АВ0-несовместимой трансплантации различных органов (Cozzi E., Colpo A., De Silvestro G., 2017; Schmidt J.J., Asper F., Einecke G. et al., 2018; Park B.G., 2019; Balakrishnan K.R., Sureshrao K.G., Ravikumar R. et al., 2020; Hanaoka A., Naganuma T., Kabata D. et al., 2021). Кроме того, в литературе есть данные о положительном опыте применения плазмафереза для лечения широкого спектра

аутоиммунной патологии в офтальмологии, когда необходимо обеспечить ситуацию временной иммуносупрессии (Фролов А.Б., Гречаный М.П., Ченцова О.Б., 2009; Москвин С.В., Фотеева Т.С., 2017). Однако публикации о клиническом применении эфферентных методов для профилактики отторжения трансплантата роговицы в настоящее время отсутствуют.

Несмотря на высокий процент благоприятных исходов при трансплантации роговицы, даже при кератопластиках низкого риска не может быть нивелирована вероятность иммунных реакций и несостоятельности трансплантата. Разработка и внедрение послойных методов трансплантации роговицы позволяют получить лучшие анатомические результаты за счет снижения частоты отторжения трансплантата, однако сквозная кератопластика по-прежнему является одной из самых востребованных технологий кератопластики. Она является методом выбора для пациентов с рубцовыми изменениями стромы роговицы или ее поверхностных слоев, не позволяющих получить высокий функциональный результат при послойных технологиях. Данное исследование посвящено именно такой категории пациентов из группы высокого риска и способам улучшения результатов сквозной кератопластики. Поиск, разработка и внедрение в клиническую практику новых предоперационных, послеоперационных терапевтических стратегий и хирургических инноваций является важной задачей современной офтальмотрансплантологии.

Цель исследования – разработать, обосновать и внедрить в клиническую практику комплексную медико-технологическую систему лечения пациентов с хирургической патологией роговицы, основанную на персонифицированной диагностике, современных оптико-реконструктивных хирургических технологиях и методах эфферентной терапии.

Задачи исследования

1. На основе ретроспективного анализа изучить отдаленные результаты сквозных кератопластик, проведенных с использованием стандартной схемы медикаментозного сопровождения, а также клинические и демографические факторы риска помутнения роговичного трансплантата в послеоперационном периоде.

2. В ретроспективном сравнительном исследовании выявить клинические предикторы, влияющие на развитие послеоперационного помутнения трансплантата роговицы после сквозных кератопластик у пациентов с кератоконусом (кератопластика низкого риска), а также с буллезной кератопатией, исходами воспалительной патологии роговицы или рекератопластикой (кератопластика высокого риска).

3. На основании комплексного клиничко-функционального обследования пациентов с кератоконусом разработать цифровой алгоритм диагностики и определения тактики лечения пациентов с данной патологией и оценить его точность на проспективной группе пациентов.

4. Оценить в сравнительном аспекте клиничко-функциональные результаты сквозной кератопластики у пациентов с кератоконусом, а также с буллезной кератопатией, поствоспалительными помутнениями роговицы и рекератопластикой, прооперированных с применением разработанной и стандартной технологий ведения пациентов с кератопластикой.

5. На основании анализа анатомических результатов сквозной кератопластики у пациентов с кератоконусом, а также с буллезной кератопатией, поствоспалительными помутнениями роговицы и рекератопластикой, оценить эффективность предложенной комплексной системы, по сравнению с группой пациентов, прооперированных по стандартной технологии.

6. На основании результатов клиничского и лабораторного обследования на этапе планирования сквозной кератопластики низкого и высокого риска выявить факторы риска послеоперационных осложнений, провести коррекцию имеющейся патологии с использованием медикаментозных и эфферентных методов и оценить их эффективность.

7. У пациентов с кератоконусом, а также с буллезной кератопатией, поствоспалительными помутнениями роговицы и рекератопластикой, прооперированных с применением предложенной комплексной системы, изучить особенности иммунобиохимических показателей слезной жидкости и сыворотки крови и их взаимосвязь с клиничскими данными.

8. На основании изучения в динамике иммунобиохимических показателей и клинических данных пациентов с кератоконусом, а также с буллезной кератопатией, поствоспалительными помутнениями роговицы и рекератопластикой, прооперированных с применением предложенной комплексной системы, обосновать эффективность применения плазмафереза с целью профилактики реакции отторжения трансплантата.

9. На основании опыта клинического применения и результатов исследования эффективности и безопасности хирургических, эфферентных и анестезиологических методик, разработать и сформулировать медико-технологическую систему лечения пациентов с хирургической патологией роговицы.

Научная новизна

В настоящем исследовании впервые:

– проведен глубокий анализ результатов сквозной кератопластики у взрослых пациентов с использованием анализа выживаемости роговичного трансплантата (по Каплану-Мейеру) и дана оценка значимости выявленных клинических предикторов послеоперационного помутнения трансплантата роговицы, проведенная с помощью регрессионной модели Кокса;

– разработан высокоточный цифровой алгоритм диагностики стадий кератоконуса и определения оптимальной тактики лечения данной патологии и проведено его тестирование на проспективной группе пациентов;

– проанализированы особенности динамики иммунобиохимических показателей пациентов с кератоконусом, а также с буллезной кератопатией, поствоспалительными помутнениями роговицы и рекератопластикой, и их влияние на течение периоперационного периода.

– на основании изучения динамики показателей системного и локального иммунитета у пациентов с хирургической патологией роговицы до и после плазмафереза и сквозной кератопластики, обоснована целесообразность проведения плазмафереза с целью профилактики ранней реакции помутнения трансплантата роговицы;

– разработана комплексная система лечения пациентов с хирургической патологией роговицы, включающая персонифицированную диагностику кератоконуса, стратификацию факторов риска отторжения трансплантата и их коррекцию, внедрение современных высокотехнологичных методов трансплантационной и оптико-реконструктивной хирургии роговицы и методов эфферентной терапии.

Практическая значимость исследования

1. На основе анализа клинико-функциональных показателей глаз пациентов с кератоконусом в сочетании с современными методами оценки статуса роговицы (кератотопография, кератотомография, абэррометрия, пахиметрия и др.), в аспекте современных классификаций кератоконуса с применением методов машинного обучения, с интеграцией большого массива клинических данных (база данных – 47 419 глаз, 23 515 пациентов), разработан оригинальный алгоритм диагностики различных стадий кератоконуса, обеспечивающий выбор оптимальной тактики лечения пациентов с данной патологией. Созданный алгоритм использован в практике на большом клиническом материале, обеспечив стандартизацию показаний к хирургическим вмешательствам, и явившись базовой основой для внедрения системы поддержки решений врача-офтальмолога.

2. Повышение точности постановки диагноза на ранних стадиях кератоконуса, основанное на комплексе инструментальных и клинических данных, обеспечивает персонифицированный подход к диагностике, своевременное и точное планирование тактики ведения таких пациентов, способствуя улучшению результатов лечения.

3. Анализ исходов сквозной кератопластики показал значительный вклад разработанных инновационных хирургических технологий, в частности, фемтолазерного сопровождения кератопластики, в обеспечение высоких биологических, оптических и функциональных результатов трансплантации роговицы.

4. Предложена и внедрена в клиническую практику оригинальная технология проведения курса терапевтического плазмафереза для подготовки пациентов к

кератопластике с целью профилактики ранней реакции иммунологического отторжения трансплантата и показана его клиническая эффективность в отдаленные сроки после операции.

5. Разработанная комплексная система диагностики, периоперационного ведения и оптико-реконструктивной хирургии пациентов с патологией роговицы обеспечивает повышение качества оказания высокотехнологичной офтальмологической помощи.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Разработанная комплексная система лечения пациентов с инвалидизирующей патологией роговицы, заключающаяся в персонализированной цифровой диагностике и определении тактики ведения кератоконуса; углубленном обследовании, выявлении и коррекции факторов риска послеоперационных осложнений с применением эфферентных методов и специфической терапии на этапе планирования кератопластики; предоперационной подготовке, включающей профилактический курс плазмафереза; применении фемтолазерного сопровождения сквозной кератопластики; выборе наиболее безопасного и эффективного анестезиологического сопровождения с учетом возраста и сопутствующей соматической патологии, а также ведении послеоперационного периода с применением различных терапевтических и хирургических методик, в зависимости от характера течения послеоперационного периода, обеспечивает лучший функциональный и анатомический результат кератопластики, по сравнению со стандартной схемой ведения.

2. Алгоритм диагностики и тактики ведения пациентов с кератоконусом, разработанный с использованием методов машинного обучения, обеспечивает высокую точность определения стадии заболевания и является интегральным компонентом системы поддержки принятия клинических решений врачом, обеспечивает стандартизацию и высокую точность диагностики.

3. Плазмаферез позволяет улучшить анатомические результаты операции трансплантации роговицы: при проведении его в предоперационном периоде

пациентам со сквозной кератопластикой с целью профилактики раннего иммунологического отторжения трансплантата прозрачное приживление трансплантата получено в 100% случаев в период 500 дней наблюдения, по сравнению с 76% в ретроспективной группе, где плазмаферез не применялся.

Апробация работы

Основные положения диссертационной работы представлены на 16-й Международной Конференции по Клинической и Экспериментальной Офтальмологии (Цюрих, 2017); XXXV Конгрессе Европейского Общества катарактальных и рефракционных хирургов – ESCRS (Лиссабон, 2017); Европейских Анестезиологических Конгрессах «Euroanaesthesia – 2018», «Euroanaesthesia – 2019» (Копенгаген, 2018; Вена, 2019); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Лазерная интраокулярная и рефракционная хирургия» (Санкт-Петербург, 2017); XV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Федоровские чтения-2018» (Москва, 2018); Межрегиональной НПК «Инновация-Информатизация-Интеграция в офтальмологии» (Сочи, 2017); XXVI Ежегодном международном офтальмологическом конгрессе «Белые ночи» (Санкт-Петербург, 2020); XII Съезде Общества офтальмологов России (Москва, 2020); 25-й и 26-й зимней сессии Европейского общества катарактальных и рефракционных хирургов – ESCRS (Virtual, 2021, 2022); Симпозиуме Черноморского Общества Офтальмологов – BSOS (Сочи, 2021); 17-м Всемирном Конгрессе Анестезиологов – WCA (Virtual, 2021); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «SOCHI-CORNEA 2021» (Сочи, 2021); Научно-клинической конференции ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России (Москва, 2021); XIX Съезде Федерации анестезиологов и реаниматологов (Москва, 2021); Научно-практическом симпозиуме по кератопластике, организуемом компанией АйЛаб (Москва, 2021); 21-м Всероссийском Конгрессе с международным участием «Современные технологии катарактальной, роговичной и рефракционной хирургии» (Москва, 2021); XI Международной научно-технической и научно-

методической конференции «Актуальные проблемы инфотелекоммуникаций в науке и образовании» - АПИНО (Санкт-Петербург, 2022).

