

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР «МЕЖОТРАСЛЕВОЙ НАУЧНО-  
ТЕХНИЧЕСКИЙ КОМПЛЕКС «МИКРОХИРУРГИЯ ГЛАЗА» ИМЕНИ  
АКАДЕМИКА С.Н.ФЕДОРОВА» МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

*На правах рукописи*

**АВАКЯНЦ ГОАР ВАРДАНОВНА**

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

3.1.5 – офтальмология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук

Маркова Елена Юрьевна

Москва 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>4</b>
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>11</b>
1.1 Строение роговицы у детей в норме и при кератоконусе .....	11
1.2 Этиология и патогенез развития кератоконуса .....	15
1.3 Клинические симптомы кератоконуса. Классификация. Критерии прогрессирования кератоконуса у взрослых .....	21
1.4 Диагностика кератоконуса .....	28
1.5 Кросслинкинг роговичного коллагена. История вопроса. Механизм действия. Методики.....	34
1.6 Кросслинкинг роговичного коллагена у детей .....	39
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ .....</b>	<b>44</b>
2.1 Общая характеристика клинического материала .....	44
2.2 Методы клинического обследования пациентов с кератоконусом.....	46
2.3 Техника акселерированного эпи-офф кросслинкинга роговичного коллагена у детей.....	50
2.4 Статистическая обработка результатов.....	52
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ.....</b>	<b>53</b>
3.1 Исследование анамнестических данных пациентов с кератоконусом для определения факторов риска у детей .....	53
3.2 Анализ диагностики кератоконуса у детей на разных уровнях оказания медицинской помощи.....	58

3.3 Оценка эффективности, безопасности и определение показаний к проведению акселерированного эпи-оффкросслинкинга роговичного коллагена у детей на основании анализа клинико-функциональных результатов .....	66
3.3.1 Оценка эффективности и безопасности кросслинкинга роговичного коллагена у детей с кератоконусом I-II стадией на основании анализа клинико-функциональных результатов .....	67
3.3.2 Показания к кросслинкингу роговичного коллагена у детей .....	77
3.4 Разработка способа прогнозирования течения кератоконуса у детей.....	79
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	<b>84</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>95</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....</b>	<b>97</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....</b>	<b>98</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>99</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Кератоконус (КК) — прогрессирующее дегенеративное 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.

По данным ВОЗ частота встречаемости кератоконуса в структуре заболеваний роговицы составляет от 2 до 17% и является основной причиной слабовидения и слепоты в молодом возрасте. По данным литературы, до 96% заболевание носит двусторонний характер. Ряд источников литературы дает цифру 1 на 2000 человек в популяции (Gomes, Jose A.P. MD, Ph D; Donald MD, Ph D; Rapuano, Christopher J. MD et al, 2015).

Огромный вклад в проблему диагностики и лечения кератоконуса у взрослых в России внесли Б.Э. Малюгин, С.Б. Измайлова, С.В. Костенев, С.Э. Аветисов, Г.Б. Егорова, Ю.Б. Слонимский, С.А. Борзенко, А. Ю. Слонимский, Е.А. Каспарова. Но и детские офтальмологи в последнее время все чаще стали ставить диагноз кератоконус, даже у маленьких детей. Возможно, это связано с появлением высокотехнологичных методов диагностики, таких как Шейпфлюг-томография, ОКТ, конфокальная микроскопия, либо с изменившимися условиям жизни детей, влияние экологических факторов, а возможно и того, и другого. Нужно учитывать, что высокоинформативные методы исследования, с успехом применяемые у взрослых, у детей, особенно маленьких, и у детей с наличием сопутствующей патологии, не всегда несут необходимую и достоверную информацию, либо ее возможно получить только в условиях анестезиологического пособия.

Кроме того, необходимо отметить, что существуют доказанные факторы, влияющие на развитие кератоконуса у детей: роль генетического

фактора (доказана ассоциация гена с VSX1, miR-184, DOCK9, SOD1); сопутствующие заболевания (с-м Дауна, с-м Марфана); чаще кератоконус диагностируется у детей с атопией, аллергическими заболеваниями глаз (высокое содержание цитокинов в слезе – IL 4, 6, 10 TNF, IFN). Имеется большое количество исследований, доказывающих, что развитие кератоконуса у детей отличается более быстрым прогрессированием и тяжелым течением, часто впервые выявляется уже на развитой стадии, исключающей возможность консервативного лечения. Это усугубляется трудностями диагностики, недостаточным комплаенсом и частым наличием сопутствующих воспалительных заболеваний роговицы, что в конечном счете приводит к снижению социальной адаптации ребенка, успеваемости в учебе, а также сужает возможность выбора профессии.

Необходимо отметить так же, что лечение заболеваний роговицы у детей имеет свои особенности, а именно: многообразие клинических форм заболеваний роговицы; сложность диагностики, особенно у детей младшего возраста и пациентов с неврологическими нарушениями; вероятность благоприятного исхода при пересадке роговицы у детей гораздо ниже из-за гипериммунной воспалительной и регенераторной реакция на травму.

До недавнего времени лечение КК включало два этапа: зрительная реабилитация на начальных этапах и пересадка роговицы как сквозная, так и послойная, при далекозашедших стадиях. В 2003 году группой немецких ученых из Дрездена была предложена техника кросслинкинга роговичного коллагена как способ профилактики прогрессирования кератоконуса. В данное время в мире существует большое количество модификаций данной методики, и они с успехом применяются для лечения КК у взрослых. Учитывая более тяжелое течение и быстрое прогрессирование кератоконуса у детей, проведение кросслинкинга представляется перспективным методом лечения именно в детской популяции. Разработка оптимального протокола

CXL с высокой эффективностью и безопасностью представляется очень важной именно для детской офтальмологии.

### **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 результатов анамнеза, определить закономерности прогрессирования кератоконуса у детей.

2. Оптимизировать технологию диагностики кератоконуса у детей на разных уровнях оказания медицинской помощи на основании данных результатов 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.

### **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.

### **Методология и методы исследования**

Методологической основой диссертационной работы явилось последовательное применение метода научного познания. Работа выполнена в дизайне проспективного когортного открытого исследования с использованием клинических, инструментальных и статистических методов.

### **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.

### **Личный вклад автора в проведенное исследование**

Личный вклад автора состоит в проведении всех этапов клинических исследований, этапов операций, послеоперационном наблюдении, а также анализе результатов исследования, подготовке докладов и научных публикаций по теме диссертации.

### **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 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. Нейроофтальмология. Патология сетчатки.» (Судак, 2021), XIV Российском общенациональном офтальмологическом форуме в секции молодых ученых в форме устного доклада (Москва, 2021), XXVIII Международном офтальмологическом конгрессе "*Белые ночи-2022*" (Санкт-Петербург, 2022), 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 - зарубежный.

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.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Строение роговицы у детей в норме и при кератоконусе

Строение роговицы новорожденных имеет свои особенности. Так, у новорожденных толщина ее в центре составляет примерно 1,2 мм, к 4 годам и до 15 лет – 0,6-0,8 мм (приблизительно такая же толщина роговицы у взрослых). Истончение роговицы с возрастом имеет большое практическое значение, особенно при решении вопроса о сроках и методе кератопластики. У новорожденных ее толщина больше, чем у детей первого года жизни, что связывают с формированием в этот период времени функции эндотелиальных клеток [33].

Кривизна роговицы изменяется с возрастом. У новорожденных она более сферическая и уплощается к 5-летнему возрасту. При этом изменяются диаметр и площадь роговицы: в один год диаметр роговицы составляет 10 (9,5—10,5) мм, радиус кривизны 7 (6,8—8) мм, площадь 90 мм<sup>2</sup>; в три года диаметр роговицы - 11 (10,8—11,2) мм, радиус кривизны 7,2 (6,7—8,3) мм, площадь 115,3 мм<sup>2</sup>; в пять лет диаметр роговицы - 11 (10,8—11,3) мм, радиус кривизны 7,3 (6,9—8,4) мм, площадь 114,3 мм<sup>2</sup>; в двенадцать лет диаметр роговицы - 11 (10,8—11,2) мм, радиус кривизны 7,5 (7,0—8,7) мм, площадь 113 мм<sup>2</sup>.

По-видимому, эти изменения в известной мере связаны с этапами общего роста и развития ребенка, в том числе и органа зрения. Исследования показывают, что в возрасте до 1 года происходит формирование переднего отдела глаза, в возрасте до 3 лет – области экватора и до 7 лет – заднего отдела.

Ряд авторов, изучающих анатомические особенности глаза ребенка считают, что в позднем возрасте развивается «правильный» астигматизм, заключающийся в том, что в вертикальном меридиане радиус кривизны роговицы меньше. В связи с этим, роговая оболочка в вертикальном меридиане обладает более сильной рефракционной способностью. Роговица становится сферичной приблизительно в возрасте 45 лет. При этом развивается «неправильный» астигматизм [13].

Сферичность и гладкость передней поверхности роговицы являются важными факторами, обеспечивающими ее прозрачность. При нарушении сферичности развивается астигматизм и существенно снижается зрение. Наиболее ярко это проявляется при кератоконусе. В тех случаях, когда формируется рубцовая ткань роговицы, но сохраняется ее кривизна, острота зрения страдает в меньшей степени.

В постнатальном периоде развития роговица – оптико-биологическая система, состоящая из 5 слоев. В человеческой роговице коллагеновые волокна ориентированы преимущественно горизонтально и вертикально (под углом  $90^\circ$  и  $180^\circ$ ), параллельно друг другу и поверхности роговицы, что определяет ее кривизну и прозрачность. Подобная закономерность имеет место на большей части роговицы, за исключением полосы шириной 2 мм вдоль лимба. Коллагеновые волокна, идущие от лимба до лимба, связаны между собой в передне-заднем направлении посредством матриксных белков (протеогликаны и др.), а также коллагена VI типа, являющегося своеобразным «мостом» между коллагеновыми фибриллами I типа. Кератоциты, благодаря наличию отростков, также участвуют в образовании поперечных связей, взаимодействуя друг с другом и коллагеновыми фибриллами [101, 102, 136]. Коллаген составляет около 80% органического содержания собственного вещества роговицы. Взаимноадаптированные фибриллы коллагена (преимущественно I, а также III, и V типов) роговичной стромы окружены протеогликановым матриксом. Они обеспечивают

радиально во всех направлениях равномерное распределение прочности на разрыв, минимальное светорассеяние и достаточную прозрачность роговицы. Нефибрилярный коллаген IV типа является основным компонентом передней и задней пограничных мембран роговицы. Коллаген VII типа необходим для закрепления связи между базальными клетками эпителия, базальной мембраной и передней стромой [103, 114, 129].

Первостепенной задачей кератоцитов (стромальных фибробластов) является поддержание в прозрачном состоянии и регенерация роговичной стромы. Они принадлежат к мезенхимальным клеткам. В ходе защитно-восстановительных процессов, следующих за повреждением стромы, кератоциты способны изменять свои фибропластические способности, включая: фагоцитоз коллагеновых фибрилл, синтез коллагена, гликозаминогликанов, синтез коллагеназы и ингибиторов металлопротеиназ. При определенных условиях эти метаболические функции кератоцитов могут регулироваться цитокинами из эпителия, клеток воспаления или других кератоцитов [15]. Репарация поврежденного собственного вещества роговицы происходит за счет продукции коллагена кератоцитами, которые мобилизуются из прилежащих участков роговицы посредством миграции, начинающейся обычно на эндотелиальной стороне стромы.

В интактном глазу регулируемое расщепление коллагена собственного вещества роговицы связано с действием группы энзимов, называемыми матричными металлопротеиназами (коллагеназа I типа, стромальная желатиназа и др.). Коллагеназа I типа расщепляет молекулы фибриллярного коллагена I, II и III типов. Она является единственным энзимом, способным расщеплять спираль нативного коллагена I типа в условиях физиологически нейтрального pH внеклеточного пространства стромы. Первоначально считалось, что роговичная коллагеназа I типа продуцируется роговичным эпителием, однако в дальнейшем было установлено, что она вырабатывается кератоцитами. При этом интактный

роговичный эпителий секретирует специфический цитокин, угнетающий продукцию коллагеназы кератоцитами. В случае повреждения эпителия угнетающая функция может быть утрачена, что способствует изъязвлению роговицы. Более того, поврежденный эпителий начинает вырабатывать коллагеназу V типа, действующую на коллаген IV и VII типов и вызывающую деградацию эпителиальной базальной мембраны. Коллагеназа I типа также может продуцироваться полиморфноядерными лейкоцитами [15, 16]. По мнению ряда ученых, усиление продукции коллагена представляется сомнительным, и более эффективным для усиления биомеханических свойств роговицы может быть воздействие на уже имеющееся в ней собственные коллагеновые волокна [81, 120, 143].

Кератоконус – это прогрессирующее и асимметричное заболевание, связанное со структурными изменениями в организации коллагена роговицы [7]. Считалось, что заболевание проявляется во втором десятилетии жизни, когда роговица приобретает более коническую форму, что приводит к нерегулярному астигматизму, прогрессирующей миопии, истончению роговицы и, как следствие, снижению остроты зрения [27]. В большинстве литературных источников дебют заболевания приходится на период полового созревания, но ряд авторов описывает самый молодой случай кератоконуса у ребенка в возрасте 4 лет [54].

Строение роговицы при КК характеризуется истончением роговицы в зоне эктазии [30]. Наблюдаются вакуольная дистрофия и некробиоз отдельных клеток, целостность базальной мембраны местами нарушена, боуменова мембрана неравномерно утолщена, а местами отсутствует, за счет чего происходит контакт эпителия и стромы роговицы. Коллаген в строме роговицы при КК распределяется следующим образом: I и III тип – в собственном веществе роговицы, II тип – в боуменовой и десцеметовой мембранах, а коллаген IV типа – в базальной мембране эпителия. Однако, коллагены этих типов определяются в значительно меньшем количестве,

иногда не обнаруживаются совсем. Объемная доля этих типов коллагенов при КК снижена в 3,6–6,0 раз по сравнению с нормой. Объемная доля основного вещества, содержащего гликозамингликаны, в 2 раза меньше, чем в норме. Относительное число кератоцитов в 1,6 раза меньше [16]. В собственном веществе из-за нарушения параллельности расположения фибрилл происходят их фрагментация, деструкция и лизис с явлениями фагоцитоза.

## 1.2 Этиология и патогенез развития кератоконуса

Несмотря на то, что прошло уже более 260 лет с момента описания конусообразной роговицы доктором В. Mauchart (1748), и проведен огромный объем исследований, посвященных проблеме кератоконуса, этиология кератоконуса до сих пор остается неизвестной. На сегодняшний день представлено большое количество различных теорий происхождения кератоконуса: наследственная, эндокринная, обменная, иммуноаллергическая, экологическая, вирусная и многофакторная.

В настоящее время наибольший интерес у офтальмологов вызывает наследственная (генетическая) теория в связи с частым сочетанием кератоконуса с наследственными синдромами и аномалиями человека, такими как болезнь Дауна, Элерса-Данлоса, пролапс митрального клапана, синдром Крузона, голубых склер, амавроз Лебера, пигментная дегенерация сетчатки, гранулярная дистрофия роговицы, гемофилия и т.д. [15, 101, 114]. Семейно-наследственный характер кератоконуса наблюдается в 10 – 32% случаев [24]. Генетическая предрасположенность происхождения кератоконуса доказана в исследованиях однояйцовых близнецов. Характер наследования кератоконуса авторами представляется по-разному. Большее число исследователей считают, что кератоконус наследуется по аутосомно-доминантному типу [28, 40]. В 1992 году Y.S. Rabinowitz с соавт. сообщили об обнаружении «геном-кандидата» – гена COL6A1cDNA, ответственного за развитие кератоконуса, локализуемого на хромосомах 16q и 20q и

кодирующего продукцию коллагена IV типа [111]. В 2005 году они же сообщили о новом гене КС6, локализованном в регионе p12.3 на хромосоме 18 [110, 111]. В 2002 году Н. Туунismaа с соавт. в исследовании населения Финляндии установили, что ген, ответственный за возникновение кератоконуса, расположен в пределах региона q22.3-q23.1 хромосомы 16 [129]. В 2004 году F. Brancati сообщил, что локус наследования кератоконуса у человека картирован в регионе p14-q13 на хромосоме 3 [61]. В 2005 году Y.G. Tang с соавт. выявил ген кератоконуса на хромосоме 5 в регионе q14.1-q21.3 [134]. В основе генетической теории лежит генетически запрограммированная гибель (апоптоз) кератоцитов, которая приводит к снижению биомеханической прочности роговицы, ее истончению, конусовидному выпячиванию и помутнению [15].

Эндокринная теория была одной из первых в связи с сочетанием кератоконуса с различными дисфункциями желез внутренней секреции, сопровождающихся нарушением гипофизарно-диэнцефальной системы, адипозо-генитальной недостаточностью, гипер – или гипотиреозом [84].

Вирусная теория возникновения кератоконуса предложена в связи с высоким процентом (свыше 80%) инфицированности больных кератоконусом вирусом гепатита В, описанным в работе В.Н. Кушнера в 2002 году [128].

Экологическая теория связана с выявлением пациентов с кератоконусом в местах, подвергшихся техногенному загрязнению окружающей среды, в высокогорье в связи с воздействием там коротковолнового излучения и гипоксии и т.д. [4, 16].

Многофакторная теория объединяет все перечисленные теории возникновения кератоконуса.

Ряд авторов доказывали, что в основе кератоконуса лежит невоспалительный процесс [120], однако, недавние исследования привели доказательства маркеров воспаления и цитокинов, включая интерлейкины (IL-1, IL-6, ИЛ-8), фактор некроза опухоли (TNF-alpha) в слезах пациентов с



кератоконусом [26, 99, 57, 121, 70]. Предлагаемые механизмы включают увеличение кинетики циклооксигеназы с десятикратным увеличением максимальной скорости реакции и 10-кратным увеличением производства простагландинов (PGE2). PGE2 подавляет биологические функции фибробластов, включая синтез коллагена, пролиферацию и дифференцировку миофибробластов [58, 96, 109]. Кроме того, более низкие уровни цистатина, ингибиторов цистеиновых протеаз, были обнаружены в слезах пациентов с кератоконусом, что свидетельствует о более низком содержании белка в глазах с кератоконусом [52, 58]. Дисбаланс между про- и противовоспалительными цитокинами приводит к изменению структуры и функции роговицы, запуская металлопротеиназы и апоптоз кератоцитов [69, 89, 141].

Часто кератоконус бывает изолированным заболеванием, однако ряд исследований описывает наличие сопутствующих глазных проявлений, таких как весенний кератоконъюнктивит (ВК), атопия, пигментный ретинит, врожденный амавроз Лебера, а также наличие общесоматической патологии: пролапс митрального клапана, нарушения обмена соединительной ткани, включая заболевания опорно-двигательного аппарата, синдромы Марфана, Дауна и Элерса-Данлоса [72, 141].

Кроме того, обнаружено, что при кератоконусе дистрофические изменения захватывают не только роговицу, но и склеру, что указывает на поражение всей наружной соединительнотканной оболочки глаза. Этот тезис подтверждается рядом работ, указывающих на наличие у 67-70% пациентов с кератэктазиями сопутствующих заболеваний соединительной ткани. Отсутствие при этом клеточной реакции свидетельствует о невоспалительном характере данного процесса [71, 90].

Все большее внимание исследователей и врачей-офтальмологов привлекает роль диспластикозависимой и ассоциированной с дисплазией соединительной ткани (ДСТ) патологии различных органов и систем

организма человека. Значимость данной проблемы обусловлена широкой распространенностью ДСТ, системностью поражений, высокой вероятностью формирования различных видов патологии. ДСТ – нарушение развития соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах, характеризующееся дефектами волокнистых структур и основного вещества, приводящее к расстройству гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях в виде различных морфофункциональных нарушений висцеральных и локомоторных органов с прогрессивным течением. Соединительная ткань состоит из клеток и межклеточного вещества — матрикса, который придает ей прочность и эластичность. Клеточные элементы представлены фибробластами и их разновидностями, макрофагами, тучными клетками. Экстрацеллюлярный матрикс состоит из волокон коллагена и эластина, а также аморфного вещества, включающего протеогликаны, гликозаминогликаны. Коллагеновые волокна придают соединительной ткани прочность и позволяют растягиваться, а эластические волокна возвращают ткань в исходное положение после ее растяжения [37].

Сегодня известно о существовании 28 типов коллагена, кодируемых более чем 40 генами. Более 90% всего коллагена приходится на I — IV тип. Наиболее широко представлен в организме человека коллаген I типа. Он находится повсеместно: в мягких и твердых тканях, костях, коже; механически он самый прочный. Коллаген II типа в основном отражает состояние связочного аппарата, хрящевой ткани. Коллаген III типа реагирует на изменения, происходящие в дыхательной, сердечно-сосудистой системах.

Вегетативной нервной системе принадлежит важная роль в жизнедеятельности организма, связанная с поддержанием постоянства внутренней среды организма и обеспечением различных форм психической и физической деятельности. Ведущим звеном, участвующим в надсегментарной вегетативной регуляции, является лимбико-ретикулярный комплекс. Его структуры имеют наследственный характер, что может предопределять аномальный характер нейровегетативных реакций. Так,

генетическая несостоятельность коллагена при дисплазии соединительной ткани предполагает вовлеченность в патологический процесс вегетативной нервной системы. По данным литературы психовегетативные нарушения у пациентов с дисплазией соединительной ткани встречаются практически в 100% случаев. Наличие антагонистических влияний вегетативной нервной системы является важным механизмом адаптации с целью поддержания гомеостаза. Так, благодаря двойственной иннервации ресничной мышцы осуществляется аккомодационная функция приспособления глаза к четкому видению разноудаленных объектов за счет изменения рефракции. По данным литературы вопросы вегетативного регулирования и биомеханизма аккомодации представляют несомненный интерес в связи с возможной ролью вегетативной нервной системы в патогенезе прогрессирования близорукости [11].

Частота патологических состояний, связанных с ДСТ, неуклонно растет. Однако врачи недостаточно информированы о современных средствах диагностики патологии, в частности, с использованием биомаркеров. Так, пептиды в сыворотке крови, являющиеся результатом метаболизма коллагена типа 1 или 3, и фрагменты их деградации, а также металлопротеиназы используются в качестве биомаркеров для неинвазивной оценки фиброза [48].

Актуален поиск ранних (в т.ч. метаболических) маркеров риска формирования различных заболеваний у детей с ДСТ. К настоящему времени известно, что содержание свободных и эфирносвязанных жирных кислот (ЖК) в сыворотке крови служит дополнительным диагностическим тестом [38].

Результаты исследований ряда авторов посвящены вероятной связи патологии мембран с липидным и жирнокислотным составом в патогенезе артериальной гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с ДСТ [50].

При ДСТ в различных субстратах (волосы, эритроциты, слюна) обнаружен дефицит магния, что позволяет предположить патогенетическое значение гипомагниемии [45]. Обсуждаются молекулярные механизмы гомеостаза магния [19, 46]. Наиболее вероятное воздействие дефицита  $Mg^{2+}$  на соединительную ткань – это усиление деградации коллагеновых и, возможно, эластиновых волокон, а также полисахаридных нитей гиалуроната.

Определение содержания оксипролина, гидроксизина, галактозилоксизина, лизилпиридинолина, дезоксипиридинолина, гидроксизилпиридинолина, С-концевых (карбокситерминальных) и N-концевых (аминотерминальных) телопептидов, продуктов распада коллагена типа 1 ( $\beta$ -CrossLaps теста) в сыворотке крови и пирилинкса-D в суточной моче позволяет охарактеризовать интенсивность процесса распада коллагена [45].

Оксипролин (ОП) – одна из основных аминокислот коллагена, что позволяет считать ее маркером, отражающим катаболизм этого белка. Около 20% оксипролинсодержащих пептидов, высвобождаемых из коллагеновых молекул, экскретируются с мочой, а 80% метаболизируются в печени. Подавляющая часть (90%) ОП мочи является компонентом пептидов низкой молекулярной массы, а около 9% – большой (преимущественно фрагментов N-концевых телопептидов проколлагена типа 1). В свободном виде находится только 1 % ОП. Поэтому увеличение количества свободного и, соответственно, снижение уровня связанного ОП может косвенно свидетельствовать о нарушении синтеза коллагена [33].

Все вышеперечисленное указывает на то, что кератоконус может быть проявлением дисплазии соединительной ткани, в результате которой происходит распад различных типов коллагена.

### **1.3 Клинические симптомы кератоконуса. Классификация. Критерии прогрессирования кератоконуса у взрослых**

Кератоконус имеет характерные клинические проявления, обусловленные возникновением конической деформации роговой оболочки. На основе характерных клинических симптомов предложено несколько классификаций кератоконуса. Наибольшее признание и широкое применение специалистов всего мира имеет классификация М. Амслера, предложенная в 1961 г. По данной классификации различают 4 стадии кератоконуса. В основе классификации - степень изменения кривизны роговицы. В 1985 г. Т.Д. Абугова дополнила классификацию описанием биомикроскопической картины, характерной для каждой стадии заболевания [2]: ранними биомикроскопическими признаками являются «разрежение» стромы (неоднородность роговицы и сероватый оттенок в зоне формирующейся вершины кератоконуса), изменение формы клеток эндотелия и хорошо видимые за счет утолщения на большом протяжении нервные окончания. Во II стадии кератоконуса биомикроскопическая картина дополняется появлением линий кератоконуса (линии Фогта). Помутнения боуеновой мембраны свидетельствуют о начале процессов рубцевания и переходе болезни в III стадию. Для IV стадии заболевания характерно дальнейшее развитие стромальных помутнений, возникновение грубых изменений десцеметовой мембраны. Обнаружение субэпителиального пигментного кольца Флейшера подтверждает диагноз кератоконуса, но не характеризует стадию болезни, так как встречается в любой стадии патологического процесса у 42% пациентов [3, 6].

Расширенная классификация кератоконуса Т.Д. Абуговой 2010 г. включает в себя 6 геометрических типов (для выбора типа и конструкции мягкой контактной линзы), 3 клинические формы (несостоявшийся кератоконус, abortивная форма, классический) и 3 формы кератоконуса по

течению (для количественной оценки прогрессирования заболевания и выбора схемы медикаментозного лечения).

Потребность в унифицированной классификации росла по мере расширения диагностических возможностей, менялись глубина и емкость, базовый признак деления.

В классификации J. Vuxton (1973) за основу деления взяты данные офтальмометрии. Согласно данной классификации I стадия характеризуется радиусом роговицы около 7,5 мм и нерегулярным астигматизмом, II стадия – радиусом от 7,5 до 6,5 мм и дисторсией офтальмометрических марок, III стадия - радиусом менее 6,5 мм и IV стадия - радиусом роговицы менее 5,6 мм соответственно [60].

Титаренко З. Д. (1982) предлагает деление заболевания по степени тяжести. Он выделяет пять стадий течения заболевания, при этом первая и вторая стадии имеют массу общих черт, что значительно затрудняет определение каждой из них. В основу классификации также положены данные биомикроскопии и остроты зрения. В соответствии с классификацией З.Д. Титаренко (1982) на I и II стадиях имеют место небольшие изменения роговицы (участки «разжижения», утолщенные нервные волокна). На III стадии происходит снижение остроты зрения до 0,1, помутнение роговицы на вершине конуса, линии Фогта. На IV стадии наблюдается резкое снижение остроты зрения (до 0,02), истончение и помутнение роговицы, трещины в десцеметовой оболочке. И, наконец, на V стадии имеет место запущенный кератоконус с почти тотальным помутнением роговицы. Дополненная с помощью современных методов исследования классификация Титаренко, к сожалению, мало подходит для широкого круга специалистов [46].

Классификация, предложенная хирургами (Слонимский Ю.Б. и Слонимский А.Ю.), основана на определении целесообразности и

необходимости хирургического вмешательства и включает в себя 4 стадии [42]:

- субклиническая стадия;
- дохирургическая стадия; контактная коррекция рефракционных нарушений высокоэффективна;
- хирургическая стадия (соответствует II и III стадиям по Амслеру); патологические изменения в переднем и заднем эпителии, ухудшается переносимость контактных линз;
- терминальная стадия (IV стадия по Амслеру); истончение роговицы в центре и на периферии, выраженная эктазия, грубые помутнения на вершине конуса, рецидивирующие эрозии, благоприятные сроки операции упущены, но операция возможна.

К терминальной стадии отнесены также состояния после перенесенного «острого кератоконуса». Данная классификация была разработана для оптимизации выбора метода лечения кератоконуса.

Однако в настоящее время данная классификация недостаточно удовлетворяет требованиям врачей ввиду появления разнообразных современных методов лечения, каждый из которых имеет временные показания.

Существует достаточно обширная классификация кератоконуса, предложенная Каспаровым А.А., Каспаровой Е.А. (2000). В ней отражены клиническая форма, стадия заболевания, методы диагностики и лечения. Авторы выделяют хроническую прогрессирующую, острую и осложненную формы заболевания. Хроническое прогрессирующее течение, в свою очередь, делится на раннюю, развитую и далеко зашедшую стадии. Острая форма заболевания предполагает начальную и развитую стадии, а осложненная

форма характеризуется наличием подвывиха хрусталика или синдромом Кастровьехо.

Для каждой стадии авторами даны рекомендации по диагностике и лечению. В развитой и далеко зашедшей стадиях при хроническом течении заболевания рекомендуется сквозная кератопластика, при остром течении интракамеральная аутоцитокинотерапия, бандажное укрепление и введение аутоплазмы. Лечение осложненной формы является симптоматическим и заключается в экстракции катаракты и пластике зрачка. Несмотря на масштаб данной классификации, она сегодня не удовлетворяет современным представлениям о тактике диагностики и лечения кератоконуса [20].

Ряд исследователей предложили деление кератоконуса на 3 стадии, в зависимости от рефракции роговицы: начальную стадию (46,0-48,0 дптр), стадию развитого кератоконуса (48,0 - 54,0 дптр) и стадию далеко зашедшего кератоконуса ( $> 54,0$  дптр).

Для выбора рационального метода лечения кератоконуса предложены рабочие хирургические классификации заболевания с выделением стадий болезни, в зависимости от необходимости проведения сквозной кератопластики: дохирургическая, хирургическая и терминальная. Эти классификации базируются на данных остроты зрения, рефракции, толщины роговицы, радиуса ее кривизны, глубины передней камеры, длины глаза, наличия помутнений роговой оболочки и переносимости контактных линз.

Хирургическая классификация, предложенная в 2014 году (Измайлова С.Б.), выделяет следующие стадии кератоконуса:

Субклиническая форма кератоконуса (Forme fruste): 1. КОЗ $\geq$ 1,0; 2. Биомикроскопия - отсутствие изменений; 3. К<sub>max</sub>  $\leq$  45,0 дптр; 4. Минимальное значение ОКТ-пахиметрии  $\geq$  500 мкм; 5. Конфокальная микроскопия – без особенностей; 6. Pentacam HR - паттерн полуострова или острова на элевационной карте; 7. Рекомендовано: динамический контроль.



I стадия кератоконуса: 1. КОЗ 0,8-1,0; 2. Биомикроскопия – симптом «фейерверка»; 3. Kmax 45,0-48,0 дптр; 4. Минимальное значение ОКТ-пахиметрии 475-500 мкм; 5. Конфокальная микроскопия – участки разреженности стромы роговицы; 6. Pentacam HR - паттерн острова, элевация передней поверхности роговицы 8-25 мкм, элевация задней поверхности роговицы 28-39 мкм; 7. Рекомендовано: проведение УФ-кросслинкинга с последующей (при необходимости) коррекцией исходной аметропии методом ФРК.

II стадия кератоконуса: 1. КОЗ 0,1-0,7; 2. Биомикроскопия – кольцо Флейшера, линии Фогта, симптом Монсона, увеличение глубины и неравномерность передней камеры, истончение роговицы при ее исследовании в проходящем свете; 3. Kmax 48,0–65,0 дптр; 4. Минимальное значение ОКТ-пахиметрии 390-475 мкм; 5. Конфокальная микроскопия – участки разреженности стромы, вертикальная ориентированность кератоцитов, появление вертикальных стрий в супраэндотелиальных слоях стромы, гиперактивация стромальных нервов, плеоморфизм и полимегетизм эндотелиальных клеток, начальное снижение ПЭК; 6. Pentacam HR - паттерн острова, элевация передней поверхности роговицы 26-65 мкм, элевация задней поверхности роговицы 40-89 мкм; 7. Рекомендовано: на первом этапе проведение интрастромальной кератопластики. В зависимости от вида эктазии: в случаях асимметричной кератэктазии – имплантация одного сегмента в зону наибольшей эктазии, в случаях симметричной кератэктазии – имплантация двух сегментов. Процедура УФ-кросслинкинга проводится как промежуточный этап при необходимости дальнейшей коррекции остаточных аметропий с помощью ФРК при прозрачном естественном хрусталике, либо факоемульсификации с имплантацией псевдофакичной торической ИОЛ при помутнении хрусталика различной степени выраженности, включая миопизирующий факосклероз.

III стадия кератоконуса: 1. КОЗ 0,01-0,2; 2. Биомикроскопия – интенсификация признаков II стадии при отсутствии помутнений роговицы, вызванных нарушением целостности десцеметовой мембраны (ДМ); 3. Кmax 65,0–75,0 дптр; 4. Минимальное значение ОКТ-пахиметрии  $\leq 390$  мкм; 5. Конфокальная микроскопия - увеличение количества и усиление выраженной складчатости в средних и глубоких слоях стромы роговицы, появление зон ацеллюлярности стромы, ПЭК  $\geq 1800$  кл/мм<sup>2</sup>; 6. Pentacam HR - паттерн острова, элевация передней поверхности роговицы  $\geq 65$  мкм, элевация задней поверхности роговицы  $\geq 90$  мкм; 7. Рекомендовано: проведение передней глубокой послойной кератопластики.

IV стадия кератоконуса: 1. КОЗ менее 0,01 н/к; 2. Биомикроскопия - нарушение прозрачности роговицы, увеличение глубины и неравномерности передней камеры, резкая выраженность патогномоничных для кератоконуса симптомов, рубцовые изменения ДМ; 3. Кmax  $\geq 75,0$  дптр; 4. Минимальное значение ОКТ-пахиметрии 200 мкм; 5. Конфокальная микроскопия: рубцовые изменения стромы роговицы, ПЭК  $\leq 1800$  кл/мм<sup>2</sup> или не определяется; 6. Pentacam HR - данные недостоверны; 7. Рекомендовано: проведение сквозной кератопластики [27].

Субклиническая стадия кератоконуса - самая начальная стадия развития патологического процесса в роговице, при которой отсутствуют клинические признаки заболевания, выявляемые при применении рутинных методов исследования; не наблюдается снижения корригированной остроты зрения, не выявляется никаких признаков заболевания при биомикроскопии, отсутствует искажение марок офтальмометра [71, 101]. При данной стадии заболевания регулярность роговицы в центральной зоне не нарушена, в силу чего при очковой коррекции достигается высокая острота зрения. Заподозрить кератоконус помогают жалобы на снижение остроты зрения, зрительный дискомфорт, нестабильность остроты зрения с очковой

коррекцией (симптомы усиливаются при зрительной нагрузке, в сумерки и темное время суток), затуманивание, монокулярное двоение [8, 58, 101, 122].

Такие данные анамнеза, как позднее возникновение миопии или наличие кератоконуса у родственников также могут быть косвенными признаками заболевания. Кератоконус в субклинической стадии может встречаться у членов семьи больного кератоконусом в виде укращения роговицы (уменьшения радиуса кривизны), асимметричного астигматизма, а также в виде существенной асимметрии рефракции между двумя глазами [37]. Однако тщательное исследование парного глаза с применением современных методов исследования может помочь уточнить диагноз. Метод компьютерной видеокератографии позволяет выявить различные изменения топографии роговицы, характерные для кератоконуса. Чаще всего выявляется локальное укращение роговицы, обычно в нижних отделах, появление паттернов асимметричного роговичного астигматизма и изменение величин индексов кератоконуса [3, 11, 58].

В англоязычной литературе субклинический конус называется *form-fruste* («усеченный» кератоконус) или *subclinical keratoconus*, однако не все ставят равенство между этими терминами. Также не все авторы считают субклинический кератоконус одной из стадий кератоконуса [54].

На начальных стадиях кератоконуса основными проявлениями заболевания являются прогрессирующие, индуцированные деформацией роговицы рефракционные нарушения (сдвиг рефракции в сторону миопии и астигматизм, часто иррегулярный). Темпы прогрессирования заболевания могут существенно варьировать, однако риск прогрессирования снижается с возрастом. По данным различных исследований, клиническими проявлениями прогрессирования КК являются [95, 106, 116, 131]:

1. Увеличение максимальной преломляющей способности роговицы более чем на 1 дптр в течение 12 месяцев;

2. Усиление рефракции роговицы более чем на 3 дптр и/или роговичного астигматизма более чем на 1,5 дптр в течение 12 месяцев;
3. Увеличение средней преломляющей способности роговицы более чем на 1,5 дптр в течение 12 месяцев;
4. Уменьшение минимальной толщины роговицы более чем на 5% в течение 12 месяцев.

#### **1.4 Диагностика кератоконуса**

В то время как, изучению кератоконуса у взрослых посвящено большое количество работ, данный диагноз в педиатрической практике стали ставить недавно, что связано с внедрением высокотехнологичных методов диагностики в детской офтальмологии, а также из-за особенностей диагностики заболеваний глаз и наличия сопутствующих заболеваний у детей [85, 141].