Публикации

По материалам исследования опубликована 21 печатная работа, из них 12 – в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, 6 – в журналах, индексируемых в международных базах Scopus и Web of Science. По теме диссертационной работы получены 2 патента РФ на изобретение: № 2013156388, приоритет от 18.12.2013 г., № 2018141071, приоритет от 22.11.2018 г. и 1 положительное решение на выдачу патента РФ от 24.02.2022 на изобретение № 2021123993, приоритет от 12.08.2021 г.; 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2021661295 от 20.07.2021 г. Изданы 2 монографии, 1 учебное пособие.

Объем и структура диссертации

Текст диссертационной работы изложен на 301 странице компьютерного текста, содержит 62 таблицы и 57 рисунков. Работа состоит из введения и 6 глав, включающих обзор литературы, материалы и методы исследований, 4 глав собственных исследований, а также заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 279 источников, из них 77 отечественных и 202 зарубежных.

Внедрение результатов исследования в практику

Полученные результаты внедрены:

- в Краснодарском, Новосибирском, Санкт-Петербургском и Чебоксарском филиалах ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России;

- в содержание учебно-педагогической и исследовательской работы на кафедрах глазных болезней ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (г. Краснодар); ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (г. Ростов-на-Дону);

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (г. Ставрополь); ФГБОУ ВО «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского КФУ им. В.И. Вернадского» Минздрава РФ (г. Симферополь);

- в содержание учебно-педагогической и исследовательской работы Института непрерывного профессионального образования ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России (г. Москва).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Диссертация выполнена на базе Краснодарского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России. Протокол исследования был одобрен комитетом по биомедицинской этике Краснодарского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России. Всеми пациентами подписано письменное информированное согласие на участие в исследовании.

В ретроспективном когортном клиническом исследовании были проанализированы данные 582 пациентов с хирургическими вмешательствами на роговице, выполненными в Краснодарском филиале ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова за период с 2011 по 2019 год. Результаты кератопластик прослеживались при последующих визитах пациентов в клинику вплоть до декабря 2021 г. Таким образом, в исследование вошли данные 8 лет послеоперационного наблюдения пациентов. Из исследования были исключены 12 пациентов с диагнозом «птеригиум» и 77 пациентов, которым были выполнены лимбальная, барьерная послойная кератопластика и имплантация интрастромальных сегментов. Ретроспективные группы когортного исследования составили 493 пациента, разделенные по риску выполнения кератопластики: группа 1(Р) – 200 пациентов с диагнозом кератоконус, которым была выполнена сквозная кератопластика – кератопластика низкого риска (КНР); группа 2(Р) – 293 пациента,

которым также была выполнена сквозная кератопластика по поводу дистрофии роговицы (буллезная кератопатия, эндотелиальная дистрофия), исходов воспалительной патологии (эрозия, язва, фистула, помутнение роговицы), а также при необходимости рекератопластики – кератопластика высокого риска (КВР) (Рисунок 1).



Рисунок 1 – Дизайн ретроспективной части исследования.

Из электронной базы медицинских карт пациентов (Medwork) были получены следующие данные: возраст, пол пациентов; первичный и сопутствующие диагнозы;

дата выполнения и метод кератопластики; визометрия – некорригированная острота зрения (НКОЗ) и корригированная острота зрения (КОЗ); тонометрия. Учитывались характер и время развития послеоперационных осложнений. Анатомический результат трансплантации роговицы оценивался как прозрачное приживление или как болезнь трансплантата. Этапы анализа данных: перед операцией, при выписке, через 1 год после операции и при последнем визите пациента

Ретроспективные группы сравнительного исследования (n=93) также были разделены по риску выполнения кератопластики: группа 1С (сравнения), n = 42 – кератопластика низкого риска (КНР) – пациенты с диагнозом неосложненный кератоконус (50%); группа 2С (сравнения), n = 51 – кератопластика высокого риска (КВР) – с дистрофией роговицы (13%), поствоспалительным помутнением роговицы, осложненным кератоконусом (34%) и рекератопластикой (2%). Клинические данные пациентов этих групп были выбраны из 93 архивных медицинских карт. Ведение пациентов в периоперационном периоде, выбор хирургической и анестезиологической техник выполнялись в соответствии со стандартами, принятыми в клинике, и согласно назначениям лечащего врача. Стандартное обследование на предоперационном этапе включало в себя осмотр офтальмологом и инструментальное офтальмологическое обследование (биомикроскопия, тонометрия, визо- и периметрия), дополнительные обследования (электрофизиологические, ультразвуковые, биофизические методы, кератометрия). Выполнялись следующие хирургические методики: сквозная кератопластика (СКП), СКП с фемтосопровождением; комбинированные СКП с имплантацией ИОЛ или антиглаукомными вмешательствами. После проведения кератопластики все пациенты получали местно антибиотики, противовоспалительные и кератотрофические препараты, а также кортикостероиды в виде капель для предотвращения раннего отторжения трансплантата. Оценивались характеристики трансплантата, вид кератопластики, проводился анализ послеоперационных осложнений, сравнение их частоты в группах 1(С) КНР и 2(С) КВР. Этапы анализа данных пациентов: 0 – при госпитализации перед кератопластикой, 1-й, 3-й, 6-й, 9-й, 12-й месяцы после операции. Анатомические результаты кератопластики (прозрачное

приживление или послеоперационное помутнение трансплантата) оценивались в когортной группе – в период наблюдения 8 лет; в группах сравнения, аналогично основным группам – в период наблюдения 1,3 года (500 дней).

Для *разработки алгоритма диагностики и лечения кератоконуса* на основе технологий машинного обучения ретроспективные данные были получены с компьютерных топографов Pentacam в Головной организации (Москва) и филиалах (Краснодар, Чебоксары и Санкт-Петербург) ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России путем копирования CSV-файлов и включали измерения прибора за период 2015-2021 гг. Данные о пациентах с кератоконусом из электронных историй болезни, содержащие информацию о стадии кератоконуса и остроте зрения, были собраны вручную или автоматизировано из электронных историй болезни, содержащихся в Medwork. Эти данные были добавлены и объединены с базой данных Pentacam. В итоговой базе информация об измерениях Pentacam, а также стадии кератоконуса и остроте зрения содержалась в 734 строках. Анонимизация данных была обязательным условием их использования. После получения общей базы данных, содержащей измерения прибора Pentacam из четырех филиалов МНТК «Микрохирургия глаза», к ней были добавлены стадии кератоконуса согласно классификациям: ABCD, Amsler-Krumeich и Измайловой С.Б. Параметр остроты зрения после объединения баз данных содержался лишь в небольшом количестве строк, поэтому он не учитывался при маркировке данных.

На этапе выбора параметров прибора, которые использовались для разработки модели машинного обучения, было использовано 4 набора данных, соответственно 4 способам выставления стадий кератоконуса, приведенным выше, а также относительно стадий кератоконуса, определенных врачами (Medwork). Стадии кератоконуса являлись зависимой переменной, а 490 параметров кератотопографов – независимыми параметрами, которые выбирались по степени значимости относительно зависимой переменной. В настоящей работе был использован алгоритм Standart Scaler для нормализации независимых переменных к диапазону 0–1 и алгоритм RFE с логистической регрессией в качестве оценщика (estimator), которая обеспечивала выбор наиболее значимых параметров, соответствующих наиболее

высоким абсолютным значениям коэффициентов. Методом RFE из 490 параметров Pentacam были отобраны 10 наиболее значимых для каждого из 4 наборов данных.

На следующем этапе разработки модели машинного обучения использовался набор данных № 1, включающий выделенные на предыдущем этапе параметры, а также стадии, которые были определены по адаптированному алгоритму АК. После уменьшения размерности данных из 7 параметров прибора были выделены 2 главные компоненты. Двумерные данные, полученные в результате применения метода главных компонент (PCA), использовались в качестве входного компонента для метода классификации QDA – квадратичного дискриминантного анализа. Качественную оценку полученной модели проводили с помощью визуального анализа, для количественной оценки проводили непараметрический анализ относительно адаптированного алгоритма АК для тестового набора данных. Для хранения и работы с данными использовался локальный сервер. Обработка, трансформация, анализ данных и разработка модели машинного обучения проводились с использованием языка программирования Python 3 и открытых библиотек: numpy, pandas, seaborn, matplotlib, plotly, scikit-learn.

Данная часть работы проводилась совместно с Санкт-Петербургским государственным университетом телекоммуникаций им. проф. М.А. Бонч-Бруевича под руководством заведующего кафедрой защищенных систем связи к.м.н. Красова Андрея Владимировича.

Тестирование модели алгоритма было проведено на проспективной группе: основная группа 3 (O), $n = 20$, в которую вошли пациенты с кератоконусом и здоровые лица с подозрением на кератоконус.

Проспективное сравнительное исследование результатов кератопластики в группах низкого и высокого риска. Пациенты ($n = 63$), вошедшие в проспективное (2019-2021 гг.) сравнительное клиническое исследование, были разделены на три группы. В группу 1(O) КНР вошел 21 пациент с неосложненным кератоконусом (50%); в группу 2(O) (КВР) – также 21 пациент с дистрофией роговицы (12%), поствоспалительным помутнением роговицы, осложненным кератоконусом (35%) и рекератопластикой (2%). В этих группах с профилактической целью перед

выполнением сквозной кератопластики был проведен курс плазмафереза. Контрольная группа К (n = 21) - условно-здоровые лица обоего пола в возрасте 18-60 лет, которым были проведены иммунологические исследования, аналогично пациентам основных проспективных групп (Рисунок 2).

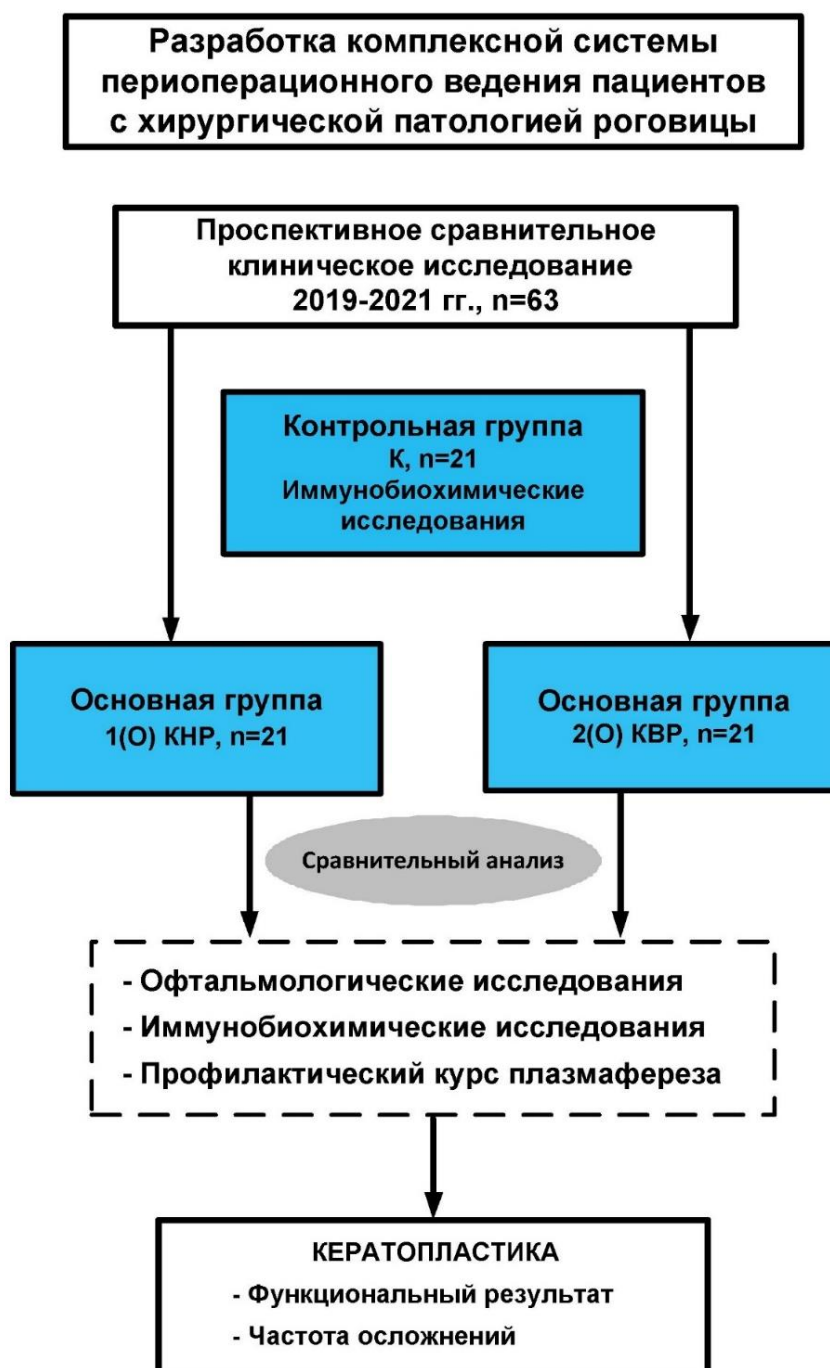


Рисунок 2 – Дизайн проспективной части исследования

Этапы анализа данных пациентов основных групп: 0 – при госпитализации перед кератопластикой, 1-й, 3-й, 6-й, 9-й, 12-й, 16-й месяцы после операции.

Анатомические результаты кератопластики – прозрачное приживление или послеоперационное помутнение трансплантата – оценивались в основных группах в период наблюдения 1,3 года (500 дней).

Критерии включения. Ретроспективная когортная группа – все пациенты, которым была выполнена сквозная кератопластика в период 2011-2019 гг. Основные группы и группа сравнения (возраст 18-70 лет) – пациенты с патологией роговицы, требующей выполнения сквозной кератопластики: с рубцовыми изменениями стромы роговицы или ее поверхностных слоев, которые не позволяют получить высокий функциональный результат при послойных технологиях кератопластики.

Критерии исключения: пациенты с декомпенсированной сопутствующей патологией; пациенты с травматическим повреждением роговицы.

Всего в работе использовались данные исследований 47 419 глаз (23 515 пациентов) из базы Pentacam и данные 665 пациентов ретро- и проспективных групп, а также здоровых добровольцев.

Методы обследования пациентов и донорского материала. Офтальмологическое обследование в основных группах и группах сравнения включало рефрактометрию, кератометрию, определение остроты зрения с коррекцией и без, определение ВГД, УЗ биометрию, определение ПЭК, тест Ширмера, оценку роговицы на окулайзере, кератотопографию, ОКТ переднего отрезка, электрофизиологическое и функциональное исследование функций разных структур зрительного анализатора, определение РОЗ. Общеклинические лабораторные методы диагностики в основных группах включали: общий анализ крови, биохимический анализ крови (общий белок), определение группы крови и Rh-фактора, определение С-реактивного белка (количественное), определение Ig G ВПГ 1,2 типа, Ig M ВПГ 1,2 типа, авидность ВПГ 1,2 типа, Ig G ЦМВ, Ig M ЦМВ, авидность ЦМВ, Ig G Candida, Ig M Candida. Иммунологические исследования (в основных и в контрольной группах) включали оценку уровня цитокинов в слезной жидкости - IL1 β , IL6, IL4, IL17A, фактора роста TGF- β 2, молекул sCD30 и секреторного IgA; в плазме крови - IL1 β , IL6, IL4, IL17A, общий IgM, общий IgG, оцениваемые методом ИФА. По данным иммунограммы до и после проведения плазмафереза оценивали: уровень

C-реактивного белка; выполнялся NBT-тест для оценки оксидазных микробицидных систем нейтрофильных гранулоцитов (НГ) - определение стимулированного цитохимического индекса (СЦИ) и коэффициента мобилизации (КМ).

Характеристика анестезиологического пособия. Операция СКП у пациентов ретроспективных групп проводилась в условиях общей внутривенной или комбинированной ларингомасочной анестезии с применением внутривенной или ингаляционной индукции и поддержанием основной анестезии внутривенными или газообразными анестетиками. У пациентов проспективных групп для проведения общей анестезии использовалась стандартная методика с общими анестетиками – ксеноном или десфлураном. Анальгезия поддерживалась введением наркотических и ненаркотических анальгетиков. Мониторировались гемодинамические показатели, ЭКГ, сатурация O₂ и газовый состав дыхательной смеси. Неинвазивный мониторинг проводился кардиомонитором "PVM-2703" Nihon Kohden. Экстубация после кератопластики, если не было противопоказаний, проводилась при восстановленном спонтанном дыхании на глубоком уровне седации.

Статистическая обработка данных. Статистическая обработка данных выполнялась с помощью программ STATISTICA 13.3 (StatSoft Inc., США) и StatPlus 2009. В сравнительных исследованиях был произведен расчет необходимого количества пациентов в группе с учетом мощности исследования 80%, уровня значимости 0,05 и полученной в ретроспективной оценке частоты осложнений в группе высокого и низкого риска. Проверка гипотезы о правильном распределении данных осуществлялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Данные с нормальным распределением представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение, с распределением, отличным от нормального – в виде медианы, нижнего (25%) и верхнего (75%) квартилей (Me(Q1-Q3)). Для оценки статистически значимых различий при парных сравнениях зависимых групп использовался непараметрический критерий Вилкоксона (W-test), для зависимых групп – непараметрический критерий Манна-Уитни (U-критерий), различия между группами считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Исходные характеристики пациентов в разных группах и результаты лечения сравнивались с помощью критерия Хи-

квадрат для дихотомических (категориальных) переменных и парного Т-теста для продолжающихся (количественных) переменных. Для сравнения одной переменной на разных этапах исследования применялся Т-тест для зависимых переменных. С помощью метода Каплан-Майера (времен жизни) вычислялась выживаемость трансплантата. Для оценки зависимости длительности выживания трансплантата от независимых переменных использовался метод множественной регрессии и регрессионные модели.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа состояла из четырех этапов, выполнение которых было направлено на решение поставленных задач.

Ретроспективное когортное исследование результатов кератопластик

Исследование велось по следующим направлениям:

- формирование клинических групп пациентов и протокола исследования;
- анализ результатов кератопластик, выполненных в 2011-2019 гг.;
- оценка влияния факторов риска послеоперационного помутнения трансплантата роговицы;
- анализ функциональных результатов кератопластики.

На первом этапе была проведена оценка эффективности стандартной схемы ведения пациентов при хирургическом лечении патологии роговицы: анализ функциональных и анатомических результатов трансплантации роговицы, а также выявление факторов риска развития периоперационных осложнений у пациентов с кератопластикой. Для этого было проведено ретроспективное когортное исследование результатов кератопластик и сравнительное исследование данных пациентов ретроспективных групп с кератопластикой низкого и высокого риска.

Анализ результатов проведенных сквозных кератопластик за период 2011-2019 гг. показал, что из 493 случаев СКП прозрачное приживление трансплантата за 8-летний период составило 72%, что соответствует данным, полученным другими исследователями (R.D. Stulting, A. Sugar, R. Beck et al., 2012; Barraquer R.I., Pareja-

Aricò L., Gómez-Benlloch A. 2019; Al-Sharif E.M., Alkharashi M., 2021). Болезнь трансплантата у пациентов с кератоконусом регистрировалась в 9% случаев, у пациентов с КВР – в 40%. Максимальное количество случаев сохранения прозрачного приживления трансплантата (90%) регистрировалось в группе КНР, начиная со второго года и до конца периода наблюдения. В группе с КВР кумулятивная доля прозрачного приживления снижалась до 45% к концу 2-го года и в дальнейшем (до минимума) к концу 3-го года наблюдения, что соответствует имеющимся в литературе данным (Barraquer R.I., Pareja-Aricò L., Williams K.A., et al. 2018).

Клинико-функциональные результаты СКП, полученные в когортной группе через 1 год после операции, можно оценить, как хорошие только у пациентов группы 1(Р) КНР (с кератоконусом): у них регистрировалось повышение в среднем НКОЗ в 4,6 раза, КОЗ – в 2,8 раза, до $0,14 \pm 0,14$. Однако в группе 2(Р) КВР увеличение остроты зрения было значительно меньшим: в среднем НКОЗ увеличилась только в 2 раза, КОЗ – в 1,8 раза, до $0,09 \pm 0,12$.

В ходе сравнительного ретроспективного исследования были выявлены клинические предикторы, влияющие на развитие послеоперационного помутнения трансплантата роговицы после СКП у пациентов с кератоконусом, а также с дистрофией, исходами воспалительной патологии роговицы или рекератопластикой. Исследование показало, что в течение 1-го года риск любых послеоперационных осложнений был максимальным на 5-й месяц наблюдения (12% в группе 1(С) КНР и 18% в группе 2(С) КВР). По результатам анализа Каплан-Мейера, дооперационные показатели ССГ, глубокого тотального помутнения роговицы, дистрофии эндотелия или наличия интраокулярной линзы были значимыми предикторами послеоперационного помутнения трансплантата роговицы.

Анализ выживаемости показал максимальную статистически значимую связь развития болезни трансплантата с предоперационным диагнозом и повторной кератопластикой. Выживаемость трансплантата была достоверно выше в случае неосложненной кератопластики на контрлатеральном глазу в анамнезе.

Была прослежена связь риска болезни трансплантата с возрастом реципиента (минимальный – у пациентов до 30 лет, максимальный – у пациентов от 50 до 70 лет)

и с полом (лучше показатели выживаемости трансплантата у мужчин). Расчет зависимости успешности кератопластики от возраста реципиента показал, что у пациентов до 30 лет и в возрасте 70-89 лет кумулятивная 3-летняя выживаемость трансплантата была выше, чем у пациентов в группах 31-50 лет и 51-70 лет. По данным, представленным в работах других исследователей, пациенты младше 50 лет имеют в 2 раза более успешную 10-летнюю оценку выживаемости, чем пациенты старше 50 лет (Barraquer R.I., Pareja-Aricò L., Williams K.A. et al., 2018).