По данным ряда исследователей кератоконус чаще всего диагностируется в подростковом возрасте, хотя процесс эктазии роговицы начинается и у детей [66]. Детский кератоконус (кератоконус, проявляющийся в детстве (младше 18 лет) или подростковом возрасте (от 10 до 19 лет) проявляет несколько уникальных характеристик: кератоконус у детей имеет тенденцию быть более агрессивным, чем кератоконус у взрослых [114], что связано с гистологическими, анатомическими и особенностями иммунного статуса. В некоторых исследованиях показано снижение уровней ингибиторов протеазы, что приводит к более высокой ферментативной активности у детей [63, 74, 86]. Более высокие темпы ремоделирования коллагена роговицы отмечены в роговицах детей по сравнению со взрослыми. Считается, что из-за слабости эктатических ламелей процесс перекрестного связывания коллагена нарушается [75, 89], что приводит к более быстрому прогрессированию эктазии [120] и

семикратному увеличению риска необходимости трансплантации роговицы [118] у детей скератоконусом. Установлено, что у более молодых пациентов наблюдается быстрое прогрессирующее кератоконуса [85], сопровождающееся такими осложнениями, как помутнение роговицы, стрии [66, 113], что в последующем может потребовать более радикальных хирургических методик, таких как пересадка роговицы.

Имеются работы, которые доказывают [113], что с возрастом роговица становится жестче из-за отрицательной корреляции между вязкоупругими свойствами роговицы. Фибриллы достигают своей специфической твёрдости из-за физиологических сшивков между молекулами коллагена. Более того, по мнению некоторых авторов, у пациентов детского возраста с наличием сопутствующей глазной патологией, такой как атопия и весенний кератоконъюнктивит, отмечается более быстрое прогрессирующее кератоконуса и наличие долгосрочных осложнений [84].

Chatzis и Hafezi [66] обнаружили, что 88% педиатрических пациентов с кератоконусом продемонстрировали более быстрое прогрессирующее, а Soeters et al. [120] сообщили о быстром прогрессирующем кератоконуса в диапазоне от 2,6 D за семь недель и до 5,0 D за год у детей. Ряд исследователей считают, что это является показанием к немедленному хирургическому лечению данных пациентов с применением кросслинкинга, не ожидая признаков прогрессирующего, как это обычно делается у взрослых. Отмечается, что при наличии развитых стадий кератоконуса, лечение возможно только посредством кератопластики, которая, по данным литературы, у детей имеет гораздо больший процент неблагоприятных исходов.

Léoni-Mesplié et al., [92] провели ретроспективное исследование для оценки тяжести кератоконуса в момент постановки диагноза, а так же оценку его прогрессирующего по сравнению со взрослыми. Кератоконус у детей выявлялся на более поздних стадиях: 27,8% приходилось на 4 стадию по

сравнению с 7,8% взрослых, и кератоконус прогрессирует быстрее у детей по сравнению со взрослой группой. Кроме того, биомеханическая жесткость роговицы ребенка обратно пропорциональна возрасту, и дети с кератоконусом часто механически травмируют глаза, особенно подгруппа детей с сопутствующим весенним кератоконъюнктивитом (ВКК). Поэтому прогрессирование кератоконуса у детей носит агрессивный характер и не может стабилизироваться без соответствующего лечения [42, 89].

Вышесказанное делает особенно актуальным вопрос о ранней диагностике кератоконуса именно у детей.

Как уже отмечалось выше, диагностика кератоконуса на поздних стадиях не представляет сложностей. Прогрессирующий не корригируемый иррегулярный астигматизм и характерные биомикроскопические симптомы у таких больных позволяют в большинстве случаев без труда поставить правильный диагноз. Обнаружение же кератоконуса на ранних стадиях является сложной задачей, решение которой невозможно без дополнительных инструментальных методов исследования [22].

В настоящее время для диагностики заболевания используются компьютерная топография роговицы, объективная aberрометрия, Шаймпфлюг-томография, оптическая когерентная томография и конфокальная микроскопия.

Конфокальная микроскопия позволяет проводить прижизненное исследование тканей роговицы на клеточном уровне с высокой разрешающей способностью. Метод основан на послойном сканировании роговицы при помощи источника света и регистрирующего датчика [104]. Разрешающая способность конфокальной микроскопии выше, чем у оптического когерентного томографа, но локализация зоны исследования роговицы значительно ограничена, что не всегда позволяет проводить точную топическую диагностику [21].

Как говорилось ранее, патогистологические изменения при кератоконусе затрагивают всю толщину роговицы, однако на начальных стадиях заболевания локализуются преимущественно в ее передних слоях [21, 76, 81]. При этом, при конфокальной микроскопии выявляются увеличение размеров поверхностных клеток эпителия роговицы, неравномерное утолщение и разрывы Боуменовой мембраны. При начальном кератоконусе отмечается повышение рефлективности передних слоев стромы, изменение ориентации кератоцитов, увеличение количества «активированных» кератоцитов [82, 83, 104].

В качестве дополнительного метода исследования при кератоконусе используется кристаллографический анализ слезы. Было показано, что при конусе в слезе наблюдается нарушение иммунного гомеостаза. Так, происходит увеличение уровня иммуноглобулинов, некоторых компонентов комплимента, циркулирующих иммунных комплексов [14, 16, 138], свидетельством чего является расширение периферического пояса кристаллизации. При ширине периферического пояса кристаллизации больше  $1/7$  радиуса кристаллограммы и переходной зоны между периферическим и центральным поясами подозревается ранний кератоконус. Доктором А.Л. Семеновой [40] утверждается, что если сами по себе традиционные методы обследования позволяют диагностировать начальный кератоконус с вероятностью в 87,6%, то в комплексе с исследованием слезной жидкости эффективность диагностики повышается до 93,3%.

С появлением 3D оптических устройств, к которым относятся ротационная Шаймпфлюг-камера и оптический когерентный томограф переднего сегмента глаза, стала возможным одновременное изучение обеих поверхностей роговицы и ее толщины. На сегодняшний день широко применяемым инструментом как в научной деятельности, так и в клинической практике, является исследование на ротационной Шаймпфлюг-камере. Данный инструмент позволяет автоматически диагностировать

кератоконус на самых ранних стадиях, а также классифицировать заболевание благодаря расчету различных индексов кератоконуса [115].

В основе работы ротационной Шаймпфлюг-томографии лежит концепция, сформулированная австрийским геодезистом Theodore Scheimpflug в 1904 году. Ее принцип заключается в том, что если три плоскости — объекта съемки, объектива фотокамеры и фотопленки — пересекаются на одной общей прямой, изображение плоского объекта будет резким от самой близкой точки до бесконечности.

Наиболее распространенным коммерческим брендом ротационной камеры является аппарат Pentacam. Программное обеспечение прибора автоматически анализирует изображение и производит расчет топографии и пахиметрии всей передней и задней поверхности роговицы. Результаты измерения отображаются в виде цветных карт, диаграмм, трехмерных изображений и индексов кератоконуса [9].

Карта пахиметрии позволяет оценить изменение толщины роговицы, в том числе локализации зоны минимальной ее толщины. В норме расстояние между вершиной роговицы и точкой с минимальной толщиной не превышает 0,9 мм, тогда как увеличение этого показателя может быть ранним признаком кератоконуса [128]. Изменение толщины роговицы оценивается с помощью двух показателей: пространственного профиля толщины роговицы (СТSP) и процентного увеличения толщины от центра к периферии (РТИ). Данные двух профилей используются для расчета индекса пахиметрической прогрессии, значение которого в норме составляет 0,8-1,2. При наличии кератоконуса значение индекса превышает 1,2 [101].

Pentacam HR представляет собой бесконтактную сканирующую систему, работа которой основана на принципе Шаймпфлюг. Для диагностики субклинического кератоконуса было разработано программное обеспечение для Pentacam, названное расширенным скринингом эктазии



Белина/Амброзио (Belin/Ambrósio Enhanced Ectasia Display — BAD). Программа использует данные передней и задней поверхности роговицы в зоне диаметром 8,0 мм для определения ее неровностей относительно стандартизированной теоретической сферической поверхности. При этом зона диаметром 4 мм вокруг точки с минимальной толщиной исключается из анализа, что повышает чувствительность теста. Авторами было показано, что чувствительность и специфичность BAD при выявлении раннего кератоконуса составляет 98% [76].

Принцип работы оптического когерентного томографа переднего сегмента глаза основан на расчете задержки света от тканевых структур, которые имеют различную степень оптической плотности. В ОКТ переднего сегмента глаза используются когерентные световые волны длиной 1310 нм, что позволяет получить изображение поперечного среза переднего сегмента с высоким разрешением. Программное обеспечение томографа проводит качественную и количественную оценку переднего сегмента. Анализируется топография и пахиметрия всей передней и задней поверхностей роговицы, а также глубины передней камеры и ее угла [115].

По данным ряда авторов достоверность оценки параметров топографии задней поверхности роговицы, пахиметрии и передней камеры у оптического когерентного томографа переднего сегмента глаза выше, чем у Pentacam [65, 102]. У пациентов с кератоконусом при оптической когерентной томографии выявляется истончение роговицы, углубление передней камеры и увеличение профиля ее угла. В отличие от кератоконуса при пеллюцидной краевой дегенерации наблюдается выраженная асимметрия угла передней камеры с увеличением его профиля в нижних квадрантах [9].

До недавнего времени оптический когерентный томограф переднего сегмента глаза не производил расчет индексов кератоконуса, однако в дальнейшем это упущение было учтено. Современное программное обеспечение ОКТ переднего сегмента глаза значительно расширило

возможности скрининга кератэктазий, тем самым, составив конкуренцию ротационной Шаймпфлюг-камере в диагностике, определении стадии и мониторинге кератоконуса.

### **1.5 Кросслинкинг роговичного коллагена. История вопроса. Механизм действия. Методики**

Кросслинкинг роговичного коллагена (CXL) – хирургическая процедура, проводимая для замедления и остановки прогрессирования кератэктазий [63, 80, 122, 123, 133, 137]. Использование кросслинкинга обусловлено снижением предела прочности в роговицах с кератэктазией приблизительно на 36%.

При кератоконусе снижается количество ковалентных связей внутри и между молекулами экстрацеллюлярного матрикса, что приводит к ослаблению биомеханических свойств роговицы и нарушению стабильности роговичной ткани. Цель кросслинкинга роговичного коллагена – создать дополнительные химические связи в строме роговицы за счет реакции фотополимеризации с минимальным воздействием на окружающие структуры глаза. Рибофлавин выступает в роли фотосенсибилизатора, активируется абсорбируемым УФ-излучением.

Существуют различные варианты CXL, направленные на уменьшение времени излучения (акселерированный CXL [43]), на уменьшение выраженности роговичного синдрома (CXL со штриховой дезэпителизацией [24], с дозированной дезэпителизацией при помощи скарификаторов [33], с применением эксимерного лазера [42], трансэпителиальные варианты CXL с применением раствора рибофлавина, содержащий этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТА) для ослабления эпителиальных межклеточных связей [90], ионофореза или ФСЛ (фемтосекундный лазер). В последние годы все больший интерес представляют методики локального CXL с применением локальной дезэпителизации [5] или ФСЛ с целью локального формирования интрастромального тоннеля для воздействия

непосредственно на место кератэктазии с учетом их топографии [24, 38, 57, 89].

Seiler T., Spoerl E. и Wollensak G. предложили лечение с помощью реакции фотополимеризации для формирования дополнительных связей и, как следствие, укрепления роговичной стромы у пациентов с кератоконусом [137]. В 1998 году ими был предложен проект в Университетской глазной клинике в Дрездене. Кросслинкинг роговичного коллагена, который они разработали, стал известен под названием «стандартного протокола» или «дрезденского протокола», и состоял из 3-х принципиальных этапов:

1. удаление эпителия роговицы в оптической зоне диаметром 7-9 мм;
2. пропитывание роговицы каплями, содержащими 0,1% рибофлавин;
3. облучение деэпителизированной зоны роговицы УФ с длиной волны 365 нм, интенсивность 3 мВ/см<sup>2</sup> в течение 30 мин.

Для стандартного протокола используется 0,1% изотонический раствор рибофлавина (10 мг рибофлавин – 5 – фосфата в 10 мл 20% декстран – Т-500). Рибофлавин – большая молекула, которая плохо проникает через интактный роговичный эпителий [137]. Исследования подтвердили минимальное проникновение раствора рибофлавина через интактный эпителий, что привело к 5-кратному снижению биомеханического эффекта, поэтому при проведении кросслинкинга роговичного коллагена по стандартному протоколу проводится деэпителизация роговицы [13]. УФ – излучение использовалось, чтобы запустить процесс «сшивки» в пропитанной рибофлавином роговице свиней и кроликов. Изучение безопасности показало, что эндотелий не повреждался, если УФ – воздействие проводилось на поверхности роговицы, толщина которой превышала 400 мкм [93].

В 2009 г. Hafezi F. и коллеги опубликовали первую серию случаев 20 пациентов со стромальной толщиной менее 400 мкм, пролеченных методом

кросслинкинга роговичного коллагена [79]. Стромальный отек и увеличение стромальной толщины более 400 мкм перед проведением кросслинкинга было достигнуто за счет использования гипоосмолярного раствора рибофлавина. Гипоосмолярный раствор 0,1% рибофлавина был получен путем разведения витамина В<sub>2</sub> 0,5% физиологическим солевым раствором (0,9% раствор хлористого натрия) без добавления декстрана. Деэпителизованная толщина роговицы в среднем составила 365 мкм (минимальная 323 мкм), после инстилляций гипоосмолярного раствора все роговицы были толще 400 мкм. Прекращение или замедление прогрессирования диагностировалось во всех случаях.

Цель первого этапа кросслинкинга роговичного коллагена - доступ соответствующей концентрации рибофлавина в строму роговицы. Несмотря на существующие технические вариации насыщения стромы роговицы рибофлавином, все они сводятся к удалению или ослаблению эпителиального барьера роговицы. Однако, деэпителизация приводит к болезненному раннему послеоперационному периоду и медленному заживлению, высокому риску развития инфекционных осложнений. Различные методы предлагаются для улучшения проникновения рибофлавина через интактный эпителий. Рибофлавин может проникать в строму активно (ионофорез) и пассивно (при деэпителизации и трансэпителиально). Кросслинкинг роговичного коллагена с деэпителизацией роговицы ярко продемонстрировал эффективность в замедлении прогрессирования кератоконуса. Предпосылкой получаемого биомеханического эффекта является доступ в строму рибофлавина нужной концентрации и УФ достаточной мощности. Интактный роговичный эпителий с его плотными связями считается основным барьером для проникновения раствора рибофлавина с декстраном в роговичную строму при трансэпителиальной аппликации. Механическое удаление эпителия - незаменимый этап при проведении кросслинкинга роговичного коллагена по стандартной методике.

Несмотря на то, что кросслинкинг роговичного коллагена по стандартной методике хорошо зарекомендовал себя в клинической практике, предпринимают шаги повысить безопасность и комфорт пациентов путем проведения процедуры без удаления эпителия роговицы. Альтернативой кроссликингу по стандартной методике является трансэпителиальный кросслинкинг, при котором роговица не подвергается деэпителизации. Это безопасный и хорошо переносимый метод. По мнению Pinelli R. эпителий существенно не затрудняет прохождение рибофлавина в строму роговицы. Авторы отмечают, что раствор рибофлавина проникает через эпителий за 6 минут, через 14 минут он попадает в строму роговицы, а в течение 30 минут наблюдается полное насыщение роговицы рибофлавином [105]. В 2009 г. Иомдина Е.Н. и Wollensak G. в проведенных исследованиях установили, что методика трансэпителиального кроссликинга дает биомеханический эффект количественно равный лишь одной пятой того эффекта, который достигается при выполнении кроссликинга по стандартному протоколу [13]. Touboul D. и соавторы полагают, что трансэпителиальный кросслинкинг не приводит к морфологическим изменениям в роговице [124]. Bouheraoua N. проводил трансэпителиальный кросслинкинг с ионофорезом и отмечал, что имевшиеся изменения стромы роговицы поверхностны [58].

Также в последнее время разрабатываются методики CXL, направленные на сокращение времени воздействия УФ-облучения на роговицу за счет увеличения его интенсивности. Так называемый ускоренный (акселерированный) протокол отличается от стандартного меньшим временем воздействия излучения (5–10 вместо 30 мин.) при увеличении мощности (5–7–9–18 мВ/см<sup>2</sup>, в различных вариантах, вместо 3 мВт/см<sup>2</sup>), что более удобно применять у детей [112]. Самое важное ограничение метода — необходимость удалять эпителий для того, чтобы рибофлавин проник в строму роговицы. Это вызывает нежелательные явления в виде болевого и корнеального синдрома после процедуры, повышенный риск вторичного

инфицирования, что особенно значимо в детской практике. Так, в 2012г на 8 Международном Конгрессе по роговичному кросслинкингу А. Cummings представил результаты клинического применения системы «UV -X» - версия 2000» (IROC, Швейцария), осуществляющей этап облучения роговицы за 10 минут при интенсивности облучения 10 мВт/см<sup>2</sup> [57]. Система «Averdo CXL» (Averdo Inc., USA) обеспечивает возможность сокращения экспозиции УФ-облучения до 3-х минут за счет увеличения интенсивности облучения до 30 мВт/см<sup>2</sup>. Продолжительность всей процедуры КРК составила 13 минут.

В литературе описана усовершенствованная методика CXL – так называемый «флэш-линкинг» [57]. Быстрый кросслинкинг осуществляется при использовании специального фотосенсибилизатора и последующего воздействия ультрафиолета в течение 30 секунд. Оценка результатов методики с классическим вариантом CXL в эксперименте с использованием метода волновой эластометрии показала их сравнимую эффективность.

Таким образом, несколько последних десятилетий ознаменовались бурным развитием новых технологий и хирургических методик, а также поиском их оптимальных комбинаций в лечении такой сложной патологии органа зрения, как первичные и вторичные прогрессирующие кератэктазии. Кросслинкинг роговичного коллагена является на сегодняшний день одним из основных перспективных направлений в лечении прогрессирующего кератоконуса на начальных стадиях. Однако КРК нельзя считать абсолютно атравматичным для роговицы. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования путей совершенствования КРК и способов оценки эффективности и безопасности данной технологии.

### **1.6 Кросслинкинг роговичного коллагена у детей**

Согласно данным литературы, долгое время самым распространенным методом лечения и оптической реабилитации пациентов с ранними стадиями

кератоконуса считалось ношение жестких контактных линз (ЖКЛ), использование которых, по мнению ряда авторов, позволяет не только корректировать высокие аметропии, но и способствовать остановке прогрессирования кератоконуса [1, 11, 20, 29, 30, 35, 48, 71, 103].

Однако по мере накопления клинического материала было выявлено, что в 13-32% случаев отмечается непереносимость ЖКЛ из-за выраженного раздражения глаз. Кроме того, их длительное использование приводит не только к увеличению риска повреждений роговицы и развитию инфекционных осложнений у детей, но и уменьшению плотности кератоцитов, их апоптозу и прогрессированию заболевания в 26,5% [35, 11, 103, 71]. Данное обстоятельство требовало разработки других лечебных мероприятий с целью достижения стабилизации процесса.