Анализ жизни показал более высокую вероятность события отторжения трансплантата у женщин – 50% по сравнению с 30% у мужчин при сроке наблюдения 500 дней. Другими авторами описаны аналогичные наблюдения, в которых также более вероятна отторжения была выше у женщин, чем у мужчин (29 и 21% соответственно). Кроме того, рядом авторов отмечалось более частое развитие иммунологической несостоятельности при пересадке роговицы донора-мужчины реципиенту-женщине, что может объяснять полученные результаты (Stulting R.D., Sugar A., Beck R. et al., 2012; Hopkinson C.L., Romano V., Kaye R.A. et al., 2017).

Анализ результатов рекератопластик в представленной работе показал, что частота прозрачного приживления трансплантатов при первой, второй и третьей сквозных кератопластиках составила 77%, 30% и 0% соответственно. Сходные данные получены в исследованиях других авторов, сравнивающих 10-летнюю (81%, 33%, 16%) и 12-летнюю (84%, 53%, 0%) выживаемость трансплантатов при рекератопластиках (Williams K.A., Keane M.C., Coffey N.E. et al., 2018; Armitage W.J., Goodchild C., Griffin M.D. et al., 2019).

При исходной васкуляризации ложа реципиента частота реакции отторжения трансплантата была в 2 раза выше. Однако статистически значимой связи частоты помутнения трансплантата и неоваскуляризации не было выявлено, что, возможно, объяснялось небольшим количеством наблюдений (5%). По данным ряда авторов, высокая частота реакции отторжения трансплантата при кератопластиках обусловлена высокой степенью васкуляризации ложа пациента, в том числе, при рекератопластиках (Крахмалева Д.А., Пивин Е.А., Труфанов С.В., Маложен С.А.,

2017; Zazzo A.D., Kheirkhah A., Abud T.B. et al., 2017; Barraquer R.I., Pareja-Aricò L., Gómez-Benlloch A., Michael R., 2019).

Получены данные о различной частоте послеоперационного помутнения трансплантата, в зависимости от факического статуса глаза: после кератопластики на факических глазах прозрачное приживание роговицы в течение 8 лет регистрировалось в 73% случаев, после комбинированной операции с имплантацией ИОЛ – в 66% случаев. Аналогичная тенденция зафиксирована и другими исследователями (Stulting R.D., Sugar A., Beck R. et al., 2012; Williams K.A., Keane M.C., Coffey N.E. et al., 2018). Такое отрицательное влияние дооперационного изменения факического статуса глаза может объясняться тем, что механизм иммунной привилегии глаза, реализующийся посредством локальной и системной иммунорегуляции, в случае проведения хирургических вмешательств на структурах передней камеры глаза, перестает эффективно работать (Hori J., 2008; Ramos S.L., Matthaei M., Scholz P. et al., 2018).

Обнаружено, что одним из статистически значимых клинических предоперационных предикторов высокого риска развития болезни трансплантата после кератопластики является тест Ширмера ($p = 0,001$), и, собственно, само наличие ССГ ($p=0,04$). На ССГ, как фактор риска отторжения роговичного трансплантата, указывает также ряд других авторов (Abudou M., Wu T., Evans J.R., Chen X., 2015; Armitage W.J., Goodchild C., Griffin M.D. et al., 2019).

При сравнении параметров донорских роговиц не было найдено значимых различий во временных показателях энуклеации, консервации между группами с КНР и КВР, а также с группой пациентов с развившейся болезнью трансплантата после кератопластики. По данным других исследований, такие факторы, как метод хранения донорской роговицы, несоответствие пола реципиента и донора или причина смерти донора также не оказывают какого-либо значительного влияния на результат кератопластики (Zazzo A.D., Kheirkhah A., Abud T.B. et al., 2017).

Клинико-функциональный результат сквозной кератопластики, полученный в ретроспективных группах сравнения через 12 мес. после операции, можно оценить как хороший только у пациентов с КНР (кератоконусом): у них регистрировалось

повышение НКОЗ, в среднем, в 3,5 раза, КОЗ – в 3,6 раза. Однако в группе с КВР практически не получено прироста остроты зрения. Снижение плотности эндотелиальных клеток за 1-й год после операции составило 26% в группе КНР и 42% – в группе КВР, в среднем для всей группы сравнения – 33% ($p \leq 0,05$). Исходно наблюдалось достоверно более низкое среднее значение ВГД в группе 1(С) КНР – $13,37 \pm 5,29$, по сравнению с $18,83 \pm 8,60$ мм рт.ст. в группе 2(С) КВР. Через 1 год после кератопластики в обеих группах среднее значение ВГД составило $19,29 \pm 7,76$ и $18,00 \pm 7,72$ мм рт. ст. в группах с КНР и КВР соответственно.

Полученные результаты показали, что стандартная схема ведения пациентов с СКП позволила получить хороший функциональный результат только у пациентов с КНР, в группе с КВР частота успешного результата СКП значительно ниже, что требует комплексного подхода к решению этой проблемы.

Разработка комплексной системы диагностики, хирургии и периоперационного ведения пациентов с хирургической патологией роговицы

Второй этап исследования заключался в разработке комплексной медико-технологической системы периоперационного ведения пациентов с хирургической патологией роговицы, включающей персонифицированную диагностику, предоперационную подготовку пациента при планировании операции и госпитализации, а также современную оптико-реконструктивную хирургию роговицы, послеоперационное наблюдение и коррекцию осложнений.

Задачей, стоящей на этапе диагностики, являлась *разработка цифрового алгоритма диагностики* наиболее частой патологии, требующей проведения кератопластики – кератоконуса. Полагалось, что конечный программный продукт может быть одним из элементов системы поддержки принятия решения лечащим врачом.

На основании результатов многоцентрового исследования была получена общая база данных, содержащая диагностические параметры пациентов из кератотопографов Pentacam ($n = 47\ 419$), а также клинические данные о пациентах с диагнозом кератоконус из электронной базы медицинских карт пациентов Medwork

(n = 1699). Это позволило использовать для разработки модели машинного обучения большое количество данных, аналогичное или в несколько раз превышающее количество глаз в подобных работах (Issarti I., Consejo A., Jiménez-García M. et al., 2019; Lavric A., Valentin P., 2019; Ghaderi M., Sharifi A., Jafarzadeh E., 2021).

Первоначальной задачей, которая была решена, являлась определения наиболее значимых параметров, относительно выбранной классификации кератоконуса. После нормализации данных к ним применялся метод PCA, с помощью которого из 490 параметров кератотопографа были получены 2 новых линейных параметра. Результат визуализации набора данных, полученного после классификации по алгоритму АК, показал отсутствие деления на группы единичных случаев (точек), соответственно стадиям. Таким же образом, деления на группы относительно стадий не было показано для наборов данных, полученных при добавлении стадии по ABCD, Измайловой С.Б. и при добавлении стадий из базы данных Medwork. В связи с этим, следующим шагом являлось применение метода рекурсивного исключения функций (RFE) для выделения параметров, оказывающих наибольшее влияние на выбор 0, I и II стадий, с целью уменьшения размерности данных перед применением метода PCA. Для наборов данных №1, №2 и №3 было показано деление на группы после выделения наиболее влиятельных параметров. Визуализация данных с помощью метода PCA, после выделения наиболее значимых параметров показала, что набор данных № 4 не делится на группы согласно стадиям. Средние значения таких параметров для алгоритма Amsler-Kumeich, а также постепенное увеличение и уменьшение значений, согласно увеличению стадии кератоконуса, соответствовали таковым в исследовании других авторов (Naderan M., Shoar S., Kamaleddin M.A. et al., 2015).

В результате выделения наиболее значимых параметров относительно классификации Amsler-Krumeich, ABCD, а также относительно классификации Измайловой С.Б. были отобраны по 10 параметров кератотопографа. Такие параметры, как ISV, IVA, KI, IHD, RSagMin (mm), R Min (mm), K Max (Front), KMax Zonal Mean 3 mm, IS-Value, ARC (ABCD A) используются в диагностике кератоконуса при анализе данных кератотопографа. Кроме того, набор данных № 1,

полученный при добавлении стадии по алгоритму АК, содержал все стадии кератоконуса, случаи прекератоконуса, а также норму. Таким образом, для дальнейших этапов разработки модели диагностики были использованы параметры, выделенные с использованием алгоритма АК, кроме повторяющихся параметров (RSagMin, KMax Zonal Mean 3 mm), а также параметра Tilt Min (MVP), применяющегося для расчета интраокулярных линз. С помощью метода главных компонент и кластеризации были выбраны наиболее значимые параметры. Затем к данным, содержащим новые параметры и зависимую переменную (стадию кератоконуса) был применен метод классификации QDA, в ходе чего разрабатываемая модель училась классифицировать данные самостоятельно.

Способом оценки модели машинного обучения являлся ROC-анализ, а также разделение набора данных на тренировочный и тестовый. Аналогичный подход был применен в большинстве работ по разработке автоматизированных решений для диагностики кератоконуса (Issarti I., Consejo A., Jiménez-García M. et al., 2019; Hallett N., Yi K., Dick J. C. et al., 2020; Abdelmotaal H., Abdou A.A., Omar A.F. et al., 2021; Herber R., Pillunat L.E., Raiskup F., 2021). Точность диагностики кератоконуса, определенная с помощью алгоритма QDA, составила 0,98 для нормальных глаз, относительно глаз с кератоконусом. Это значение больше точности 0,95, полученной в работе, в которой использовался алгоритм классификации RF, а оценка проводилась относительно глаз с кератоконусом и from fruste кератоконуса (Chandapura R., Salomão M.Q., Ambrósio R. et al., 2019). Точность определения нормальных глаз в другом аналогичном исследовании составила 0,99, однако оценку проводили для всех глаз с кератоконусом, без разделения на стадии, относительно здоровых глаз (Lopes V.T., Ramos I.C., Salomão M.Q. et al., 2015).

Точность определения I, II, III и IV стадий в настоящей работе составила 0,96, 0,97, 0,97 и 1,0 соответственно, что больше точности определения стадий в работе других ученых, составившей 0,91, 0,86, 0,82, 0,91 соответственно (Hallett N., Yi K., Dick J.C. et al., 2020).

Далее на основе общепринятых критериев диагностики и рекомендаций по ведению пациентов с кератоконусом, разработанных экспертным сообществом, был

написан стандартизированный цифровой алгоритм ведения таких пациентов. Программа позволила определить рекомендуемый вид вмешательства или наблюдение, основанный на диагностированной стадии кератоконуса и дополнительных клинических показателях (КОЗ, ПЭК, возможности коррекции остроты зрения, наличия рубцов, помутнений роговицы и прогрессии кератоконуса). Тестирование алгоритма на проспективной группе пациентов 3(О), n = 20, показало полное совпадение выбора программы и выставленной стадии кератоконуса, а также выбранной тактики лечения с решением врача-офтальмолога.

Следующей задачей второго этапа, наряду с созданием цифрового алгоритма диагностики, являлась **разработка медицинской технологии периоперационного ведения пациентов с хирургической патологией роговицы** – определение наиболее эффективных и безопасных методик оптико-реконструктивной хирургии, анестезии, эфферентной и медикаментозной терапии в схеме периоперационного ведения этой категории пациентов. На основании опыта клинического применения и результатов исследования эффективности и безопасности хирургических, эфферентных и анестезиологических методик в Краснодарском филиале МНТК «Микрохирургии глаза» им. академика С.Н. Федорова, была разработана комплексная система периоперационного ведения пациентов с хирургической патологией роговицы, включающая:

- на этапе планирования кератопластики – углубленное обследование пациентов, выявление и коррекцию факторов риска послеоперационных осложнений, как локальных (лечение ССГ, воспалительной офтальмопатологии); так и системных (коррекция декомпенсированных соматических заболеваний, иммунокоррекция с применением эфферентных методов – ВЛОК, плазмаферез, противовирусной или противогрибковой терапии);
- на этапе госпитализации – персонализированную предоперационную подготовку, профилактический курс плазмафереза;
- применение технологии фемтолазерного сопровождения сквозной кератопластики, как для донорской роговицы, так и для реципиента;

- выбор наиболее безопасных и эффективных препаратов для проведения общей анестезии пациенту с учетом возраста и сопутствующей соматической патологии;
- ведение послеоперационного периода с применением дополнительных терапевтических и хирургических методик, в зависимости от характера течения послеоперационного периода и наличия риска развития болезни трансплантата.

Наиболее значимым компонентом этой системы в плане снижения риска послеоперационных осложнений является применение плазмафереза, как способа терапии и профилактики реакции отторжения трансплантата роговицы: получено положительное решение от 24.02.2022 на выдачу патента РФ на изобретение № 2021123993, приоритет от 12.08.2021 г. (Способ терапии и профилактики реакции отторжения трансплантата роговицы).

Технология проведения плазмафереза: курс плазмафереза включал 3 процедуры с интервалом 1-2 дня в течение недели, предшествующей кератопластике. В случае технической невозможности выполнения перед операцией (необходимость соблюдения оптимальных сроков консервации донорской роговицы), курс начинался на следующий день после операции. Длительность процедуры составляла 2,5-3 часа. За сеанс удалялось 25% объема циркулирующей плазмы (ОЦП). Одновременно с реинфузией эритроцитарной массы обратно, пациенту проводилась компенсация удаленного объема плазмы путем внутривенного введения изотонического раствора хлорида натрия в объеме, не менее чем на 20% превышающем объем удаленной плазмы. При выбранном распределении времени и объемов удаляемых и замещающих сред достигается необходимый терапевтический эффект.

При выполнении **сквозной кератопластики с фемтосопровождением**, которая проводилась на роговицах без грубых помутнений и рубцов, применяли фемтосекундный лазер Femto LDV Z8 (Ziemer ophthalmology, Швейцария) на стадии формирования роговичных трансплантатов, тем самым обеспечивалась более точная геометрическая форма круга (разнообразие форм), почти безупречный боковой срез. У пациентов с кератоконусом (КНР) – фемтоэтап, в основном, выполнялся как на донорском материале, так и у реципиента.

Результаты применения разработанной комплексной медико-технологической системы ведения пациентов с инвалидизирующей патологией роговицы, включающей цифровой алгоритм диагностики и определения тактики лечения кератоконуса и комбинированную технологию хирургии и периоперационного ведения этой категории пациентов, были проанализированы на следующем, проспективном этапе исследования.

Проспективное исследование результатов применения комплексной системы лечения пациентов с хирургической патологией роговицы

На третьем этапе исследования для доказательства гипотезы об улучшении результатов сквозной кератопластики при применении разработанной комплексной системы периоперационного ведения пациентов с хирургической патологией роговицы, было проведено проспективное сравнительное исследование. Его задачами были анализ функциональных результатов и характера течения послеоперационного периода выполненных кератопластик, а также сравнение результатов в основных проспективных группах и группах сравнения со стандартным периоперационным ведением.

В основных группах большинство СКП были выполнены с применением фемтолазерного сопровождения – в 93% случаях, что значимо выше, по сравнению с ретроспективными группами – 16%, ($p = 0,008$). Анализ выживаемости показал лучшие результаты приживления трансплантата при использовании фемтосопровождения ($p = 0,07$).

Функциональный результат в виде повышения остроты зрения, полученный при проведении кератопластики, является, наряду с успешностью приживления трансплантата, наиболее объективным критерием эффективности применяемой технологии. Средняя НКОЗ после операции была значимо выше в общей основной группе – $0,10 \pm 0,09$, в то время как в общей группе сравнения – $0,06 \pm 0,09$ ($p = 0,05$); отмечается более значимое повышение КОЗ к концу 1-го года – до $0,36 \pm 0,22$ в основной группе, по сравнению с $0,33 \pm 0,30$ – в группе сравнения (Таблица 1).

При этом в подгруппе 1(О) КНР через 1 месяц после операции в среднем КОЗ составила $0,28 \pm 0,17$, через 1 год $0,46 \pm 0,24$ (увеличение в 2,5 раза от исходной); в подгруппе 2(О) КВР в эти же сроки КОЗ была $0,27 \pm 0,23$ и $0,30 \pm 0,19$ (увеличение в 3,3 раза от исходной), соответственно. При этом в группах сравнения через 1 год в среднем КОЗ составила в группе 1(С) КНР $0,36 \pm 0,33$; в группе 2(С) КВР – $0,20 \pm 0,14$, что значительно ниже, чем в основных группах.

Таблица 1 –Динамика остроты зрения в основных группах (1) и группах сравнения (2)

Переменная, этап исследования (месяцы)	1 – основные группы, 2 – группы сравнения					
	М (1)	М (2)	t-знач.	p	σ (1)	σ (2)
НКОЗ до операции	0,04	0,03	1,41	0,16	0,07	0,05
НКОЗ (1 мес.)	0,10	0,06	1,96	0,05	0,09	0,04
НКОЗ (9-12 мес.)	0,13	0,06	1,72	0,09	0,10	0,09
КОЗ до операции	0,15	0,13	0,49	0,62	0,12	0,13
КОЗ (1 мес.)	0,28	0,20	1,20	0,23	0,20	0,09
КОЗ (9-12 мес.)	0,36	0,33	0,26	0,79	0,22	0,30

Примечание: Т-критерий для независимых выборок

Исходное ВГД в подгруппах КНР было статистически значимо ниже этого показателя в подгруппах КВР ($p \leq 0,05$), как в основных группах, как и в группах сравнения. В основных группах средние значения ВГД показали повышение показателя от исходного $9,5 \pm 4,5$ до $16,1 \pm 5,8$ мм рт.ст. ($p = 0,004$) через 1 мес. после операции и снижение до $13,5 \pm 3,9$ мм рт.ст. через 1 год после операции. У пациентов основной группы значительного повышения ВГД после кератопластики не было зарегистрировано, в отличие от группы сравнения. В группе сравнения к концу первого года после операции в среднем ВГД повысилось на 46% ($p \leq 0,05$) до $19,29 \pm 7,76$ мм рт. ст., при этом умеренное повышение до 24 мм рт.ст. отмечалось у одного пациента и значимое повышение до 34 и 35 мм рт. ст., сочетающееся с помутнением трансплантата и неоваскуляризацией – у двоих пациентов, что можно расценить как развитие послеоперационной глаукомы. Ученые, исследовавшие взаимосвязь между факторами риска донора и реципиента и отторжением

аллотрансплантата роговицы в глазах после СКП, обнаружили, что имеющаяся глаукома повышает этот риск (Stulting R.D., Sugar A., Beck R. et al., 2012).

В группах сравнения показатель теста Ширмера был достоверно ниже в группе с КВР (t -знач. = 2,39, $p = 0,02$), а его снижение в среднем до $8,62 \pm 4,70$ ассоциировалось с высоким риском развития болезни трансплантата (t -знач. = 3,38, $p = 0,001$). В основных группах показатель теста Ширмера в группе с КВР был так же ниже на 22%, чем у пациентов с КВР, однако достоверной разницы между группами, как в ретроспективных исследованиях, не было выявлено. Анализ Каплан-Майера показал сильную связь значения теста Ширмера и кумулятивной доли прозрачного приживления трансплантата ($p = 0,06$). В ряде публикаций других авторов ССГ также указывается, как фактор риска отторжения роговичного трансплантата (Abudou M., Wu T., Evans J.R., Chen X., 2015; W.J. Armitage, C. Goodchild, M.D. Griffin et al., 2019).

Эндотелиальная недостаточность многими авторами расценивается, как один из основных патогенетических факторов развития болезни трансплантата. Показатель ПЭК после кератопластики снижался в первые месяцы наблюдения в основной группе на 13%, к концу 1-го года - на 17%. При этом снижение среднего значения ПЭК в основных группах было практически в 2 раза меньше, чем в ретроспективных группах сравнения: на 17% в основной группе и на 33% – группе сравнения, $p \leq 0,05$. Сходные данные приведены в исследовании группы авторов в 2019 году: снижение ПЭК в течение 3 лет после DSAEK составило 53% у пациентов с псевдофакичной кератопатией роговицы и 44% – с эндотелиальной дистрофией роговицы Фукса. Авторы связали этот результат с состоянием периферического эндотелия реципиента (Lass J.H., Benetz B.A., Patel S.V. et al., 2019).

При сравнении донорского материала было выявлено, что возраст доноров в проспективных группах (48 ± 14 лет) на ~ 10 лет превышал возраст доноров в ретроспективных группах, где частота болезни трансплантата была 26-28%. Возможно, данное обстоятельство способствует лучшим результатам в проспективной группе, т.к. молодой возраст донора некоторые авторы расценивают в качестве одного из факторов риска. Анализ факторов риска реципиента показал, что возраст пациента в ретроспективных и в проспективных группах оставался одним из

неизменных факторов развития послеоперационного помутнения трансплантата (ППТ). По данным других авторов, такой фактор, как возраст донора старше 70 лет, может оказывать отрицательное влияние на результат кератопластики (Zazzo A.D., Kheirkhah A., Abud T.V. et al., 2017).

При оценке эффективности комплексной системы периоперационного ведения пациентов с кератопластикой, наряду с представлением функциональных результатов необходимо сравнение частоты нежелательных исходов. Наиболее серьезным осложнением кератопластики является реакция иммунной несостоятельности трансплантата или болезнь трансплантата. В период наблюдения 500 дней (1,3 года) в основной проспективной группе, где с целью профилактики иммунологического отторжения трансплантата проводился курс плазмафереза, не зарегистрировано случаев отторжения трансплантата. Транзиторное помутнение роговицы длительностью до 2 мес. наблюдалось в 3 случаях в группе с первичными дистрофиями, исходами воспалительной патологии роговицы и рекератопластиками (КВР) и закончилось прозрачным приживлением. В то же время в общей ретроспективной группе сравнения частота случаев ППТ составила 24%: у пациентов с КВР частота ППТ была 37%, у пациентов с КНР – 14%, $p = 0,01$ (Таблица 2).

Таблица 2 – Частота болезни трансплантата в сравнительных и основных группах, случаев (%)

Период наблюдения: 500 дней (1,3 года)	Подгруппа (степень риска кератопластики)	Прозрачное приживление		Болезнь трансплантата	
		по подгруппам	всего в группе	по подгруппам	всего в группе
Группы Сравнения	1(С) КНР (n = 42)	37 (86%)	71 (76%)	5 (14%)	22 (24%)
	2(С) КВР (n = 51)	34 (63%)		17 (37%)*	
Основные группы	1(О) КНР (n = 21)	21 (100%)	42 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
	2(О) КВР (n = 21)	21 (100%)		0 (0%)	

Примечание: *наличие статистически значимых различий между подгруппами пациентов с КНР и КВР группы сравнения: χ^2 Пирсона: 6,18, $p=0,01$.