Основанием для исследований в этой области послужила серия экспериментальных работ, направленных на изучение эффекта биологического окислительного «склеивания» коллагеновых фибрилл стромы роговицы под влиянием различных внешних факторов - ферментов, озона, тепла, и ультрафиолетового излучения с целью повышения резистентности роговицы. В результате проведенных исследований было установлено, что в основе данного эффекта лежит окислительный механизм, заключающийся в высвобождении различных свободных радикалов. Кроме того, было обнаружено, что в присутствии рибофлавина степень абсорбции ультрафиолетового излучения в ткани роговицы повышается с 32% до 95%, а повреждение коллагеновых белков под воздействием ультрафиолетового облучения сводится к минимуму. При этом ультрафиолетовое излучение в сочетании с рибофлавином приводит к усилению поперечных внутримолекулярных связей роговичного коллагена и формированию димеров из двух  $\alpha$ -цепей без деградации коллагеновых белков, что является наиболее значимыми условиями повышения биомеханической резистентности роговицы [73, 99].

Так была разработана техника УФ-кросслинкинга, т.е. поперечного «склеивания» роговичного коллагена, базирующаяся на эффекте фотополимеризации волокон стромы роговицы под воздействием низких доз ультрафиолетового излучения с использованием фоточувствительной субстанции в виде раствора рибофлавина. При этом за счет формирования внутри вещества роговицы дополнительных связей между молекулами коллагена, происходит увеличение ее механической прочности, способное замедлить или вовсе предотвратить дальнейшее прогрессирование заболевания. Хотя, существует и мнение о том, что УФ-кросслиндинг не может устранить причину заболевания, и его эффект должен со временем нивелироваться, вследствие постоянно происходящего процесса обновления «сшитого» во время УФ-кросслинкинга коллагена и его замены на вновь синтезированный коллаген [133,134,135, 120].

Внедрение кросслинкинга роговичного коллагена (CXL) в клиническую практику существенно повлияло на профилактику прогрессирования кератоконуса у взрослого населения. Получив обнадеживающие результаты у взрослых пациентов с кератоконусом, данный метод был транслирован в детскую офтальмологию [53, 55, 61, 64, 67, 107, 128].

Об этом свидетельствуют данные, полученные Aroga R. et al., которые оценили эффективность и безопасность «эпи-офф» CXL у 15 пациентов детского возраста (от 10 до 15 лет) с кератоконусом на начальной стадии заболевания. Авторы обнаружили, что в течение 12 месяцев после проведения CXL у данных пациентов не произошло прогрессирования заболевания, о чем свидетельствовали данные остроты зрения и топографические результаты [52].

Kaspar Schuerch et al., оценили долгосрочную эффективность CXL у детей с прогрессирующим кератоконусом и установили критерии, позволяющие провести диагностическое различие между истинным прогрессированием и псевдопрогрессией кератоконуса. Это ретроспективное тематическое



исследование включало пациентов с кератоконусом, перенесших СХЛ. Критериями включения были 25 пациентов (33 глаза) в возрасте 18 лет или моложе на момент операции, минимальный период наблюдения после СХЛ составил не менее 12 месяцев. Прогрессирование кератоконуса определялось как увеличение  $K_{max}$  не менее чем на 1D за 1 год. Контрольные осмотры проводились через 12, 24, 36 и 48 месяцев после процедуры. Исследования включали томографии роговицы (Pentacam<sup>®</sup>, Oculus версия программного обеспечения 6.02r36, Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Германия) и топографию роговицы (TMS<sup>®</sup> VI Tomey, версия программного обеспечения 3.6a, Tomey Corporation, Нагоя, Япония), а также НКОЗ, МКОЗ и обследование с помощью щелевой лампы. По данным авторов стабилизация КК происходит в 95% случаев, а повышение НКОЗ и МКОЗ отмечается через 2 года, о чем так же свидетельствуют данные исследований.

Lisa Mc Anena, Michael O'Keefe в своем исследовании сообщили о визуальных, рефракционных и томографических результатах СХЛ у детей с кератоконусом. Всего было включено 25 глаз 14 пациентов (11 мужчин). Средний возраст на момент операции составил  $16,2 \pm 1,6$  года (от 13 до 18 лет). Средняя нескорректированная острота зрения составляла  $0,53 \pm 0,32$  в начале исследования и  $0,46 \pm 0,36$  через 1 год ( $P = 0,07$ ). Средняя предоперационная острота зрения с максимальной коррекцией составляла  $0,3 \pm 0,26$ , которая улучшилась до  $0,15 \pm 0,12$  через 1 год ( $P = 0,01$ ). Исходные значения сферического эквивалента и цилиндра не изменились через 1 год. Средние исходные значения  $K_{max}$ ,  $K_{min}$  и  $K_{mean}$  составили  $49,62 \pm 4,5$  дптр,  $44,68 \pm 3,5$  дптр и  $46,3 \pm 2,84$  дптр соответственно; эти значения были стабильными в течение 1 года ( $P > 0,05$ ). Через 1 год по сравнению с дооперационными значениями  $K_{max}$  в 5 глазах (20%) отмечена регрессия; 13 глаз (52%), стабилизация; и 7 глаз (18%), прогрессирование. Отмечалось значительное уменьшение средней площади самой тонкой роговицы по сравнению с исходным уровнем ( $473,6 \pm 37,7$ ) до 6 месяцев ( $424,55 \pm 70,2$

мкм), но он восстановился через 1 год ( $452,82 \pm 53,5$  мкм). Значимых послеоперационных осложнений не было [96].

Nico Chatzis, Farhad Hafezi изучили скорость прогрессирования кератоконуса и оценили клинические результаты CXL с рибофлавином и ультрафиолетом А у детей и подростков в сроки до 3 лет после лечения, включив в свое исследование 59 глаз 42 детей и подростков (в возрасте от 9 до 19 лет) с подтвержденным кератоконусом. Рефракция, исследование с помощью щелевой лампы, топография роговицы на основе Placido и визуализация по Шаймпфлюгу выполнялись билатерально у всех пациентов до операции, а также через 6 и 12 месяцев после операции. Были проанализированы максимальные показатели кератометрии (Kmax), скорректированная острота зрения вдаль (CDVA), толщина роговицы и индекс кератоконуса (KI). Период наблюдения составил до 36 месяцев (средний срок наблюдения: 26,3 месяца [диапазон: от 12 до 36 месяцев]). Они установили, что в 52 из 59 глаз, включенных в это исследование, наблюдалось прогрессирование, что соответствует частоте прогрессирования 88%. CXL лечили 46 глаз. Максимальная кератометрия, CDVA и KI показали значительные изменения в течение периода наблюдения. Однако значительное снижение Kmax, наблюдаемое до 24 месяцев после CXL, потеряло значимость через 36 месяцев. Это исследование показало, что CXL у детей и подростков следует проводить сразу же после установления диагноза [66].

Ömür Ö Uçakhan, Betül N Bayraktutar, Ayhan Saglik в своем проспективном исследовании оценили долгосрочные визуальные, рефракционные и топографические результаты перекрестного связывания коллагена роговицы (CXL) при лечении кератоконуса у 40 детей в возрасте до 19 лет. Средний возраст пациентов составил  $15,2 \pm 1,9$  года (10–18 лет). Продолжительность наблюдения составила 4 года. Повышения остроты зрения без коррекции вдаль (с  $0,9 \pm 0,3$  до  $0,5 \pm 0,3$ ) и с коррекцией зрения вдаль (с  $0,4 \pm 0,2$  до  $0,1$

$\pm 0,1$ ) были статистически значимыми на 48-м месяце ( $P = 0,0001$ ). Среднее значение  $K_{\text{max}}$  снизилось с  $58,4 \pm 5,5$  дптр на исходном уровне до  $57,0 \pm 5,3$  дптр на 48-м месяце ( $P = 0,04$ ). Значительные улучшения топографических и элевационных индексов и аберраций роговицы также были отмечены через 6 месяцев после операции. Не было изменений в средней плотности эндотелиальных клеток ( $P > 0,05$ ), и не было ни прогрессирования, ни угрожающих зрению осложнений ни в одном глазу пациента [126].

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Общая характеристика клинического материала

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 36 месяцев.

2 этап - оценка эффективности лечения и профилактики прогрессирования кератоконуса у детей:

Основная группа (30 пациентов, 30 глаз) – дети, с диагнозом кератоконус I-II стадии, которым проведен акселерированный эпифакросслинкинг 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.

Для решения поставленных задач в период с 2019 по 2022 гг. в ФГАУ «НМИЦ «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» МЗ РФ на базе Отдела микрохирургии и функциональной реабилитации глаза у детей было обследовано 306 пациентов в возрасте от 4 до 17 лет (средний возраст  $13 \pm 1,2$ ) с диагнозом кератоконус I-IV стадии. Из них мальчики - 197, девочки - 109.

Распределение пациентов по половому признаку представлено в таблице 1.

Таблица 1- Распределение пациентов по половому признаку

<b>Распределение пациентов по половому признаку</b>		
	Количество	%
Девочки	109	35,6
Мальчики	197	64,4

В таблице 2 указано распределение пациентов в зависимости от стадии заболевания.

Таблица 2 - Распределение пациентов в зависимости от стадии заболевания

<b>Распределение пациентов в зависимости от стадии заболевания</b>		
<b>(n=306)</b>		
Заболевание	Количество глаз	%
I стадия кератоконуса	80	26,1
II стадия кератоконуса	128	41,8
III стадия кератоконуса	91	29,7
IV стадия кератоконуса	7	2,3

Для второго этапа все пациенты были поделены на две группы: группа пациентов после проведения СХЛвключала 198 пациентов,а группа без проведения какого-либо хирургического лечения -101 пациент. Из первой и второй группы пациенты были отобраны (n=30) для реализации третьей задачи.

Части пациентов из второй группы (не прооперированные по тем или иным причинам) в связи с ухудшением состояния было рекомендовано:

коррекция склеральными линзами, хирургическое лечение, а некоторым – консультация в отделе хирургии роговицы на предмет трансплантации роговицы.

Пациенты, не вошедшие в исследование, имели диагноз кератоконус IV стадии или диагноз острый кератоконус. Первые направлялись в отдел хирургии роговицы, вторым – рекомендовалось проведение этапного лечения.

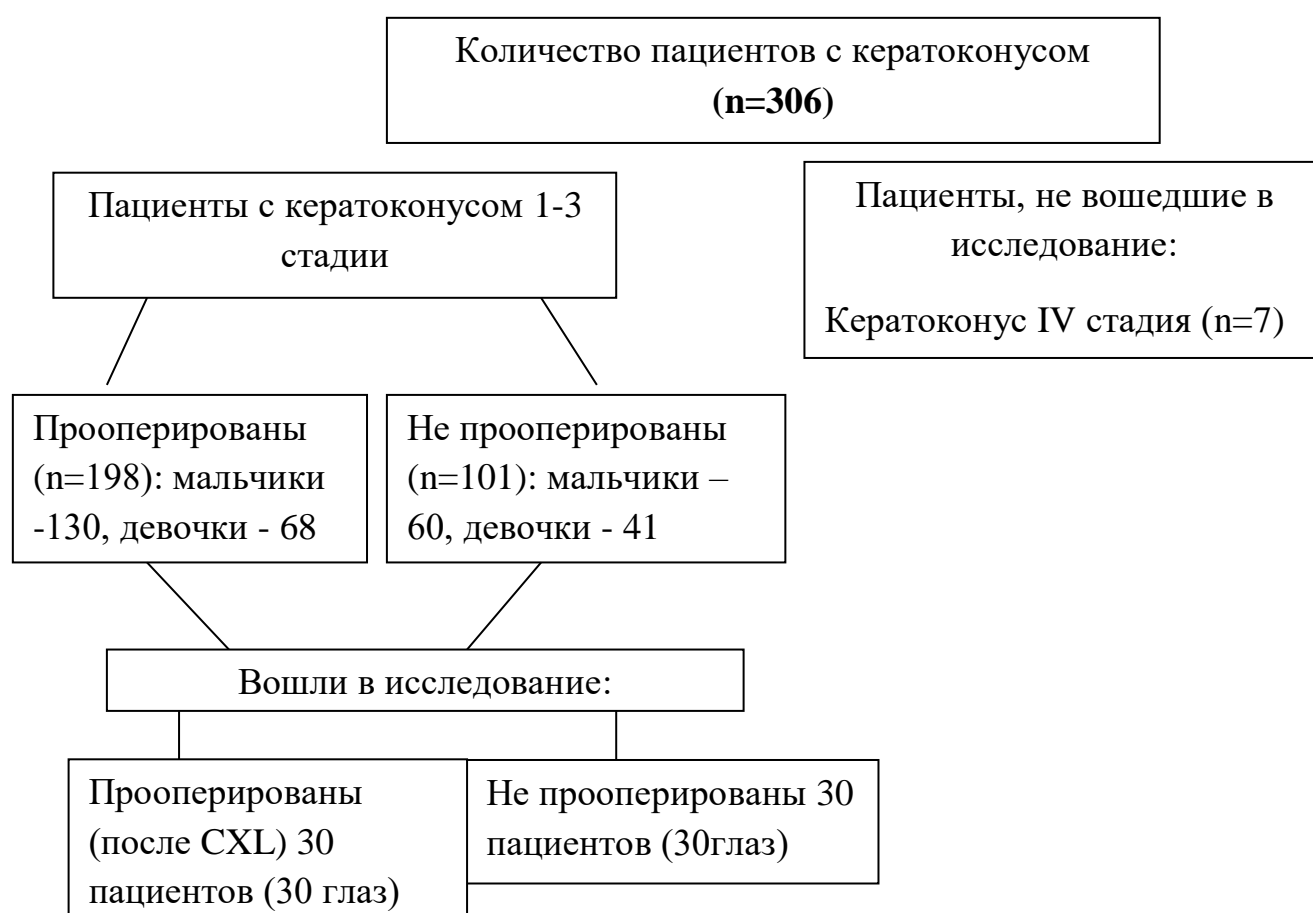


Рисунок 1 - Объем и структура исследования

## 2.2. Методы клинического обследования пациентов с кератоконусом

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

Офтальмологическое обследование включало визометрию, авторефрактокератометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, компьютерную кератотопографию и оптическую когерентную томографию роговицы.

**Визометрию** с определением максимально корригируемой остроты зрения осуществляли при помощи проектора знаков (SZP 250, «Carl Zeiss», Германия).

**Авторефрактокератометрию** выполняли на ARK-530A, RKT-7700 (Nidek, Япония).

**Биомикроскопию** проводили на щелевой лампе (SL-120, «Carl Zeiss», Германия). В ходе исследования оценивали состояние конъюнктивы, роговицы (наличие эпителиопатии, субэпителиального кольца Флейшера, стрий Фогта, помутнений стромы), глубину передней камеры, состояние ее влаги, пигментной каймы зрачка, его реакцию на свет, структуру радужной оболочки, наличие и локализация помутнений в хрусталике, состояние стекловидного тела. Для выявления нарушений целостности эпителия роговицы проводили флюоресцеиновую инстилляционную пробу.

**Офтальмоскопию** осуществляли в условиях максимального мидриаза с использованием щелевой лампы SL -120«Carl Zeiss», Германия) и бесконтактной линзы «78D Clear» («Volk», США), оценивали макулярный рефлекс, наличие патологических зон в макулярной области, состояние диска зрительного нерва и периферии сетчатки: наличие или отсутствие дистрофических изменений. При обнаружении изменений и наличии соответствующих показаний пациентам проводили профилактическую лазерную фотокоагуляцию зон периферических витреохориоретинальных дистрофий.

**Компьютерная кератотопография.** Изучение роговичных карт проводилось на обоих глазах каждого испытуемого с помощью ротационной Шаймпфлюг-камеры (Pentacam HR, OculusOptikgeräte GmbH, Wetzlar, Germany). Аппарат (рисунок 2) в настоящее время зарегистрирован в РФ для

клинического применения и коммерчески доступен (регистрационный номер Pentacam HR ФСЗ 2011/08925).

Конструкция прибора позволяет фото-видеокамере (Шаймпфлюг-камере) вращаться вокруг оптической оси глаза. При этом в течение одного сканирования (2 секунды) аппарат получает до 50 изображений поперечного сечения переднего сегмента глаза (от вершины роговицы до заднего полюса хрусталика) с большой глубиной резкости. Снимки делаются под углом от 0 до 180° и охватывают всю роговицу от лимба до лимба. Анализ измеряемых 138 000 истинных элевационных точек дает возможность создать 3D модель переднего сегмента глаза. Возможные движения глаза фиксируются второй камерой и автоматически корректируются.



Рисунок 2 — Внешний вид ротационной Шаймпфлюг-камеры (Pentacam HR, OculusOptikgeräte GmbH, Wetzlar, Germany) с компьютерным модулем

При анализе роговичных карт, получаемых при шаймпфлюг-анализе (рисунок 3), оценивались следующие данные: кератометрия в двух основных меридианах, средние значения кератометрии передней и задней поверхностей роговицы, толщина анатомического центра роговицы и в самом тонком ее участке. Кроме этого, оценивались соотношение средней силы преломления передней/задней поверхностей роговицы и расстояние наиболее тонкого участка роговицы от ее анатомического центра, индекс



кератоконуса (KI) и индекс различия поверхности (ISV), определяемые с помощью Pentacam (рисунок 4).

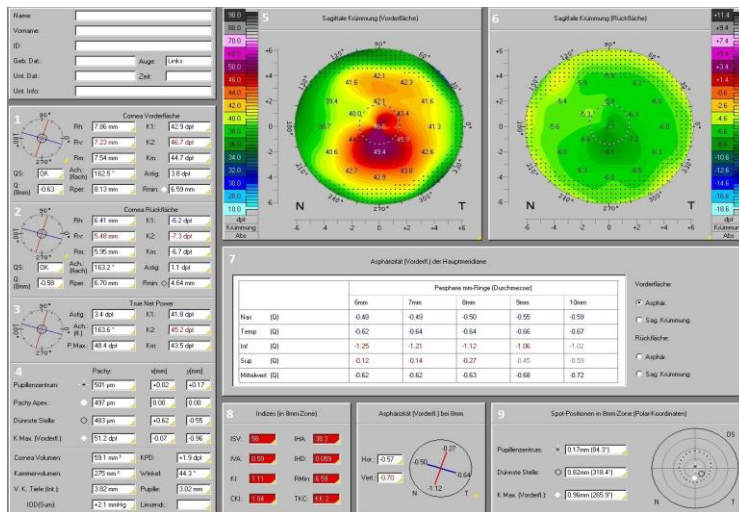
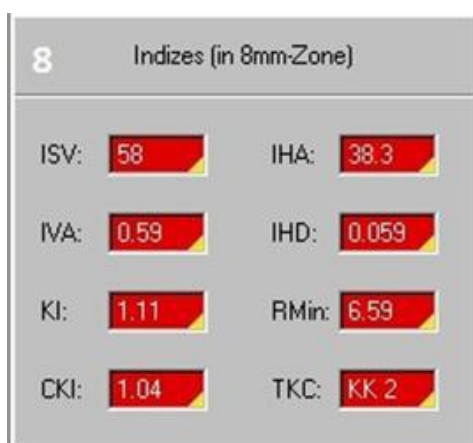


Рисунок 3 — Клинический пример модуля комплексного исследования роговицы ротационной Шаймпфлюг-камеры (Pentacam HR, OculusOptikgeräte GmbH, Wetzlar, Germany).