Полученные на этом этапе исследования результаты анализа данных свидетельствуют о более значимых клинико-функциональных и лучших анатомических результатах в основных группах, что свидетельствует об эффективности разработанной комплексной системы периоперационного ведения пациентов при хирургическом лечении патологии роговицы.

Анализ лабораторно-клинических показателей и оценка эффективности эфферентных методов терапии у пациентов основных групп

На четвертом этапе исследования в рамках оценки эффективности мероприятий предложенной комплексной системы периоперационного ведения пациентов – коррекции факторов риска при планировании кератопластики, а также при госпитализации – с помощью эфферентных методик, был проведен анализ соматических и лабораторно-клинических показателей у пациентов основных групп 1(О) КНР и 2(О) КВР.

На этапе планирования СКП, в случае обнаружения острой фазы заболевания по данным ИФА, пациент направлялся на консультацию к врачу-инфекционисту, проводилось этиотропное лечение в сроке 4-6 мес. до СКП. В случае наличия сопутствующих неинфекционных заболеваний назначалась консультация эндокринолога, иммунолога, ревматолога, аллерголога, при необходимости, дополнительная коррекция (лечение). Исследование иммунобиохимических показателей в плазме крови и в слезной жидкости проводилось в динамике на этапах ведения пациентов с планируемой кератопластикой и в сравнении с изучаемыми параметрами в контрольной группе К ($n = 21$).

На основании анализа общесоматических показателей было выявлено достоверное различие между подгруппами с КНР и КВР по возрасту (аналогично группам сравнения) и по показателю риска анестезии по ASA ($p \leq 0,05$): пациенты с КВР были на 10 лет старше; оценка по ASA на 0,8 выше, что свидетельствует о более тяжелых соматических нарушениях в этой группе. Анализ взаимосвязи соматических факторов (наличия хронических заболеваний), лабораторных показателей или применяемых анестезиологических методик с развитием эпизодов

послеоперационного помутнения трансплантата или другими послеоперационными осложнениями не обнаружил корреляции между ними. Кроме того, проведение курсов эфферентной терапии в сочетании со специфической терапией, назначенной специалистом, у пациентов с острой инфекционной патологией на этапе планирования СКП позволили избежать развития болезни трансплантата роговицы.

В ряде публикаций несовместимость донора роговицы по системе АВ0 и генотипу HLA оцениваются как важные факторы, влияющие на постимплантационную функциональность трансплантата роговицы. У пациентов с высоким риском совместимость с АВ0 снижает риск отторжения (Borderie V.M., Lopez M., Védie F., Laroche L., 1997; Zazzo A.D., Kheirkhah A., Abud T.B. et al., 2017). В представленном проспективном исследовании транзитное, длительностью до 2 месяцев (в 3 случаях), послеоперационное помутнение роговицы наблюдали у пациентов группы 2(0) КВР, как с конфликтной по группе крови и Rh-фактору трансплантированной роговицей, так и с совместимой. Возможно, повышенный риск иммунного отторжения при несовместимости по группе и Rh-фактору крови донора и пациента нивелировался, поскольку всем им проводился профилактический курс плазмафереза с целью снижения напряженности иммунных реакций после трансплантации роговицы.

Наличие хронических заболеваний, таких как герпетический кератит, увеит, атопический дерматит и экзема, также увеличивает риск возникновения иммунных реакций. В патогенезе отторжения трансплантата роговицы наряду с иммунным ответом ключевую роль играет инфекция. В данной работе частота выявления острой вирусной или кандидозной инфекции составляла 12% и не различалась в обеих группах. Проведение курсов эфферентной терапии в сочетании со специфической терапией, назначенной специалистом, у таких пациентов на этапе планирования СКП позволили снизить риск развития послеоперационного помутнения трансплантата роговицы.

Анализ клинического случая пациентки, получавшей после кератопластики терапию иммуносупрессорами и перенесшей COVID-19 с глазными проявлениями без осложнений, а также изучение публикаций по этой теме позволили предположить,

что благодаря назначению иммуносупрессивной терапии – циклоспорина А (рестасис) в послеоперационном периоде можно снизить риск вероятных глазных осложнений у пациентов с развившейся коронавирусной болезнью (Utine C.A., Stern M., Акрек Е.К., 2010; Periman L.M., Mah F.S., Karpecki P.M., 2020; Jin S.X., Juthani V.V., 2021; Phylactou M., Li J.O., Larkin D., 2021; Singh G., Mathur U., 2021). Представленное наблюдение согласуется с данными научных исследований механизма действия циклоспоринов на иммунитет при заболевании COVID-19: по данным ряда авторов, циклоспорин А снижает экспрессию провоспалительных цитокинов и хемокинов, и, таким образом, подавляет цитокиновый шторм, который ассоциирован с острым отторжением аллотрансплантата роговицы (Andresen S.L., 2002; Barraquer R.I., Pareja-Aricò L., Gómez-Benlloch, R. Michael A., 2019; Thng Z.X., De Smet M.D., Lee C.S. et al., 2021).

Еще одной задачей четвертого этапа исследования была оценка системного (в плазме крови) и локального (в слезной жидкости) уровней иммунобиохимических показателей до и после проведения курса плазмафереза и кератопластики у пациентов основных групп. Всем пациентам перед СКП проводили курс плазмафереза, включающий 3 процедуры с интервалом 1-2 дня.

Иммунологические исследования показали, что исходные уровни IgM не превышали референсные значения для данного показателя, что исключает наличие у пациентов острого воспалительного процесса или обострения хронических системных и инфекционных заболеваний, однако содержание IgG было в группе 1(О) КНР на 51%, в группе 2(О) КВР – на 62% выше, чем в контрольной группе ($p = 0,033$ и $p = 0,041$ соответственно). Это подтверждает представленные данные о том, что антитела к возбудителям вирусных и грибковых инфекций имеются практически у 30-60% пациентов в основных группах. После проведения курса плазмафереза было отмечено снижение уровней IgG до значений контрольной группы - на 33%, $p < 0,05$ (Таблица 3).

При анализе динамики изменения концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-6 было показано их значительное увеличение в 4 раза, $p < 0,05$; и в 2 раза соответственно, $p < 0,05$) для всех исследуемых групп пациентов. При этом

проведение плазмафереза оказывало нивелирующий эффект на содержание ИЛ-1 β (снизилось на 32%, $p < 0,05$) в группе 2(O) КВР.

Таблица 3 – Динамика иммунохимических показателей плазмы крови до и после проведения плазмафереза и кератопластики, Ме (Q1; Q3)

Группы	IgM, г/л	IgG, г/л	ИЛ-1 β , пг/мл	ИЛ-4, пг/мл	ИЛ-6, пг/мл	ИЛ-17А, пг/мл
Контрольная	1,69 (1,25; 1,78)	11,6 (9,7; 12,8)	9,78 (6,87; 11,16)	7,42 (4,33; 12,71)	3,14 (2,16; 3,62)	3,65 (2,78; 4,15)
1(O) КНР, до плазмафереза	1,47 (1,20; 1,77)	17,6* (12,8; 21,3)	37,12* (19,74; 47,29)	6,81 (6,57; 8,65)	6,14* (3,97; 6,74)	4,36 (3,71; 5,43)
1(O) КНР, после плазмафереза и операции	1,23* (1,04; 1,25)	13,1 (12,2; 17,0)	47,43* (34,21; 53,50)	7,43 (6,39; 8,31)	6,94* (6,21; 9,29)	6,00* (5,10; 6,48)
2(O) КВР, до плазмафереза	1,26 (1,04; 1,47)	18,8* (17,9; 26,7)	36,56* (28,09; 53,40)	4,22 (3,30; 9,62)	7,06* (3,65; 9,03)	2,56 (1,88; 3,68)
2(O) КВР, после плазмафереза и операции	1,18* (0,69; 1,40)	12,6 # (11,0; 13,9)	24,96*# (21,52; 28,90)	2,87* (1,81; 3,73)	4,11 (3,13; 4,78)	2,80 (2,20; 3,88)

Как и в представленной работе, в работах других авторов подчеркивается связь продукции провоспалительных цитокинов с тканями глаза. Ряд исследователей связывают высокие уровни ИЛ-1 β и ИЛ-6 в сыворотке крови и/или в слезной жидкости с риском отторжения кератотрансплантата, а ингибирование продукции ИЛ-1 β помогает подавлять симптомы воспалительного процесса (Варданян И.Р., 2000; Слепова О.С., 2000; King W.J., Comer R.M., Hudde T. et al., 2000; Coster D.J., Williams K.A., 2005; Bosnar D., Dekaris I., Gabric N. et al., 2006; Nish S.A., Schenten D.,

Wunderlich F.T. et al., 2014; Lippitz B.E., Harris R.A., 2016; Nasonov E.L., Eliseev M.S., 2016; Dinarello C.A., 2017; Kodati S., Chauhan S.K., Chen Y. et al., 2018).

Исходно, до проведения курса плазмафереза и кератопластики в группе пациентов с кератопластикой высокого риска наблюдали значительное повышение уровней регуляторных и провоспалительных цитокинов и отсутствие динамики роста противовоспалительных факторов, что говорит об активации иммунного статуса на фоне сопутствующей офтальмопатологии или воспаления. Выявленное повышение концентрации растворимого рецептора к фактору некроза опухоли sCD30 (на 124%), может являться неблагоприятным фактором для исхода воспалительной реакции, или может свидетельствовать о наличии воспалительной офтальмопатологии.

Исследование динамики биомаркеров воспаления и оксидазных микробицидных систем нейтрофильных гранулоцитов при проведении плазмафереза выявило, что при исходно повышенном уровне С-реактивного белка происходит его снижение ниже 5 мг/л после курса плазмафереза у 38,1% пациентов (χ^2 МакНемара с поправкой Эдвардса = 11,529, $p = 0,0007$). Учитывая способность С-реактивного белка принимать участие в индукции аутоиммунных реакций, снижение его уровня могло способствовать уменьшению риска развития осложнений, связанных с иммунной реакцией отторжения трансплантата (Полевщиков А.В., Назаров П.Г., 2020). Наблюдаемый в данной работе характер реагирования показателей С-реактивного белка у пациентов с кератопластикой на проведение плазмафереза в периоперационном периоде, мог свидетельствовать о противовоспалительном и иммунокорректирующем эффектах процедуры плазмафереза, способных снижать вероятность развития осложнений в послеоперационном периоде.

При анализе иммунобиохимических показателей, выполненных до и после курса плазмафереза, у пациентов основных групп было обнаружено статистически значимое снижение среднего стимулированного цитохимического индекса (СЦИст) на 24,9% ($p = 0,002$) и коэффициента мобилизации (КМ) на 12,2% ($p = 0,046$), что могло свидетельствовать о снижении интенсивности реагирования иммунной системы на антигенную нагрузку вследствие иммунокорректирующего действия плазмафереза. Анализ динамики СЦИст и КМ показал снижение кислородозависимой

микробицидной активности нейтрофильных гранулоцитов после проведения курса плазмафереза.

По данным других исследователей, СЦИст позволяет оценить функциональный резерв нейтрофильных гранулоцитов, их готовность к осуществлению и завершению фагоцитоза, и кислородозависимую микробицидную активность, отражая, в широком смысле, состояние реактивности макроорганизма, что соответствует полученными в представленном исследовании результатам (Нестерова И.В., Ковалева Г.А., Ломтатидзе Л.В. и др., 2017; Нестерова И.В., Чудилова Г.А., Ковалева С.В. и др., 2018).

Наиболее чувствительным оказался такой показатель, как секреторный IgA – белок, реализующий свои защитные функции, главным образом, на поверхностях слизистых, контактирующих с окружающей средой, в том числе, в слезе. В группе пациентов 1(О) КНР величина данного показателя до операции была статистически значимо ($p \leq 0,05$) на 289,54% выше, чем в контроле. После операции в группе пациентов с КНР он статистически значимо ($p \leq 0,05$) превосходил контроль уже в 4 раза – на 418,17%. У пациентов с КВР до операции секреторный IgA был статистически значимо ($p \leq 0,05$) на 338,52% выше относительно контроля, после операции – уже на 420,47% статистически значимо ($p \leq 0,05$) выше относительно контроля. IgA обладает уникальным свойством: оказывать неспецифическое защитное действие против любых патогенов еще до распознавания антигенных детерминант и активации антигенпрезентирующих клеток.

Концентрации классических провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-6 и регуляторного ИЛ-17А в слезной жидкости до операции в группе пациентов с КНР определялись статистически значимо выше, по сравнению с контрольными значениями, на 84, 129 и 136% соответственно, что может быть специфичным маркером, характерным для кератоконуса. Проведение плазмафереза не способствовало восстановлению исходного цитокинового профиля, кроме нормализации уровня ИЛ-1 β , что может говорить о благоприятном исходе кератопластики.

Высокий уровень противовоспалительного фактора TGFβ в послеоперационном периоде в группе пациентов с КНР также может быть еще одним маркером эффективности плазмафереза: до операции данный параметр на 49,58% ниже, чем в контроле, после операции он сравнивается с показателями контроля, статистически значимо ($p \leq 0,05$) увеличиваясь относительно величины до операции в 2 раза.

В группе 2(О) КВР практически не наблюдалось изменений уровней регуляторных и провоспалительных цитокинов или роста противовоспалительных факторов после операции. Относительно высокие концентрации провоспалительных (ИЛ-17А) свидетельствовали об активации иммунного ответа. Однако в этой группе иммунокорректирующий эффект плазмафереза прослеживался в динамике концентрации sCD30 – растворимого рецептора к фактору некроза опухоли. До операции в слезной жидкости у пациентов этой группы была выявлена статистически значимо повышенная (на 124%) концентрация sCD30, что может быть обусловлено наличием воспалительной офтальмопатологии. После операции отмечается выраженная тенденция к возвращению данного параметра к значениям, близким к значениям контроля.

Полученные данные, в комплексе с более значимыми клинико-функциональными результатами и, безусловно, лучшими анатомическими исходами в основных группах, относительно групп сравнения, свидетельствуют об эффективности разработанной комплексной медико-технологической системы периоперационного ведения пациентов с хирургической патологией роговицы.

Таким образом, комплексная медико-технологическая система лечения пациентов с инвалидизирующей патологией роговицы, заключающаяся в персонализированной цифровой диагностике и определении тактики ведения кератоконуса, выявлении и коррекции факторов риска послеоперационных осложнений с применением эфферентных методов и специфической терапии на этапе планирования кератопластики, предоперационной подготовке, включающей профилактический курс плазмафереза, применении фемтолазерного сопровождения

СКП, безопасного и эффективного анестезиологического сопровождения, а также ведении послеоперационного периода с применением различных терапевтических и хирургических методик, в зависимости от характера течения послеоперационного периода, обеспечивает лучший функциональный и анатомический результат кератопластики, по сравнению со стандартной схемой ведения.

Цифровой алгоритм диагностики и лечения пациентов с кератоконусом, разработанный с использованием методов машинного обучения, обеспечивает высокую точность определения стадии заболевания и тактики ведения, а также является интегральным компонентом системы поддержки принятия решения лечащим врачом, таким образом, обеспечивая стандартизацию и высокую точность диагностики.

Результатом проведения профилактического курса плазмафереза пациентам до сквозной кератопластики с целью профилактики раннего иммунологического отторжения трансплантата стало снижение уровня напряженности иммунного ответа после СКП, что позволило улучшить анатомические и, как следствие, клинико-функциональные результаты трансплантации роговицы.

ВЫВОДЫ

1. На основе проведенного ретроспективного исследования установлено, что за период 8 лет наблюдения частота прозрачного приживления кератотрансплантата составила 91% у пациентов с кератоконусом и 60% у пациентов с буллезной кератопатией, поствоспалительными помутнениями роговицы и рекератопластикой, ранняя несостоятельность трансплантата выявлена в 8% случаев. Наиболее значимыми факторами, влияющими на выживание трансплантата, являлся первичный диагноз ($p = 0,006$), рекератопластика ($p = 0,00001$) и пожилой возраст ($p = 0,0005$).

2. Ретроспективное сравнительное исследование показало, что в течение 1-го года риск любых послеоперационных осложнений был максимальным на 5-й месяц наблюдения: 12% в группе пациентов с кератоконусом и 18% в группе пациентов с буллезной кератопатией, поствоспалительными помутнениями роговицы или

рекератопластикой. Значимыми предоперационными предикторами помутнения трансплантата были низкие значения теста Ширмера ($p=0,001$), наличие артефакции до кератопластики ($p=0,06$), тотальное помутнение роговицы ($p=0,07$) и эндотелиальная дистрофия ($p=0,09$).

3. Разработанный цифровой алгоритм диагностики кератоконуса позволяет на основе показаний кератотопографа и клинических данных различать норму, прекератоконус и стадии заболевания с точностью от 0,95 до 1,0 и определять тактику ведения, включая вид хирургического вмешательства или целесообразность динамического наблюдения.

4. Анализ клинико-функциональных результатов сквозной кератопластики показал, что в группе, где применялась разработанная комплексная система, через 1 год после операции средняя не коррегированная острота зрения была в 2,2 раза выше, коррегированная острота зрения – в 1,1 раза выше, чем в группе со стандартным ведением. В группе со стандартным ведением через 1 год зарегистрировано 2 случая послеоперационной глаукомы, а среднее значение внутриглазного давления было достоверно выше, чем в группе с применением разработанной комплексной системы ($p = 0,03$). Снижение плотности эндотелиальных клеток к концу 1-го года было значительно меньше в указанной группе – 17%, чем в группе со стандартным ведением – 33%, $p \leq 0,05$.

5. Анализ анатомических результатов сквозной кератопластики показал, что в группах со стандартным ведением послеоперационное помутнение трансплантата роговицы было зарегистрировано у 22 пациентов: в 14% случаев в группе с кератоконусом и в 37% - в группе с дистрофиями, поствоспалительным помутнением роговицы и рекератопластикой в период 500 дней наблюдения. В группах, где применялась разработанная комплексная система, случаев послеоперационного помутнения трансплантата не зафиксировано. Фемтолазерное сопровождение сквозной кератопластики применялось в указанных группах в 5,8 раза чаще ($p < 0,05$), кумулятивная доля прозрачного приживания трансплантата при фемтосопровождении приближалась к 100% ($p = 0,07$).

6. Анализ клинических и лабораторных показателей в группе с применением разработанной комплексной системы показал, что у пациентов с кератопластикой высокого риска были достоверно выше возраст и интегральный показатель риска анестезии по ASA ($p \leq 0,05$); острая инфекционная патология была выявлена в 12% случаев, а также единичные случаи декомпенсации соматических заболеваний. Коррекция выявленных факторов риска на этапе планирования сквозной кератопластики позволила снизить риск развития послеоперационных осложнений.

7. Исследование иммунобиохимических показателей в плазме крови показало исходное повышение уровня IgG у пациентов с кератопластикой низкого и высокого риска более чем в 1,5 раза, по сравнению с контролем ($p < 0,05$) и повышение провоспалительных цитокинов ($p < 0,05$), что при отсутствии роста регуляторного ИЛ-17А говорит об активации иммунного ответа на фоне сопутствующей офтальмопатологии. В слезной жидкости sIgA превышал контрольный уровень в обеих группах в 4 раза ($p < 0,05$), а концентрация sCD30 у пациентов с кератопластикой высокого риска была повышена более чем в 2 раза, что объясняется исходной воспалительной офтальмопатологией.

8. Анализ динамики лабораторных показателей после проведения плазмафереза выявил в сыворотке крови достоверное снижение общего IgG, С-реактивного белка и показателей микробицидной активности нейтрофильных гранулоцитов у пациентов с кератопластикой низкого и высокого риска, а также снижение ИЛ-1 β группе последних. В слезной жидкости достоверно снизились до уровня контроля sCD30 и ИЛ-1 β , при этом отмечено повышение противовоспалительного TGF β и sIgA, что доказывает эффективность применения плазмафереза с целью коррекции иммунобиохимических нарушений при подготовке к сквозной кератопластике.

9. Разработанная медико-технологическая система периоперационного ведения пациентов при хирургической патологии роговицы, включающая этапы первичной диагностики и планирования кератопластики, госпитализации и оперативного вмешательства, а также послеоперационный период, позволяет

проводить персонифицированную диагностику, выявление и коррекцию факторов риска послеоперационного отторжения помутнения трансплантата; применять инновационные методы оптико-реконструктивной хирургии, эфферентной, медикаментозной терапии и анестезиологического сопровождения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Разработанный автором цифровой алгоритм диагностики кератоконуса позволяет на основе данных клинико-функциональных исследований и показаний кератотопографа ставить диагноз нормы, прекератоконуса и стадии заболевания с точностью от 0,95 до 1,0. При этом также определяются рекомендуемый вид вмешательства или необходимость динамического наблюдения. Алгоритм может быть рекомендован для внедрения в широкую клиническую практику для обеспечения точности постановки диагноза на ранних стадиях кератоконуса и своевременного планирования необходимого оперативного вмешательства (Свидетельство о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2021662273; Программа диагностики и лечения кератоконуса, заявка № 2021661295 от 20.07.2021 г.; опубл. 26.07.2021 г.).

2. В ходе планирования пациента на кератопластику должны учитываться такие факторы высокого риска помутнения трансплантата, как первичный диагноз, связанный с поствоспалительными помутнениями роговицы, буллезной кератопатией (псевдофакической), тотальным характером помутнения всех слоев роговицы, наличием в анамнезе ранее проведенных кератопластик, а также пожилой возраст и женский пол реципиента и данные предоперационной диагностики, включая низкие значения теста Ширмера.