1 и 2 — кератометрические параметры передней и задней поверхностей роговицы, 3 — истинные значения кератометрии, 4 — данные пахиметрии, 5 и 6 — данные кератометрии передней и задней поверхностей роговицы, 7 — асферичность главного меридиана, 8 — индексы кератоконуса, 9 — определение положения самого тонкого участка роговицы.



ISV — индекс различия поверхности,  
IVA — индекс вертикальной асимметрии,  
KI — индекс кератоконуса,  
SKI — индекс центрального кератоконуса,  
IHA — индекс наивысшей асимметрии,  
IHD — индекс наивысшей децентрации,  
Rmin — минимальный радиуса кривизны,  
TKC — топографической классификации кератоконуса

Рисунок 4 — Клинический пример автоматической калькуляции индексов кератоконуса из модуля исследования роговицы ротационной Шаймпфлюг-камеры (Pentacam HR, OculusOptikgeräte GmbH, Wetzlar, Germany).

Расчет индексов Pentacam (рисунок 4) производится автоматически по оригинальным формулам производителя программного обеспечения. Значения индексов и ТКС отображаются в виде цифр на белом, желтом или красном фоне, где цвет фона означает «отсутствие кератоконуса», «подозрение на кератоконус» или «клинический определяемый кератоконус», соответственно. В случае, представленном на Рисунке 6, значения всех индексов изображены на красном фоне и ТКС равен 2 (КК 2), что соответствует II стадии кератоконуса.

**Оптическая когерентная томография.** Офтальмоскоп ОКТ CASIA2 (Tomey, Германия).

**Конфокальная микроскопия** роговицы выполнялась с использованием лазерного сканирующего конфокального микроскопа HRT III с использованием роговичного модуля Rostock (Heidelberg, Германия).

Необходимо отметить, что среди пациентов младшего возраста, а также у детей с имеющейся общесоматической патологией и тяжелыми неврологическими нарушениями (синдром Дауна, дети с аутизмом), проведение даже стандартных методов исследования было затруднительно. В связи с этим данные о толщине роговицы были получены интраоперационно, в основном с сопровождением анестезиологического пособия.

Все методы исследования выполнены автором самостоятельно. Результаты исследований, проведенных с использованием перечисленных методов, отражены в соответствующих главах.

### **2.3 Техника акселерированного эпи-офф кросслинкинга роговичного коллагена у детей**

Среди прооперированных пациентов были дети с отягощенным анамнезом (синдром Дауна, дети с аутизмом, дети с ЗПР (задержкой психического развития), с патологией костно-мышечной системы, не позволяющей им пребывать долгое время в вынужденном положении),

которым СХЛ проводился под общим наркозом. Остальным же СХЛ проводился под местной анестезией.

За 10 минут до начала операции в конъюнктивальную полость оперируемого глаза инстиллировали антисептический препарат (витабакт 0,05%). Обработывали разведенным с физиологическим раствором препаратом бетрадин (1:1) кожу век и лица вокруг глаза в радиусе 5 см. Для анестезии в конъюнктивальную полость закапывали раствор алкаина 0,5% по 1-2 капли 2 раза с перерывом в 1 минуту. Накрывали стерильной салфеткой с прорезью для глаза зону операционного поля. На глаз устанавливали векорасширитель. Промывали полость глаза физиологическим раствором. В оптической зоне механически удаляли эпителий диаметром 8-9 мм, после чего инстиллировали раствор нормотонического рибофлавина (рибофлавин 0,1%) по 1-2 капли каждые 1,5-2 минуты в течение 30 минут (15 закапываний). Через 30 минут проводили биомикроскопию в синем свете для выявления желтого окрашивания влаги передней камеры. Затем настраивали фокусировку излучения (расстояние между излучателем и роговицей пациента - 5 см), диаметр луча на роговице, избегали облучения зоны лимба, и выполняли активацию УФ излучения с длиной волны 363 нм с увеличенной плотностью энергии до 9 мВт/см<sup>2</sup> на приборе UV-X™ 2000 Avedro (США) с одновременной инстилляцией 20% декстрана с 0,1% рибофлавином в течение 10 минут. После завершения операции инстиллировался антисептик и накладывалась бандажная контактная линза.

Впослеоперационном периоде рекомендовали антисептик в течение 7 дней, кератопротекторы на срок до 3 месяцев. После операции на протяжении первых 1-3 дней у ряда пациентов отмечался незначительный корнеальный синдром, умеренная инъекция глазного яблока, на 5-е сутки мягкую контактную линзу удаляли. При окрашивании флюоресцеином определялось полное восстановление эпителия роговицы на 2-3 сутки.

Кросслинкинг по акселерированной эпи-офф методике проводился автором диссертации совместно с д.м.н. Марковой Е.Ю.

## **2.4 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 ( $p$ )  $p < 0,05$ .

### **ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ КРОССЛИНКИНГА РОГОВИЧНОГО КОЛЛАГЕНА В ЛЕЧЕНИИ КЕРАТОКОНУСА У ДЕТЕЙ**

Целью данной главы явилось создание оптимизированной технологии диагностики и лечения кератоконуса у детей. Для достижения поставленной цели были обследованы дети с кератоконусом разных возрастных групп и с различными сопутствующими заболеваниями, что позволило создать оптимизированную технологию диагностики детей с кератоконусом, определив группы риска, а также на основании исходных и послеоперационных параметров роговицы определить показания, эффективность и безопасность кросслинкинга роговичного коллагена у детей с разработкой способа прогнозирования течения кератоконуса.

#### **3.1 Исследование анамнестических данных пациентов с кератоконусом для определения факторов риска у детей**

В результате исследования, анализируя данные анамнеза 306 пациентов отмечены следующие закономерности прогрессирования кератоконуса у детей: у девочек (Рисунок 6) и мальчиков (Рисунок 5) она различна и коррелирует с периодами максимального роста и изменениями гормонального фона. У девочек это период с 11-13 лет, у мальчиков – 14-16 лет.

Средний возраст мальчиков с кератоконусом был статистически значимо больше, чем у девочек ( $p=0,012$ , U-критерий Манна-Уитни) (Таблица 3).

Таблица 3 – Возраст детей и подростков с кератоконусом

Показатель	Возраст, лет		p-уровень*
	Мальчики	Девочки	
$M \pm \sigma$	14,4 $\pm$ 2,8	13,4 $\pm$ 3,3	0,012
Me (Q1; Q3)	15,0 (13,0; 17,0)	15,0 (12,0; 16,0)	

Примечание: \* - U-критерий Манна-Уитни

Распределение пациентов по полу и возрасту представлено в Таблице 4, а также на рисунках 5 и 6.

Таблица 4 – Распределение пациентов с кератоконусом по полу и возрасту

Возраст, лет	Количество пациентов, человек	
	Мальчики	Девочки
6	2	4
7	3	2
8	6	6
9	6	4
10	8	2
11	6	3
12	5	8
13	14	9
14	28	6
15	30	20
16	32	9
17	56	18
6-17	196	91

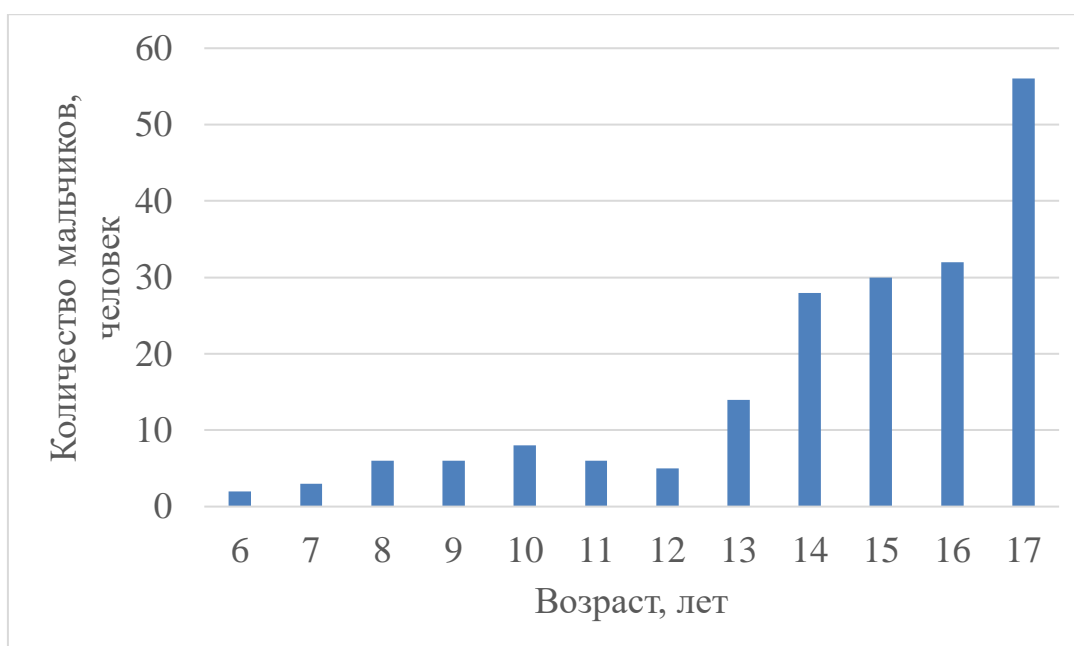


Рисунок 5 – Возрастной состав пациентов (мальчики)

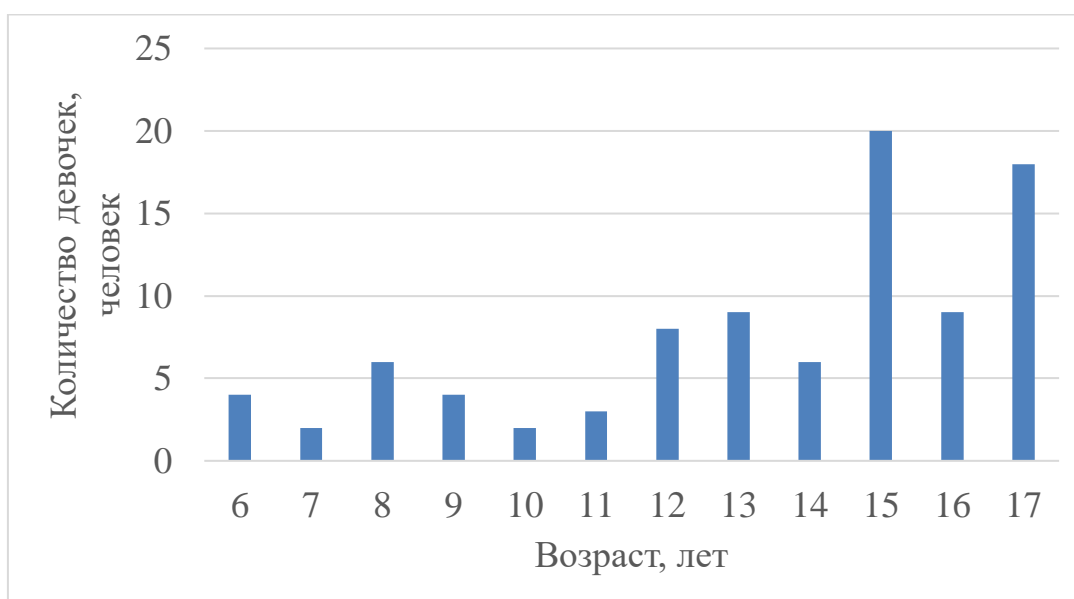


Рисунок 6 – Возрастной состав пациентов (девочки)

Анализируя данные по коморбидному фону выявлено, что у 68% детей имелась сопутствующая общесоматическая патология, которая характерна для синдрома ДСТ (дисплазии соединительной ткани) (Рисунок7), у 7% пациентов при рождении был диагностирован синдром Дауна, а у 15% имелись близкие кровные родственники с подтвержденным диагнозом «кератоконус».



Рисунок 7 - Внешние признаки соединительно-тканых заболеваний

Проявления данного синдрома у детей характеризуются изменениями

в:

- Костно-скелетной системе (n=73):

- гипермобильность суставов (n=25);
- килевидная деформация грудной клетки (n=6)
- кифосколиоз (n=18) (рисунок 9Б)
- лордоз (n=9) (рисунок 8А)
- плоскостопие (n=5)
- арахнодактилия (паучьи пальцы) (n=10) (рисунок 8Б)

- Эктодермальные проблемы (n=33):

- гиперрастяжимость кожи (n=15)
- тонкая кожа в виде "папирусной бумаги" (n=5)
- изменение ногтевой пластины (n=9)
- изменение полости рта (n=4) (рисунок 9В)

- Мышечные (n=21):

- мышечная слабость (n=12),
- утомляемость (n=9),



- Поражения висцеральных органов и систем (n=81):

- Со стороны сердечно-сосудистой системы: пролапс митрального клапана (n=44), блокада правой ножки пучка Гиса (n=7), венозная недостаточность (n=6), аритмия (n=13), недостаточность митрального клапана (n=11).



Рисунок 8 - Пациент К., 13 лет, с проявлениями ДСТ, ОУ Кератоконус 2ст:  
А-лордоз, Б - арахнодактилия

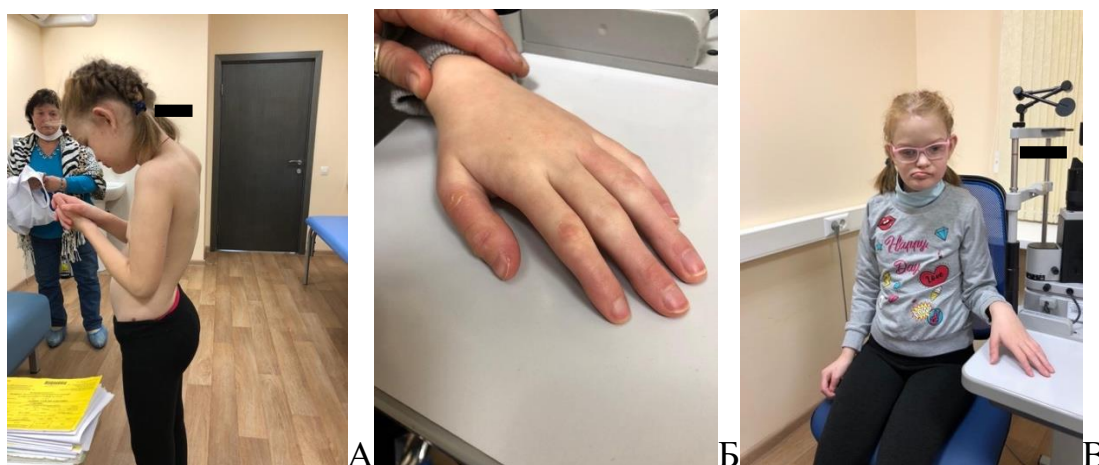


Рисунок 9 - Пациентка Ц., 12 лет, ОУ Кератоконус 2-3ст:  
А – Наличие рубчиков на коже, Б – Кифосколеоз, В – Астеническое телосложение, изменение полости рта

Таким образом, в ходе исследования были выделены группы риска прогрессирования кератоконуса у детей, а именно:

- группа риска по половому признаку: девочки от 11 до 13 лет, мальчики от 14 до 16 лет,
- наличие общесоматической патологии, характерной для ДСТ.

### **3.2 Анализ диагностики кератоконуса у детей на разных уровнях оказания медицинской помощи**

Разработка оптимизированной технологии ранней диагностики кератоконуса у детей имеет важное значение для повышения качества медицинской помощи этой категории пациентов. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 25 октября 2012 г. № 442н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи детям при заболеваниях глаза, его придаточного аппарата и орбиты" определил требования к многоуровневой организации офтальмологической помощи, обеспечению штатами медицинского персонала и материально-техническому оснащению. Однако до настоящего времени не утверждены на федеральном уровне клинические рекомендации по диагностике и лечению кератоконуса у детей, не выделены группы риска, не описана маршрутизация пациентов. Это определило необходимость создания оптимально комплекса исследований для максимально эффективной верификации диагноза кератоконуса у детей.

Повышение эффективности диагностики и лечения любого заболевания во многом обеспечивается преемственностью в оказании медицинской помощи на разных уровнях. Структура офтальмологической помощи сегодня представлена двумя основными этапами: догоспитальным (амбулаторно-поликлиническим) и госпитальным (стационарным). Существует три уровня оказания медицинской помощи (ОМП) пациентам. В связи с этим, анализируя данные по диагностике кератоконуса на различных уровнях было

решено оценить эффективность диагностики кератоконуса у детей и оптимизировать ее.

На 1 и 2 уровнях ОМП у детей ставился диагноз миопия и подбирались очки, но в дальнейшем врач-офтальмолог сталкивался с трудностями при подборе очковых линз и неудовлетворенностью подобранной коррекцией. Что выражалось в таких проявлениях как:

- появление астигматизма, которого раньше не было,
- изменение силы цилиндра в динамике,
- снижение НКОЗ и МКОЗ.

На 1, 2 уровне в условиях офтальмологического кабинета поликлиники осуществлялся сбор анамнестических данных, оценка возможных факторов риска. В анамнезе у пациента выделялись ведущие факторы риска: наследственную предрасположенность, родственные браки, молодой возраст, наличие аллергических заболеваний, нарушение иммунного статуса, применение кортикостероидов, неблагоприятная экологическая обстановка, ультрафиолетовое излучение, имеющиеся воспалительные заболевания роговицы.

Важное значение для диагностики кератоконуса имели структурные изменения роговицы, которые обнаруживались уже на 1 уровне методом биомикроскопии: разреженность стромы (симптом фейерверка), истончение роговицы, появление субэпителиального кольца или дуг Флейшера, большое количество видимых нервных окончаний, линии кератоконуса (стрии Фогта), помутнение Боуменовой мембраны и стромы, формирование плеоморфизма и полимегетизма клеток заднего эпителия роговицы. С помощью таких приборов как авторефрактометр, авторефрактометры-кератометры, которыми оснащены практически все офтальмологические учреждения 1 уровня, получали данные, которые также могут свидетельствовать в пользу диагноза кератоконус: уменьшение радиуса кривизны роговицы. Из методов, широко применяющихся сегодня в педиатрической поликлинической практике,

это, прежде всего, скиаскопия, которая позволила обнаружить характерное встречное движение теней, створчатую или пружинящую тень.

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 (таблица 5).

Таблица 5 – Учреждения, предоставившие информацию о диагностике кератоконуса у детей

Место работы респондента	Удельный вес респондентов(%)
Поликлиника	37
Консультативно-диагностический центр	29
Многопрофильный стационар	16
Специализированный офтальмологический центр	8
Частный офтальмологический кабинет	10

Результаты анкетирования 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.

Большинство респондентов (67%) назвали основным симптомом кератоконуса несимметричное снижение остроты зрения, а также трудности в подборе оптической коррекции (57%). В то же время на ранних стадиях острота зрения может оставаться высокой. Более половины опрошенных (56%) указали, что в качестве основного метода диагностики используют биомикроскопию. Имеют возможность провести биомикроскопию и 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. В качестве самостоятельного метода диагностики наиболее информативным считалось кератотопографическое исследование, на что указали 25% опрошенных, второе место занимает ОКТ переднего отрезка (8%). Обращает на себя внимание, что 25% респондентов не назвали биомикроскопию или пахиметрию, которыми располагает большинство опрошенных, как критерий диагностики КК у детей. В заключительной части анкетирования специалисты могли высказать свои пожелания, направленные на повышение эффективности ранней диагностики кератоконуса. Большинство специалистов (75,5%) считают, что достижение данной цели возможно только при комплексном подходе, включающем не только соответствующее оснащение офтальмологических кабинетов, разработку диагностического алгоритма, но и дополнительное обучение специалистов.

По мнению большинства респондентов (85%), диагностический алгоритм должен определять группы риска развития заболевания, современные диагностические критерии и тактику ведения пациентов.

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%- кератоконус(?), 93% - кератоконус (Таблица б).

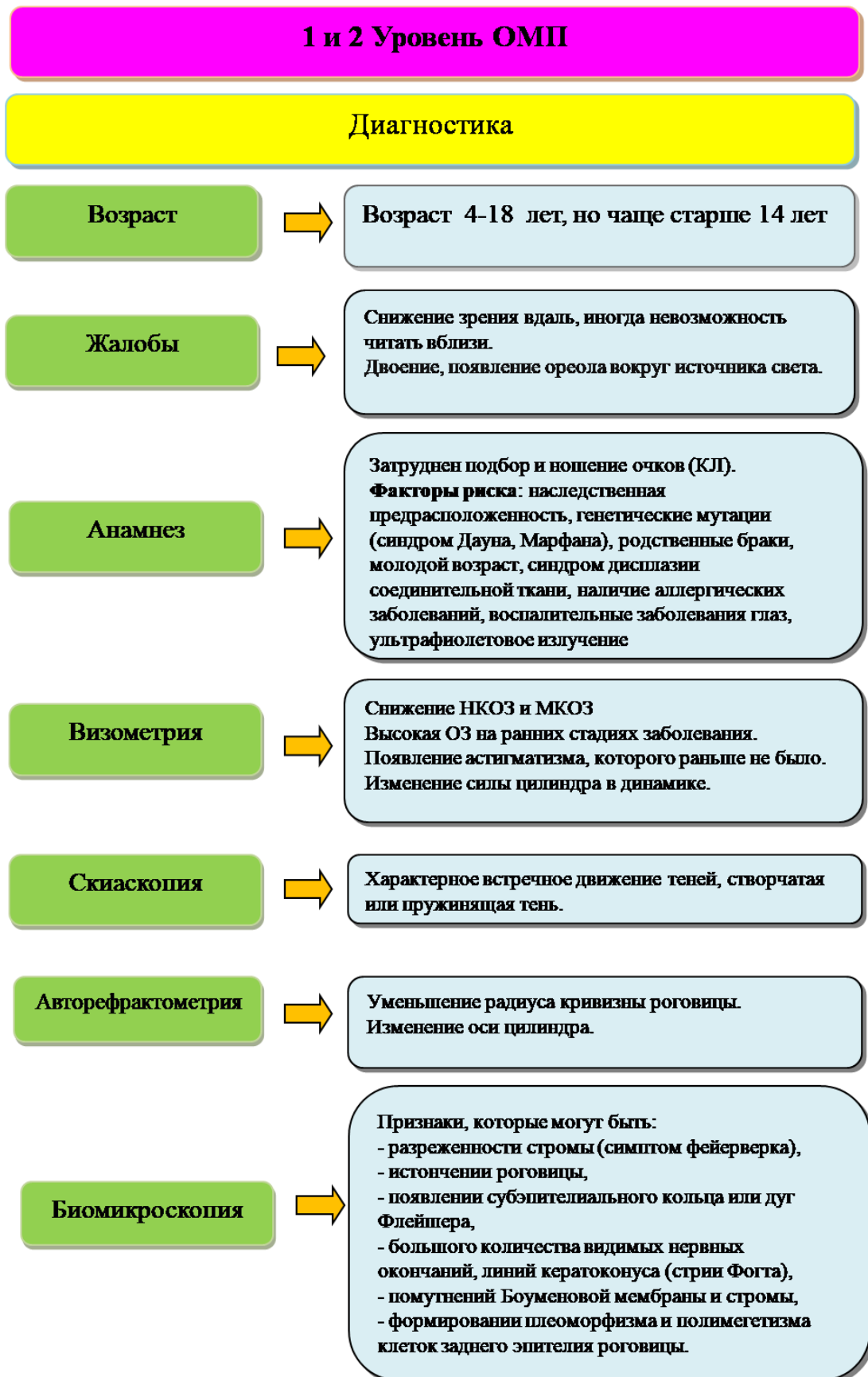
Таблица 6–Диагнозы, которые были поставлены пациентам с КК на разных уровнях ОМП

<b>Анкетированные пациенты (n=306)</b>						
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%. Особое внимание обращалось на комплектование медицинских учреждений кадрами врачей-офтальмологов и рост их квалификации, в том числе по вопросам ранней диагностики кератоконуса у детей.

В связи с этим была разработана оптимизированная технология диагностики КК на разных уровнях оказания медицинской помощи, представленная в Таблице 7 и 8, которая выделила необходимые критерии ранней диагностики кератоконуса у детей:

Таблица 7 - Алгоритм диагностики на 1 и 2 уровнях оказания медицинской помощи детям с кератоконусом.

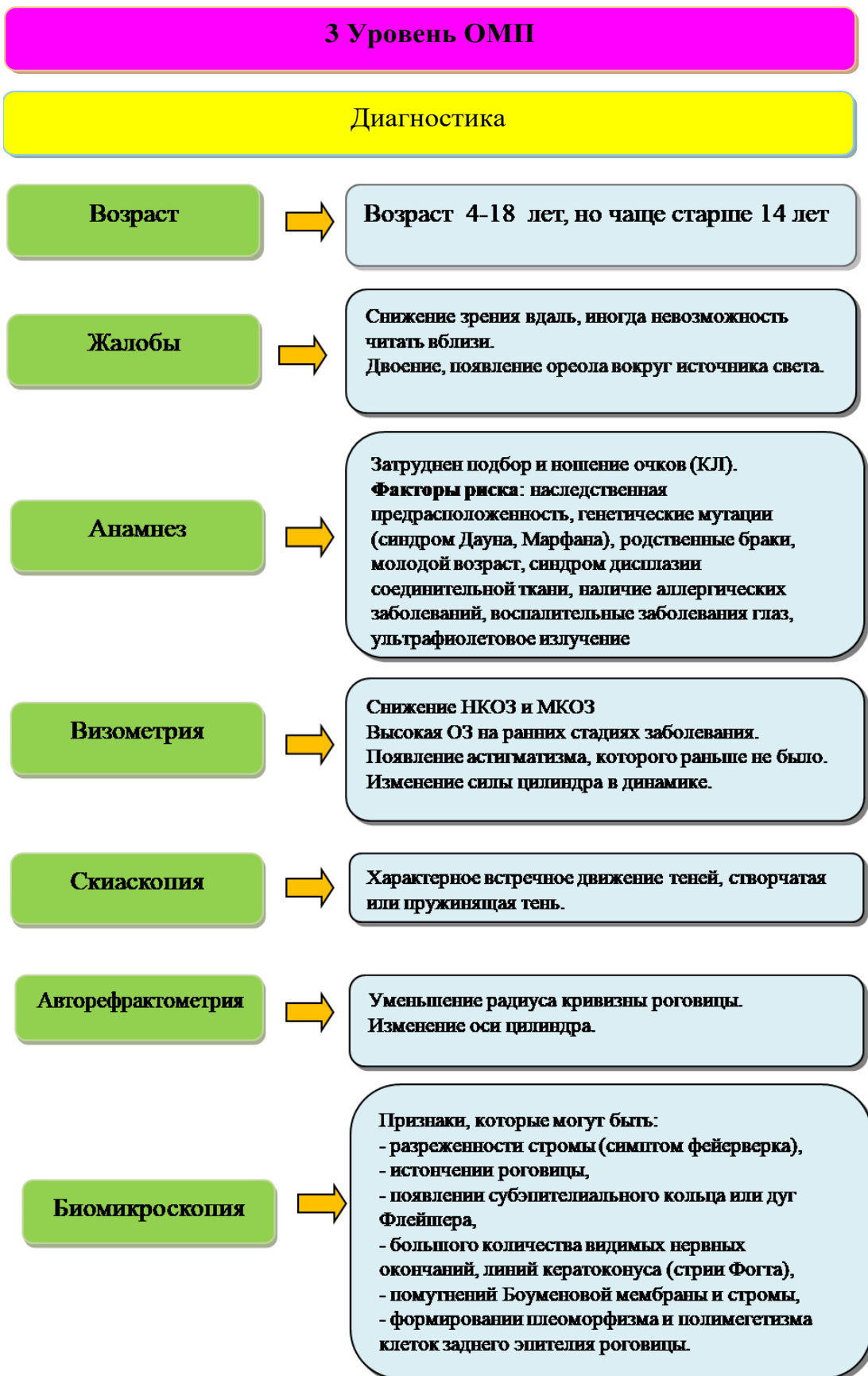


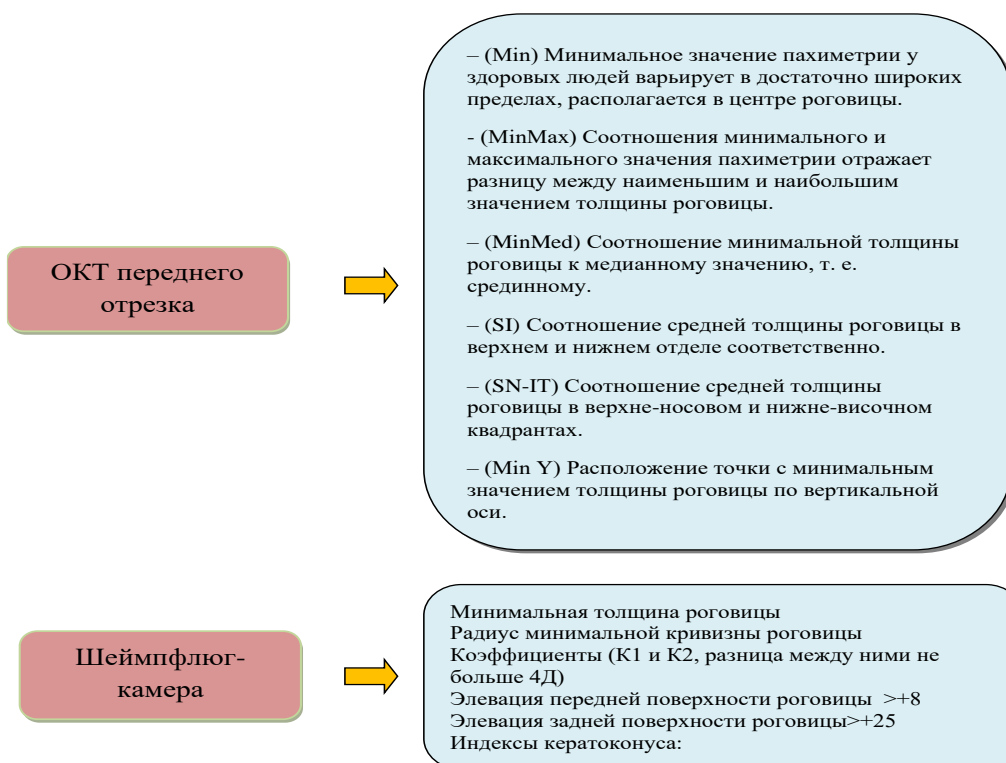
На основании анализа анкет врачей 1 и 2 уровня оказания медицинской помощи выявлено, что при подозрении на КК необходимо провести тщательный опрос пациента, выяснив наличие проявлений заболевания в семье у близких родственников, обратить внимание на симметричность снижения остроты зрения, данные рефрактометрии и кератометрии. По данным анкетирования выявлено, что в случае обнаружения факторов риска развития кератоконуса, врач-офтальмолог поликлиники, или семейный врач должен направить пациента в офтальмологическое консультативно-диагностическое отделение, оказывающее первичную специализированную медико-санитарную помощь, или в офтальмологическое отделение, оказывающее специализированную офтальмологическую помощь, где ему проводилась прицельная диагностика заболевания.

По данным анкетирования, лишь на 3-м уровне на базе консультативно-поликлинического отделения или стационара офтальмологического медицинского центра возможно проведение диагностики и лечения больных с диагнозом кератоконус в полном объеме с помощью высокотехнологичных методов диагностики, такие как Шеймпфлюг-томография, ОКТ, которые позволили на ранних стадиях заболевания верифицировать диагноз и своевременно начать лечение, что особенно важно в детском возрасте в связи с более быстрым прогрессированием кератоконуса. Получая данные высокотехнологичных методов исследования, врач-офтальмолог ориентировался на показания определенных индексов (таблица 8): кератометрия в двух основных меридианах, средние значения кератометрии передней и задней поверхностей роговицы, толщина анатомического центра роговицы и в самом тонком ее участке. Кроме этого, оценивались соотношение средней силы преломления передней/задней поверхностей роговицы и расстояние наиболее тонкого участка роговицы от ее анатомического центра.



Таблица 8 - Алгоритм диагностики на 3 уровне оказания медицинской помощи детям с кератоконусом.





Таким образом, с учетом анализа данных на первом и втором уровнях оказания медицинской помощи диагностика кератоконуса низка и только на третьем уровне составляет 93%. 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 (в частности проявления ДСТ) и определения возрастных рамок прогрессирования у детей, позволила на ранних стадиях выявить патологию, тем самым предотвратить осложнения, вызванные поздней диагностикой, что особенно важно у детей в связи с быстрым прогрессированием данного заболевания.

### **3.3 Оценка эффективности, безопасности и определение показаний к проведению акселерированного эпи-офф кросслинкинга роговичного коллагена у детей на основании анализа клиничко-функциональных результатов**

Для решения поставленной задачи было проведено исследование в двух направлениях:

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

### **3.3.1 Оценка эффективности и безопасности кросслинкинга роговичного коллагена у детей с кератоконусом I-II стадии на основании анализа клинико-функциональных результатов**

Под наблюдением находилось 306 детей с кератоконусом I-IV стадии. 198 из них был проведен кросслинкинг 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. Клинико-морфофункциональная характеристика пациентов с кератоконусом до лечения представлена в таблице 12.

В данный этап исследования вошли пациенты с диагнозом кератоконус, поделенные 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 30 глаз ((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 10).

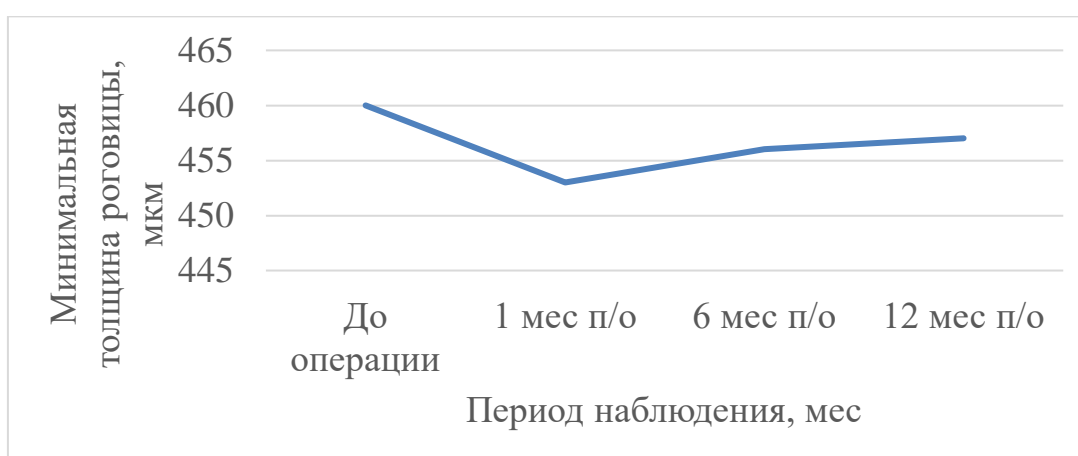


Рисунок 10 - Минимальная толщина роговицы до и после кросслинкинга у детей

Через 1 месяц после CXL кератометрия К1 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 11).

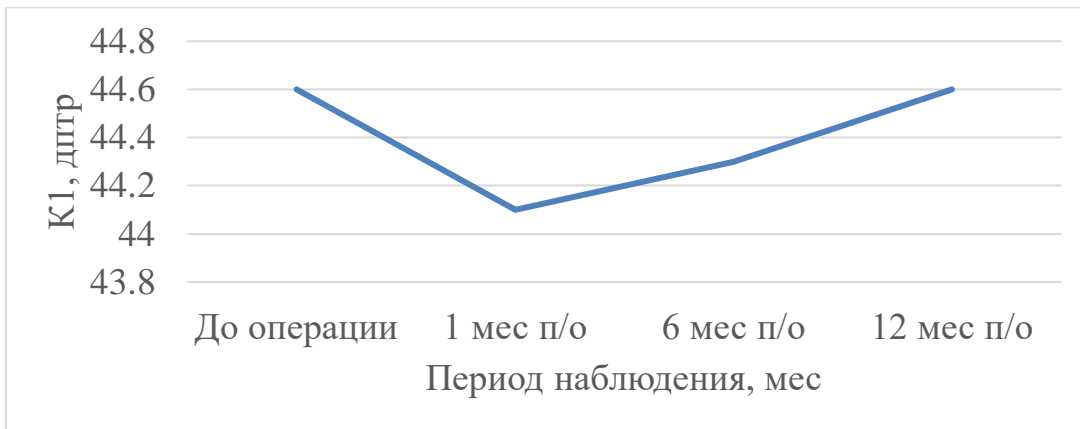


Рисунок 11 - Кератометрия K1 до и после CXL у детей

Через 1 месяц после CXL кератометрия K2 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 12).



Рисунок 12- Кератометрия K2 до и после CXL у детей

Через 12 месяцев после операции НКОЗ и МКОЗ были статистически значимо выше, чем до операции ( $p < 0,05$ , критерий Вилкоксона) (Таблица 9, рисунок 13).

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 (K1 и K2) статистически значимо не отличались от данных до операции ( $p>0,05$ ).