3. Проведение профилактического курса плазмафереза до выполнения сквозной кератопластики позволяет существенно уменьшить риск иммунологически обусловленного отторжения трансплантированной роговицы за счет коррекции иммунобиохимических нарушений, снижения активности иммунных реакций, и

может быть рекомендовано к введению в схему предоперационной подготовки пациентов к сквозной кератопластике.

4. Разработанная автором, апробированная и внедренная в практику комплексная медико-технологическая система периоперационного ведения пациентов с хирургической патологией роговицы, включающая следующие ключевые этапы: персонифицированная диагностика, деление пациентов на группы низкого и повышенного риска, выявление и коррекцию факторов способствующих помутнению трансплантата, применение инновационных методов оптико-реконструктивной хирургии, анестезиологического сопровождения, эфферентной терапии, своевременного мониторинга и медикаментозного сопровождения послеоперационного периода, существенно снижает риск послеоперационных осложнений и обеспечивает высокие функциональные результаты сквозной кератопластики и прозрачное состояние трансплантата в отдаленные сроки после операции (у 42 пациентов с кератопластикой низкого и повышенного риска на протяжении 1,3 лет).

Список основных опубликованных работ по теме диссертации

Монографии

1. **Анестезия и периоперационное ведение в офтальмологии: Монография** // Под ред. А.М. Чухраёва, С.Н. Сахнова, В.В. Мясниковой. – М.: Практическая медицина. – 2018. – 480 С. – Тираж 1000 экз.

2. **Атлас клинической анатомии глазницы** // Дж. Дж. Даттон; с пер. с англ. под ред. С.Н. Сахнова, В.В. Мясниковой. – М.: Практическая медицина. – 2021. – 296 С. – С 258 ил.

Статьи

1. **Кардиопротективный эффект ксеноновой анестезии у пожилых пациентов при офтальмохирургических вмешательствах** / В.В. Мясникова, С.Н. Сахнов, И.В. Черкасова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. - №2 (137). – С. 54–59

2. Анестезиологическое обеспечение при операциях сквозной кератопластики у пожилых пациентов / В.В. Мясникова, С.Н. Сахнов, Ю.В. Битюков, С.В. Дереза, И.В. Кузнецов, С.С. Федоренко, С.В. Чуприн // Вестник интенсивной терапии. – 2015. – № 5. – С. 69–72.

3. **Морфометрическая оценка зрительного нерва и сетчатки у больных с кератоконусом** / Е.В. Подтынных, Е.Н. Комаровских, С.Н. Сахнов // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 6. <http://www.science-education.ru/article/view?id=27131>.

4. **Клеточные технологии, клеточная терапия в офтальмологии - состояние и перспективы** / А.В. Киселев, С.Н. Сахнов, А.Г. Заболотный, Н.Ю. Калинина // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 5. / URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28062>

5. Хирургическое лечение заболеваний роговицы / А.Г. Заболотный, С.Н. Сахнов, А.В. Киселев, Н.Ю. Калинина / Учебное пособие. – Краснодар, КубГМУ, 2018. – С. 58 – тираж 100 экз.

6. *Vasoplegic effects of general anesthetics (xenon, sevoflurane and isoflurane) in elderly patients during ophthalmic surgery / V. Myasnikova, S. Sakhnov // European Journal of Anaesthesiology. – 2018. – Т. 35. – № S56. – С. 361. / http://www.esahq.org/~media/ESA/Files/Downloads/Ressource-abstract-Euroanaesthes2018/20180823_ESA_Final_2.ashx.

7. Comparison of hemodynamic profile during general anesthesia with sevoflurane and desflurane in ophthalmic surgery / V. Myasnikova, S. Sakhnov, M. Golovataya, S. Dereza, I. Kuznetsov // European Journal of Anaesthesiology. – June 2019. – Vol. 36, – Suppl. 57. – P. 31.

8. **Клинические примеры изменений заднего отдела глаз при кератоконусе** / Е.В. Подтынных, С.Б. Измайлова, Е.Н. Комаровских, С.Н. Сахнов, А.Г. Заболотный // Современные проблемы науки и образования. – 2019 г. – № 2. URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=28603>.

9. **Периоперационное ведение пациентов пожилого возраста в офтальмохирургии** / С.Н. Сахнов, В.В. Мясникова, С.В. Дереза, М.В. Головатая, А.В. Романов // Таврический медико-биологический вестник. – 2019. – Том 22. – № 3. – С. 95–102.

10. Choosing the safest option for anesthetic support of elderly patients when performing keratoplasty / S. Sakhnov, V. Myasnikova, A. Romanov // Materials of Forum Scientifique International des Universités «Science. Éducation. Pratiquer», Toronto, Canada, – August 19, 2020. – P. 118–124. DOI 10.34660/INF.2020.18.32.014

11. The use of xenon for general combined anesthesia in corneal transplantation / S. Sakhnov, V. Myasnikova, S. Dereza // Materials of Forum Scientifique International des Universités «Science. Éducation. Pratiquer», Toronto, Canada, – August 19, 2020. – P. 125–131. DOI 10.34660/INF.2020.72.21.015

12. Risk factors for postoperative complications in patients with keratoplasty according to the results of a retrospective study of the case histories of patients after keratoplasty for the period 2012-2019/ S. Sakhnov, V. Myasnikova, T. Zakaraiaa. // 25th ESCRS Winter Meeting Virtual 2021. 19-21 February. <https://2021escr.smarteventcloud.com/portal/cfp/confirmation.ww>

13. Management of a patient with advanced keratoconus and dry eye syndrome who underwent keratoplasty and later survived SARS-COV-2019 and conjunctivitis: case presentation. S. Sakhnov, V. Myasnikova, D. Nefedof, E. Afonina, T. Zakaraiaa // 25th ESCRS Winter Meeting Virtual 2021.19-21 February. <https://2021escr.smarteventcloud.com/portal/cfp/loadExisting.ww?ID=483518>

14. **Прогностическая и профилактическая роль различных факторов в отторжении роговицы после кератопластики** / С.Н. Сахнов, В.В. Мясникова, А.О. Марцинкевич, К.И. Мелконян, Т.В. Русинова, Я.А. Юцкевич. // Офтальмохирургия. – 2021. – №1. – С. 82–87. <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2021-1-82-87>

15. **Перспективы применения плазмафереза для профилактики реакции отторжения трансплантата роговицы** / С.Н. Сахнов, В.В. Мясникова, А.В. Романов, С.В. Кравченко // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – № 3. <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30806>

16. ***Выбор заместительной терапии при синдроме «сухого глаза» в зависимости от состояния глазной поверхности** / С.В. Янченко, А.В. Малышев, С.Н. Сахнов // Офтальмология. – 2021. – №2. – С. 32–36. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-346-354>

17. **Десятилетний опыт применения оригинального алгоритма хирургического лечения пациентов с начальными стадиями кератоконуса.** С.Б.

Измайлова, Б.Э. Малюгин, С.Н. Сахнов, О.Ю. Комарова, Д.А. Яркин, И.С. Малышев // Офтальмохирургия. – 2021. - № 3. - С. 28–39. <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2021-3-28-39>

18. *Diagnostic and Treatment Keratoconus Algorithm Using Machine Learning Methods // Malyugin Boris, Sakhnov Sergej, Izmailova Svetlana, Boiko Ernest, Pozdeeva Nadezhda, Axenova Lyubov, Axenov Kirill, Titov Aleksej, Terentyeva Anna, Zakaraia Tamriko and Myasnikova Viktoriya // Diagnostics (Switzerland) 2021, 11(10), 1933, <https://doi.org/10.3390/diagnostics11101933>

19. *Анализ результатов сквозной трансплантации роговицы в ретроспективном когортном исследовании. Малюгин Б.Э., Сахнов С.Н., Мясникова В.В., Клоков А.В., Кирсанов С.Л., Шу Р.З. // Офтальмохирургия. – 2021. – №. 4. – С. 12-20. <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2021-4-12-20>

20. *Оценка эффективности плазмафереза, как способа профилактики болезни трансплантата, у пациентов с кератопластикой. Сахнов С.Н., Мясникова В.В., Мелконян К.И., Кравченко С.В. // Офтальмология. – 2021. – Т. 18. – №. 4. – С. 946-954. <https://www.ophtalmojournal.com/opht/article/view/1704>

21. *Применение искусственного интеллекта в диагностике и хирургии кератоконуса: систематический обзор. Б.Э. Малюгин, С.Н. Сахнов, Л.Е. Аксенова, В.В. Мясникова // Офтальмохирургия. – 2022. – №1. – С.105 – 124.

Патенты

1. Пат. № 2540007 Российская Федерация, МПК А61F 9/00 (2006.01), А61К 31/4188 (2006.01), А61Р 23/02 (2006.01). **Способ пролонгирования переднекамерной анестезии и расширения зрачка глаза в эксперименте** / А.В. Киселев, С.Н. Сахнов, П.А. Галенко-Ярошевский, В.А. Анисимова / заявитель и патентообладатель. – ГБОУ ВПО КубГМУ, Минздрава России; ФГБУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России. – № 2013156388; заявл. 18.12.2013; опубл. 27.01.2015; Бюл. № 3. – 5 с.

2. Пат. № 2720470 Российская Федерация, МПК А61F 9/007 (2006.01), С12N 5/02 (2006.01). **Способ получения трансплантата для лечения лимбальной недостаточности** / А.В. Киселев, С.Н. Сахнов, А.Г. Заболотный, Т.А. Астрелина / заявитель и патентообладатель. – ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им.

акад. С.Н. Федорова» Минздрава России; ФГБОУ ВО КубГМУ, Минздрава России. – № 2018141071; заявл. 22.11.2018 г.; опубл. 30.04.2020 г.; Бюл. № 13. – 2 с.

3. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2021662273, **Программа диагностики и лечения кератоконуса** / Аксенова Л.Е., Аксенов К.Д., Измайлова С.Б., Мясникова В.В., Сахнов С.Н. заявка № 2021661295 от 20.07.2021г.; опубл. 26.07.2021

Выделение **жирным шрифтом** – статьи из списка ВАК, * – публикации, входящие в базу Scopus, Web of Science

Список сокращений и условных обозначений

ВГД – внутриглазное давление	ПЭК – плотность эндотелиальных клеток
ВПГ – вирус простого герпеса	РОЗ – ретиальная острота зрения
ИЛ – интерлейкин	СКП – сквозная кератопластика
ИОЛ – интраокулярная линза	ССГ – синдром сухого глаза
ИФА – иммуноферментный анализ	IVA – индекс вертикальной асимметрии
КВР – кератопластика высокого риска	КИ – индекс кератоконуса
КНР – кератопластика низкого риска	К Мах (Front) - максимальная сила преломления передней поверхности роговицы
КОЗ – коррегированная острота зрения	РСА (principal component analysis) – метод главных компонент
НКОЗ – некоррегированная острота зрения	RFE (recursive feature elimination) – метод рекурсивного исключения признаков
ОКТ – оптическая когерентная томография	R Min – минимальный сагиттальный радиус роговицы
ППТ – послеоперационное помутнение трансплантата	ROC анализ (receiver operating characteristic) – метод оценки качества классификации