Таблица 9 - Клинико-морфофункциональные результаты до и после кросслинкинга роговичного коллагена у детей (Me (Q1; Q3))

Показатель	Дооперации	12 месяцев после операции	p-value*
НКОЗ	0,30 (0,05; 0,40) M±SD: 0,27±0,21	0,30 (0,20; 0,40) M±SD: 0,33±0,20	0,039
МКОЗ	0,60 (0,40; 0,80) M±SD: 0,59±0,25	0,60 (0,50; 1,00) M±SD: 0,67±0,23	0,010
Сферозэквивалент субъективно, дптр	-4,56 (-5,19; -3,50) M±SD: -4,31±1,45	-4,25 (-4,81; -3,25) M±SD: -4,13±1,40	0,015**
Сфера субъективно, дптр	-2,50 (-3,50; -1,50) M±SD: -2,49±1,38	-2,25 (-3,50; -1,38) M±SD: -2,43±1,40	0,853**
Цилиндр субъективно, дптр	-3,75 (-5,00; -2,63) M±SD: -3,84±1,66	-3,38 (-4,75; -2,13) M±SD: -3,40±1,53	0,015**
Сферозэквивалент объективно, дптр	-5,50 (-6,88; -4,75)	-5,50 (-7,13; -4,38)	0,315
Сфера объективно, дптр	-3,25 (-4,00; -2,25)	-3,00 (-4,25; -2,25)	0,575
Цилиндр объективно, дптр	-4,75 (-6,25; -3,50) M±SD: -4,76±2,08	-4,50 (-6,00; -3,00) M±SD: -4,54±2,03	0,171**
Элевация передней поверхности роговицы, мкм	14,00 (11,00; 26,00)	16,00 (14,00; 25,00)	0,108
Элевация задней поверхности роговицы, мкм	25,00 (18,00; 42,00)	26,00 (21,00; 42,00)	0,074
Минимальная толщина роговицы, мкм	460,00 (445,00; 477,00)	457,00 (441,00; 477,00)	0,112
K1, дптр	44,60 (43,20; 46,90)	44,60 (42,90; 46,50)	0,481
K2, дптр	48,30 (47,30; 51,25)	48,20 (47,21; 49,20)	0,779

Примечание: \* - ненормальное распределение данных –сравнение до и после операции по критерию Вилкоксона, если не указано иное, \*\* - нормальное распределение данных – сравнение до и после операции по T-критерию Стьюдента для зависимых выборок.

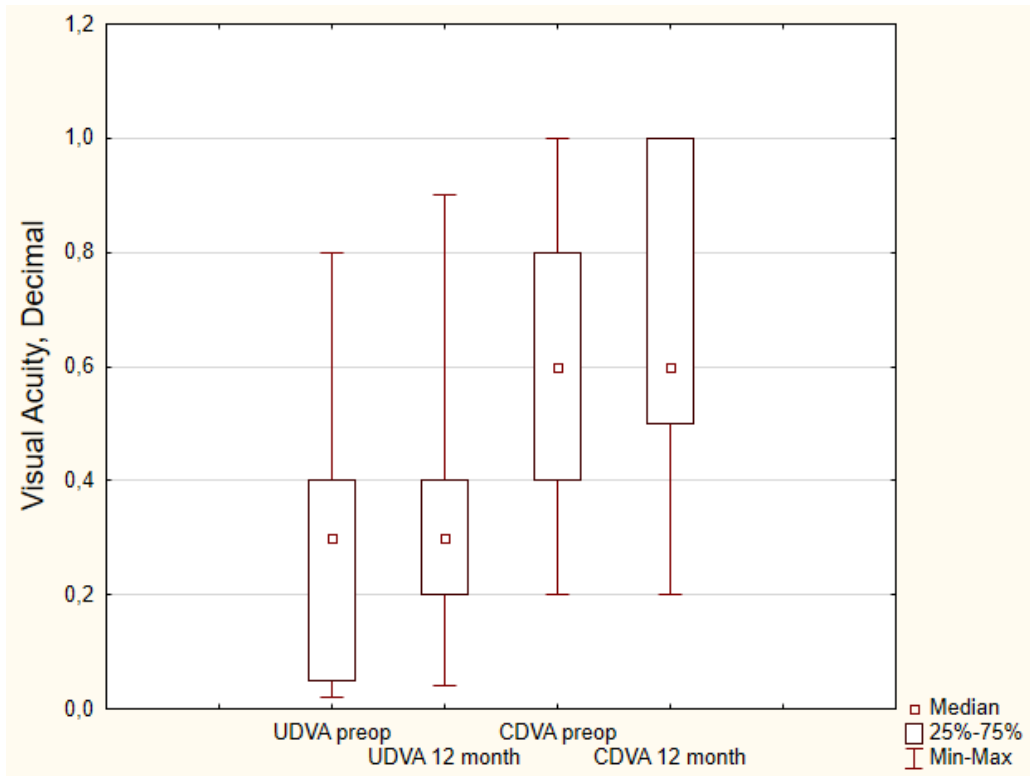


Рисунок 13 - Острота зрения до и после кросслинкинга роговичного коллагена у детей

Всем пациентам основной группы проводились ОКТ и конфокальная микроскопия через 3 недели, где оценивались глубина залегания демаркационной линии (Рисунок 14) и гистологические изменения, характерные для КК (Рисунок 15).

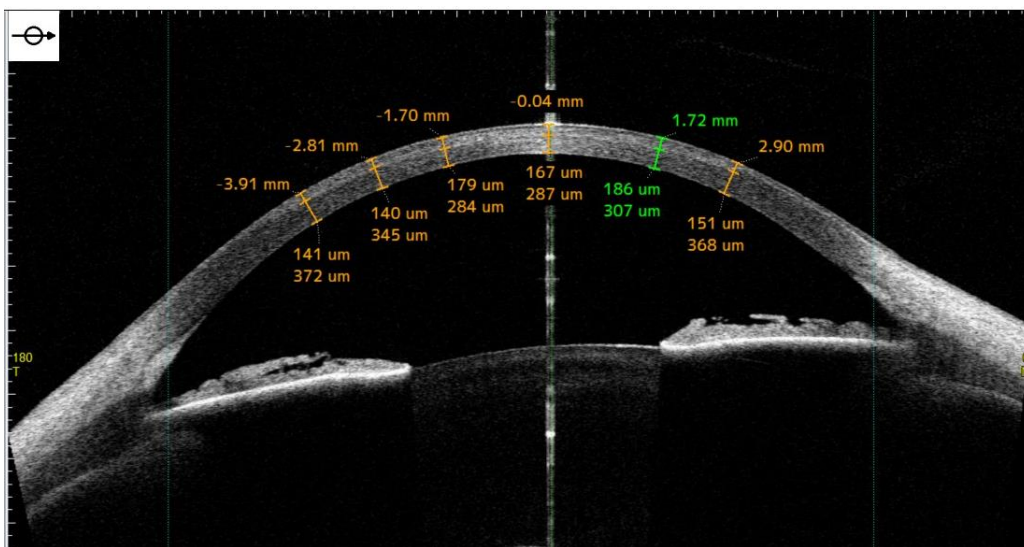


Рисунок 14 – Глубина залегания демаркационной линии у пациентки 3. после проведения CXL

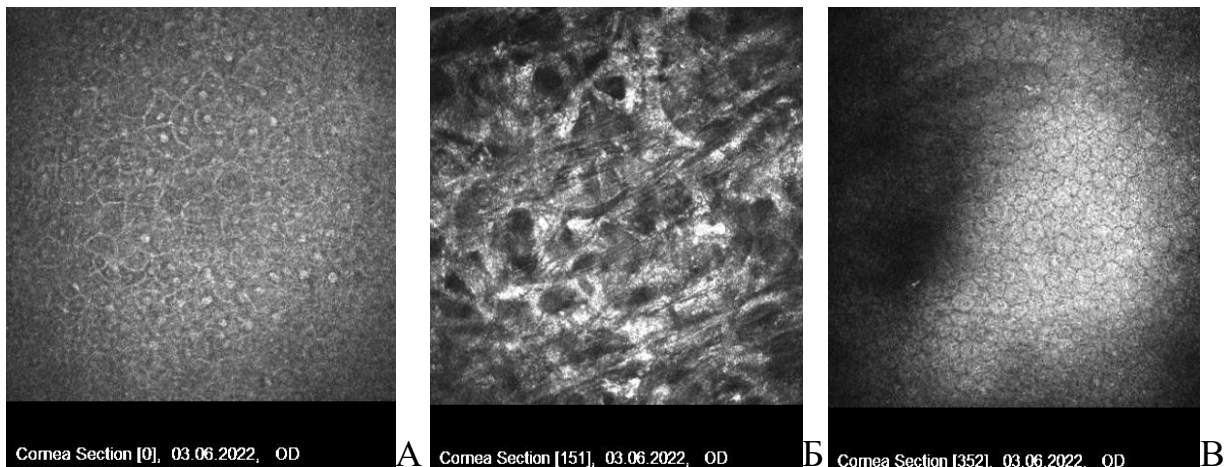


Рисунок 15 – Конфокальная биомикроскопия пациентки З. после CXL: А – активированные ядра поверхностного слоя эпителия; Б – передняя строма (паттерн в виде «сот», отек, активированные кератоциты); В - эндотелий

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

Через 12 месяцев после первого осмотра НКОЗ, МКОЗ и минимальная толщина роговицы были статистически значимо меньше ( $p < 0,05$ ) (Таблица 10).

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 ( $p > 0,05$ ).



Таблица 10 -Клинико-морфофункциональные результаты на первом осмотре и через 12 месяцев детей с кератоконусом в группе без хирургического лечения (Me (Q1; Q3))

Показатель	Первый осмотр	Осмотр через 12 месяцев	p-value*
НКОЗ	0,15 (0,06; 0,30)	0,10 (0,04; 0,20)	0,001
МКОЗ	0,40 (0,30; 0,70) M±SD: 0,47±0,30	0,40 (0,20; 0,60) M±SD: 0,40±0,27	<0,000**
Сферозэквивалент субъективно, дптр	-3,44 (-5,25; -2,00)	-4,50 (-5,63; -3,38)	<0,000
Сфера субъективно, дптр	-1,75 (-3,75; -1,00)	-1,75 (-3,75; -1,50)	0,463
Цилиндр субъективно, дптр	-3,75 (-4,50; -1,38) M±SD: -3,51±2,36	-4,50 (-6,25; -3,00) M±SD: -4,64±2,34	<0,000**
Сферозэквивалент объективно, дптр	-5,50 (-8,13; -2,00) M±SD: -5,78±3,72	-6,88 (-9,00; -5,38) M±SD: -7,43±3,26	<0,000**
Сфера объективно, дптр	-2,25 (-4,00; -1,75) M±SD: -2,86±3,17	-2,63 (-4,50; -1,75) M±SD: -3,36±2,78	0,027**
Цилиндр объективно, дптр	-6,38 (-8,50; -3,50) M±SD: -6,04±3,09	-8,63 (-10,00; -5,50) M±SD: -8,13±2,86	<0,000**
Элевация передней поверхности роговицы, мкм	12,50 (10,00; 21,00)	20,50 (16,00; 29,00)	<0,000
Элевация задней поверхности роговицы, мкм	30,00 (23,00; 38,00)	41,00 (33,00; 46,00)	<0,000
Минимальная толщина роговицы, мкм	480,50 (469,00; 490,00)	469,00 (451,00; 478,00)	<0,000
К1, дптр	44,00 (43,00; 47,00)	44,55 (43,50; 47,40)	<0,000
К2, дптр	49,00 (46,50; 53,00)	50,03 (48,75; 53,59)	<0,000

Примечание: \* - ненормальное распределение данных – сравнение на первом осмотре и через 12 месяцев по критерию Вилкоксона, если не указано иное, \*\* - нормальное распределение данных – сравнение на первом осмотре и через 12 месяцев по T-критерию Стьюдента для зависимых выборок.

### **Сравнительная характеристика основной и контрольной (без хирургического лечения) групп**

Данные до операции в основной группе статистически значимо не отличались от данных на первом осмотре в контрольной группе ( $p > 0,05$ ), кроме минимальной толщины роговицы, которая в основной группе была статистически значимо меньше, чем в контрольной ( $p < 0,05$ ) (таблица 11).

Через 12 месяцев в основной группе НКОЗ и МКОЗ были статистически значимой больше ( $p < 0,05$ ), а цилиндр объективно, элевация задней поверхности роговицы и кератометрия К2 меньше ( $p < 0,05$ ), чем в контрольной группе. Данные сферозквивалента, сферы (субъективно и объективно), цилиндра субъективно, элевации передней поверхности роговицы, кератометрии К1 и минимальной толщины роговицы между основной и контрольной группами статистически значимо не отличались ( $p > 0,05$ ). Вместе с тем, стоит отметить, что минимальная толщина роговицы в основной группе через 12 месяцев после кросслинкинга была стабильна и не отличалась от данных до операции ( $p > 0,05$ ) (Таблица 9). В то время как в контрольной группе – статистически значимо меньше через 12 месяцев по сравнению с первым осмотром ( $p < 0,05$ ) (Таблица 10).

Таблица 11 - Клинико-морфофункциональные результаты в основной (кросслинкинг) и контрольной (без хирургического лечения) группах (Me (Q1; Q3))

	<b>Основная группа</b>	<b>Контрольная группа</b>	<b>р</b>	<b>Основная группа</b>	<b>Контрольная группа</b>	<b>р</b>
<b>Показатель</b>	<b>До операции</b>	<b>Первый осмотр</b>		<b>12 месяцев после операции</b>	<b>Осмотр через 12 месяцев</b>	
НКОЗ	0,30 (0,05; 0,40)	0,15 (0,06; 0,30)	0,195	0,30 (0,20; 0,40)	0,10 (0,04; 0,20)	0,001
МКОЗ	0,60 (0,40; 0,80)	0,40 (0,30; 0,70)	0,155	0,60 (0,50; 1,00)	0,40 (0,20; 0,60)	<0,000
Сферозэквивалент субъективно, дптр	-4,56 (-5,19; -3,50)	-3,44 (-5,25; -2,00)	0,162	-4,25 (-4,81; -3,25)	-4,50 (-5,63; -3,38)	0,533
Сфера субъективно, дптр	-2,50 (-3,50; -1,50)	-1,75 (-3,75; -1,00)	0,524	-2,25 (-3,50; -1,38)	-1,75 (-3,75; -1,50)	0,734
Цилиндр субъективно, дптр	-3,75 (-5,00; -2,63)	-3,75 (-4,50; -1,38)	0,446	-3,38 (-4,75; -2,13)	-4,50 (-6,25; -3,00)	0,060
Сферозэквивалент объективно, дптр	-5,50 (-6,88; -4,75)	-5,50 (-8,13; -2,00)	0,804	-5,50 (-7,13; -4,38)	-6,88 (-9,00; -5,38)	0,072
Сфера объективно, дптр	-3,25 (-4,00; -2,25)	-2,25 (-4,00; -1,75)	0,241	-3,00 (-4,25; -2,25)	-2,63 (-4,50; -1,75)	0,407
Цилиндр объективно, дптр	-4,75 (-6,25; -3,50)	-6,38 (-8,50; -3,50)	0,066	-4,50 (-6,00; -3,00)	-8,63 (-10,00; -5,50)	<0,000

	<b>Основная группа</b>	<b>Контрольная группа</b>	<b>р</b>	<b>Основная группа</b>	<b>Контрольная группа</b>	<b>р</b>
<b>Показатель</b>	<b>До операции</b>	<b>Первый осмотр</b>		<b>12 месяцев после операции</b>	<b>Осмотр через 12 месяцев</b>	
Элевация передней поверхности роговицы, мкм	14,00 (11,00; 26,00)	12,50 (10,00; 21,00)	0,378	16,00 (14,00; 25,00)	20,50 (16,00; 29,00)	0,073
Элевация задней поверхности роговицы, мкм	25,00 (18,00; 42,00)	30,00 (23,00; 38,00)	0,329	26,00 (21,00; 42,00)	41,00 (33,00; 46,00)	0,003
Минимальная толщина роговицы, мкм	460,00 (445,00; 477,00)	480,50 (469,00; 490,00)	0,008	457,00 (441,00; 477,00)	469,00 (451,00; 478,00)	0,213
К1, дптр	44,60 (43,20; 46,90)	44,00 (43,00; 47,00)	0,410	44,60 (42,90; 46,50)	44,55 (43,50; 47,40)	0,755
К2, дптр	48,30 (47,30; 51,25)	49,00 (46,50; 53,00)	0,366	48,20 (47,21; 49,20)	50,03 (48,75; 53,59)	0,002

Примечание: р – сравнение между группами на одинаковых сроках наблюдения (U-критерий Манна-Уитни)

## **Послеоперационный период и осложнения после кросслинкинга роговичного коллагена**

После проведения кросслинкинга роговичного коллагена по акселерированной эпи-офф методике остается дезэпителизированная поверхность роговицы с контактной линзой. В первые один-два дня пациентов беспокоили выраженные болевые ощущения в оперированном глазу, светобоязнь и слезотечение. В раннем послеоперационном периоде пациентам назначали инстилляцию антисептика и репаративных препаратов. Мягкую контактную линзу удаляли на 5-й день после операции и оставляли ту же схему лечения при благоприятном течении послеоперационного периода. При окрашивании флюоресцеином определялось полное восстановление эпителия роговицы на 2-4 сутки.

В раннем послеоперационном периоде задержка эпителизации отмечалась в 7,01% случаев (8 глаз). В течение первого месяца после проведения кросслинкинга роговичного коллагена по акселерированной методике в 23,65 % случаях (27 глаз) выявлен отек роговичной ткани.

В 2,12% случаев (3 глаза) был выявлен кератит неясной этиологии, который развивался в течение 1 недели после операции, связанный с нарушением комплаенса. Во всех случаях пациенты обратились с жалобами на покраснение, светобоязнь, боль и снижение остроты зрения. Два пациента обратились за помощью сразу после появления жалоб, биомикроскопически выявлялась картина начальных признаков кератита. На фоне незамедлительной интенсивной антибактериальной и противовоспалительной терапии воспалительный процесс был купирован.

Один пациент обратился в Клиническую глазную больницу по месту жительства спустя неделю после появления жалоб и самостоятельного лечения без положительной динамики. При биомикроскопии выявлялась смешанная инъеция сосудов, поверхностный инфильтрат роговицы.

Назначенная комплексная терапия включала инстилляциии антибиотиков, кортикостероидов, слезозаместителей, парабульбарные инъекции кортикостероидов и антибиотиков. На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика.

Таким образом, сравнивая группы пациентов, которым был проведен СХЛ (n=30) и данные тех пациентов, которые не были прооперированы по тем или иным причинам (n=30) в течение 12 месяцев, выявлено: скорость прогрессирования кератоконуса была достоверно меньше в группе после оперативного лечения, о чем свидетельствуют клинико-функциональные результаты.

### **3.3.2 Показания к кросслинкингу роговичного коллагена у детей**

Анализируя данные 306 пациентов было выяснено, что отмечается более быстрое прогрессирование кератоконуса в детской популяции, а так же применение СХЛу 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 (Таблица 12) 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;

Таблица 12 - Клинико-морфофункциональная характеристика пациентов до СХЛ

Показатель	Me (Q1; Q3)	Min	Max
Возраст, лет	16,00 (15,00; 17,00)	12,00	17,00
НКОЗ	0,30 (0,05; 0,40) M±SD: 0,27±0,21	0,02	0,80
МКОЗ	0,60 (0,40; 0,80) M±SD: 0,59±0,25	0,20	1,00
Сферозэквивалент субъективно, дптр	-4,56 (-5,19; -3,50) M±SD: -4,31±1,45	-7,00	-0,38
Сфера субъективно, дптр	-2,50 (-3,50; -1,50) M±SD: -2,49±1,38	-6,00	0,00
Цилиндр субъективно, дптр	-3,75 (-5,00; -2,63) M±SD: -3,84±1,66	-7,00	-0,75
Сферозэквивалент объективно, дптр	-5,50 (-6,88; -4,75)	-17,00	-0,63
Сфера объективно, дптр	-3,25 (-4,00; -2,25)	-14,50	-0,25
Цилиндр объективно, дптр	-4,75 (-6,25; -3,50) M±SD: -4,76±2,08	-10,25	-0,75
Элевация передней поверхности роговицы, мкм	14,00 (11,00; 26,00)	4,00	78,00
Элевация задней поверхности роговицы, мкм	25,00 (18,00; 42,00)	4,00	143,00
Минимальная толщина роговицы, мкм	460,00 (445,00; 477,00)	360,00	502,00
K1, дптр	44,60 (43,20; 46,90)	42,10	53,60
K2, дптр	48,30 (47,30; 51,25)	43,00	61,40

Таким образом, принимая во внимание разработанные показания к кросслинкингу роговичного коллагена, а также скорость прогрессирования КК в детской популяции, для определения тактики лечения стоит проводить

комплексную оценку состояния пациента, состоящую из стандартных и высокотехнологичных методов исследования, а также обращать внимание на наличие у ребенка сопутствующей патологии.

### **3.4 Разработка способа прогнозирования течения кератоконуса у детей**

Толщина роговицы является одним из ключевых параметров, определяющих тактику ведения пациентов с кератоконусом. Небольшой опыт лечения кератоконуса у детей, сложность определения оптимальной тактики ведения детей с кератоконусом включает следующие аспекты: быстрый характер прогрессирования и несвоевременная диагностика заболевания, связанная с особенностями комплаенса в детском возрасте, отсутствие эффективного алгоритма лечения и отсутствие анализа прогнозирования отдаленных послеоперационных результатов кросслинкинга роговичного коллагена, сделало актуальным решение данной задачи.

В связи с этим одной из задач исследования явилась разработка эффективного и безопасного способа прогнозирования прогрессирования кератоконуса у детей после проведения кросслинкинга роговичного коллагена на основании данных клинико-функциональных результатов.

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

Способ осуществлялся следующим образом - до проведения кросслинкинга проводилось измерение максимально корригируемой остроты зрения (МКОЗ) по таблице Сивцева-Головина в десятичной системе, определялась минимальная толщина роговицы в мкм на приборе «Pentacam». Далее проводился расчет минимальной толщины роговицы,



определяющей последующее течение заболевания, у детей с кератоконусом через 12 месяцев после проведения кросслинкинга роговичного коллагена по формуле:  
 $TP_2=49,868+0,866*TP_1+14,551*MKOЗ.$

Указанная формула была получена методом множественного регрессионного анализа с пошаговым включением. В анализ включали данные, полученные в результате обследования 30 глаз 30 пациентов с диагнозом кератоконус в возрасте от 12 до 17 лет (средний возраст  $15,6\pm 1,6$ ) до и после CXL. Срок наблюдения за пациентами составил 12 месяцев.

Таблица 13– Зависимость толщины роговицы через 12 месяцев после кросслинкинга от различных дооперационных параметров

Фактор (до операции)	Динамика минимальной толщины роговицы через 12 месяцев после CXL	
	R	p-уровень
Возраст, лет	-0,125	0,533
НКОЗ	-0,128	0,523
<b>МКОЗ</b>	<b>0,663</b>	<b>&lt;0,000</b>
Сферозэквивалент субъективно, дптр	-0,119	0,579
Сферасубъективно, дптр	-0,182	0,405
Цилиндр субъективно, дптр	0,014	0,949
Сферозэквивалентобъективно, дптр	0,130	0,518
Сфера объективно, дптр	-0,142	0,481
Цилиндр объективно, дптр	0,231	0,246
<b>Элевация передней поверхности роговицы, мкм</b>	<b>-0,596</b>	<b>0,001</b>
<b>Элевация задней поверхности роговицы, мкм</b>	<b>-0,457</b>	<b>0,017</b>
<b>Минимальная толщина роговицы, мкм</b>	<b>0,964</b>	<b>&lt;0,000</b>
K1, дптр	-0,344	0,078
<b>K2, дптр</b>	<b>-0,695</b>	<b>&lt;0,000</b>

Для выявления дооперационных факторов, позволяющих спрогнозировать толщину роговицы после СХЛ вначале проводили корреляционный анализ Спирмена. По результатам данного анализа были выявлены статистически значимые коэффициенты корреляции между минимальной толщиной роговицы через 12 месяцев и элевацией передней поверхности роговицы, элевацией задней поверхности роговицы, минимальной толщиной роговицы до операции, кератометрией (К2), максимально корригированной остротой зрения (МКОЗ) до операции (таблица 13).

Вышеуказанные отобранные показатели были включены в множественный регрессионный анализ пошаговым включением, по результатам которого, в формулу программой были включены два статистически значимых показателя – минимальная толщина роговицы до операции ( $p < 0,000$ ) и МКОЗ до операции ( $p < 0,032$ ). Остальные дооперационные факторы не имели статистической значимости (элевация передней и задней поверхностей, кератометрия (К2)). В результате проведенного анализа была получена формула, для вычисления коэффициента прогрессирования КК через 12 месяцев после кросслинкинга:

$$TP_2 = 49,868 + 0,866 * TP_1 + 14,551 * \text{МКОЗ},$$

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

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

## Анализ зависимости МКОЗ после кросслинкинга роговичного коллагена от дооперационных параметров

Для выявления дооперационных факторов, позволяющих спрогнозировать МКОЗ через 12 месяцев после кросслинкинга вначале проводили корреляционный анализ Спирмена. По результатам данного анализа были выявлены статистически значимые коэффициенты корреляции между МКОЗ через 12 месяцев и элевацией передней поверхности роговицы, минимальной толщиной роговицы до операции, кератометрией (К2), цилиндрическим компонентом рефракции объективно, МКОЗ до операции (Таблица 14).

Таблица 14 – Зависимость МКОЗ через 12 месяцев после СХЛ от различных дооперационных параметров

Фактор (до операции)	Динамика МКОЗ через 12 месяцев после СХЛ	
	R	p-уровень
Возраст	-0,067	0,746
НКОЗ	0,107	0,602
<b>МКОЗ</b>	<b>0,818</b>	<b>&lt;0,000</b>
Сферозэквивалент субъективно, дптр	-0,073	0,742
Сферасубъективно, дптр	-0,091	0,688
Цилиндр субъективно, дптр	0,199	0,363
Сферозэквивалент объективно, дптр	-0,049	0,812
Сфера объективно, дптр	-0,314	0,118
<b>Цилиндр объективно, дптр</b>	<b>0,416</b>	<b>0,035</b>
<b>Элевация передней поверхности роговицы, мкм</b>	<b>-0,431</b>	<b>0,028</b>
Элевация задней поверхности роговицы, мкм	-0,222	0,275
<b>Минимальная толщина роговицы, мкм</b>	<b>0,478</b>	<b>0,013</b>
К1, дптр	-0,187	0,359
<b>К2, дптр</b>	<b>-0,523</b>	<b>0,006</b>

Вышеуказанные отобранные показатели были включены в множественный регрессионный анализ с пошаговым включением, по результатам которого, в формулу программой были включены два статистически значимых показателя – МКОЗ до операции ( $p < 0,000$ ) и кератометрия (K2) ( $p = 0,039$ ). Остальные дооперационные факторы не имели статистической значимости (элевация передней поверхности роговицы, минимальная толщина роговицы, цилиндрический компонент рефракции объективно). В результате проведенного анализа была получена формула для вычисления коэффициента прогнозирования МКОЗ через 12 месяцев после кросслинкинга:

$$\text{МКОЗ}_2 = -0,833 + 0,907 * \text{МКОЗ}_1 + 0,020 * K_2$$

где  $\text{МКОЗ}_2$  – коэффициент прогнозируемой максимально корригируемой остроты зрения в десятичной системе через 12 месяцев после кросслинкинга;  $-0,833$  – независимая константа;  $\text{МКОЗ}_1$  – максимально корригируемая острота зрения в десятичной системе до кросслинкинга;  $K_2$  – кератометрия  $K_2$  до проведения кросслинкинга в дптр.

Вышепредставленная формула имеет скорректированный коэффициент детерминации  $R^2 = 0,739$  ( $p < 0,000$ ).

Таким образом, исходя из данных клинико-функциональных параметров роговицы удалось разработать формулу расчета коэффициента прогнозирования прогрессирования КК у детей после проведения кросслинкинга роговичного коллагена, которая позволила выделить группу 1 - с высоким риском прогрессирования (при TP2 400-450 мкм) и группу 2 - с относительно благоприятным течением (при TP2 более 450 мкм). Группе 1 рекомендовано тщательное наблюдение у офтальмолога каждые 3 месяца или, при необходимости, рекомендовать другие способы хирургического лечения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кератоконус — прогрессирующее дегенеративное заболевание роговицы, вызывающее нарушение структуры и организации роговичного коллагенового матрикса и приводящее к истончению и протрузии. Искривление роговичной поверхности является причиной возникновения миопии и неправильного роговичного астигматизма, а изменения гистологических свойств роговицы, в конечном счете, могут приводить к тяжелым нарушениям зрительных функций вплоть до слепоты. Благодаря внедрению новых высокотехнологичных методов диагностики, а именно, появлению кератотопографии и томографии роговицы, Scheimpflug камеры, частота выявляемости кератоконуса в популяции значительно выросла и составляет в настоящее время в среднем 1:2000 человек, варьируя от 50 до 2300 на 100.000 человек в разных странах.

Кератоконус является полиэтиологичным заболеванием. Несомненна роль генетического фактора, что наглядно продемонстрировано в исследованиях семей с кератоконусом: доказана ассоциация генов VSX1, miR-184, DOCK9, SOD1 с риском развития кератоконуса. Однако, несмотря на это, путь и механизм наследования все еще не до конца проанализирован.

Кроме того, существует множество других факторов, влияющих на развитие кератоконуса: патология соединительной ткани, атопия, аллергические заболевания глаз, синдром Дауна, синдром Марфана. Некоторые системные заболевания, такие как системные коллагенозы, сосудистые заболевания, аневризма аорты, часто ассоциированы с кератоконусом.

Развитие кератоконуса у детей отличается более быстрым прогрессированием и тяжелым течением, часто впервые выявляется уже на

развитой стадии, исключая возможность консервативного лечения. Это усугубляется трудностями диагностики, недостаточным комплаенсом и частым наличием сопутствующих воспалительных заболеваний роговицы, как например, весеннего кератоконъюнктивита, что в конечном счете приводит к снижению социальной адаптации ребенка, успеваемости в учебе, а также сужает возможность выбора профессии.

Несмотря на это, алгоритм лечения кератоконуса у взрослых и детей долгое время был одинаковым и включал большей частью зрительную реабилитацию на ранней стадии (очки, контактные линзы) и хирургическое лечение на развитой стадии (послойная или сквозная кератопластика) [7].

По существу, все эти методы являются симптоматическими, не влияющими непосредственно на причину и механизм развития кератоконуса. С возникновением роговичного кросслинкинга ситуация изменилась. Появился инструмент воздействия непосредственно на нити роговичного коллагена с восстановлением молекулярных связей между ними, число которых, при кератоконусе, значительно снижено. В результате кросслинкинга происходит укрепление стромы и оптимизация биомеханических свойств роговицы [8]. Внедрение кросслинкинга в практику лечения кератоконуса у взрослых изменило течение и исход заболевания, снизило его прогрессирование и позволило избежать необходимой в дальнейшем кератопластики. После успешного применения у взрослых кросслинкинг начали применять и у детей.

В этой связи необходимо отметить наличие значительного опыта, накопленного на сегодняшний день по данной проблеме в ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза», анализ которого и был положен в основу данной диссертации. Целью исследования явилось разработать технологию диагностики и лечения кератоконуса у детей. Исследование проводилось в

нескольких направлениях: 1. Разработка диагностических критериев, позволяющих на дооперационном этапе обнаружить особенности клинической картины, характерные для кератоконуса в детском возрасте; 2. Подтверждение эффективности и безопасности хирургического лечения у детей с кератоконусом I-II стадий; 3. Разработка способа прогнозирования течения кератоконуса у детей после CXL.

В исследование вошли 306 детей в возрасте от 4 до 17 лет (средний возраст  $13 \pm 1,2$ ) с кератоконусом I-IV стадии и острый кератоконус. Из них мальчики – 197, девочки – 109. Всем пациентам клиничко-функциональные исследования проводились до и после лечения в динамике. Офтальмоскопическое исследование включало визометрию, авторефрактокератометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, компьютерную кератотопографию и оптическую когерентную томографию роговицы.

Учитывая характер развития КК у детей, особенностью которого является манифестация заболевания в весьма ограниченный промежуток времени, требуется чрезвычайно пристальный подход к проблеме ранней патогенетически ориентированной диагностики. Необходим поиск точных прогностических критериев, безошибочно определяющих тип течения заболевания, который лежит в основе выбора тактики ведения пациентов с КК: наблюдательной при благоприятном, когда высока вероятность самопроизвольного регресса, либо, наоборот, активной, с проведением лечебных мероприятий, при неблагоприятном, когда самопроизвольный регресс маловероятен и высок риск дальнейшего прогрессирования.

В исследовании решались следующие задачи:

1. Определить факторы и группы риска верификации диагноза у детей.

2. Определить критерии верификации диагноза кератоконуса у детей на разных уровнях оказания медицинской помощи с разработкой алгоритма.

Анализируя данные по коморбидному фону из 306 пациентов у 68% детей была выявлена сопутствующая общесоматическая патология, которая характерна для синдрома ДСТ (дисплазии соединительной ткани). Данный синдром у детей проявлялся изменениями в костно-скелетной системе (n=73): арахнодактилия (паучьи пальцы), симптомы запястья и большого пальца, килевидная деформация грудной клетки, воронкообразная деформация грудной клетки, сколиотическая деформация позвоночника, кифоз, кифосколиоз, эктодермальные проблемы (n=33): гиперрастяжимость кожи, тонкая кожа в виде «папиросной бумаги», очаги депигментации и гиперпигментации, изменение ногтевой пластины, изменение полости рта, мышечные (n=21): мышечная слабость, утомляемость, а также поражения висцеральных органов и систем (n=81): со стороны сердечно-сосудистой системы: пролапс митрального клапана (n=44), блокада правой ножки пучка Гиса (n=7), венозная недостаточность (n=6), аритмия (n=13), недостаточность митрального клапана (n=11). Данные мировой литературы также подтверждают, что среди заболеваний соединительной ткани наиболее часто встречается синдром Элерса-Данлоса, при котором пациенты с КК проявляют гипермобильность суставов. Мутации в COL5A1 или COL5A2, которые кодируют коллаген типа V -  $\alpha 1$  и  $\alpha 2$  ответственны за глазные аномалии (аномалии век и конъюнктивы, кератоглобус, истончение роговицы, кератоконус, сухость глаз, патологическую миопию, ангиодные полосы, отслойку сетчатки, атрофию склеры и перфорацию глазного яблока).

Так же, в ходе исследования, была отмечена зависимость между возрастом и скоростью прогрессирования кератоконуса у детей. Это



объясняется ролью половых гормонов и гормонов щитовидной железы в патогенезе развития КК у детей, а именно: начало заболевания в период полового созревания вследствие изменения гормонального фона, о чем так же свидетельствуют данные литературы. Все вышесказанное позволило выделить следующие группы риска прогрессирования у детей с кератоконусом: - по возрасту (девочки от 11 до 13 лет, мальчики от 14 до 16 лет), - по коморбидности.

Ранняя диагностика кератоконуса у детей крайне сложна, особенно на первом и втором уровнях оказания медицинской помощи, что иногда связано с сопутствующими неврологическими заболеваниями, а также с недостаточной оснащенностью медицинских учреждений оборудованием. Принимая во внимание данные, полученные при анкетировании врачей-офтальмологов, для таких больных присущи некоторые анамнестические особенности: пациенты предъявляют жалобы на низкое качество очковой или контактной коррекции зрения, они вынуждены прибегать к частой замене (с новым подбором) очков или МКЛ. Для КК характерно появление аметропии, а также усиление цилиндрического компонента в динамике. В начале заболевания при авторефрактометрии выявлялся астигматизм с косыми осями и значительная асимметрия сферического и цилиндрического компонентов между двумя глазами. При проведении скиаскопии возникали сложности при определении осей цилиндров, а также симптом «ножниц» — движение теней навстречу друг другу и обратно, напоминающее ход лезвий ножниц. Для кератометрии характерна значительная крутизна передней поверхности роговицы — 45,0 дптр и более. При этом полная (до 0,9-1,0) очковая коррекция астигматизма у таких пациентов невозможна. Перечисленные выше признаки при объективном исключении другой патологии, снижающей остроту зрения, и амблиопии являются критерием для постановки диагноза «подозрение на кератоконус».

Дальнейшее обследование пациентов направлено на подтверждение или исключение диагноза, благодаря использованию основных и дополнительных аппаратных методик исследования. Основными же диагностическими инструментами, позволяющими обнаружить кератоконус на самых ранних стадиях развития болезни, считаются 3D оптические устройства. Среди них следует выделить два: ротационную Шаймпфлюг-камеру и оптический когерентный томограф переднего сегмента глаза. Эти методики позволяют одновременно оценивать параметры как передней, так и задней поверхностей роговицы, а также данные пахиметрии. Все данные, включая анамнестические, позволили определить критерии верификации кератоконуса у детей и разработать оптимизированную технологию диагностики на разных уровнях оказания медицинской помощи, которая позволит своевременно диагностировать КК на ранних стадиях, начать лечебные мероприятия, что благоприятно скажется на прогнозе развития болезни и качестве жизни пациента.

Современные методы лечения на ранних стадиях включают очковую и контактную коррекцию, кросслинкинг роговичного коллагена (CXL), интрастромальную кератопластику с имплантацией роговичных сегментов, а на поздних стадиях различные методики трансплантации роговицы. Мы подозреваем, что тенденция к сокращению масштабов сквозной кератопластики при кератоконусе является многофакторной, но в первую очередь связана с достижениями в альтернативных терапевтических методах. Преимущество этих процедур заключается в том, что они позволяют избежать многих потенциальных осложнений, связанных с трансплантацией роговицы, включая краткосрочную и долгосрочную несостоятельность трансплантата и расхождение краев роговицы. С появлением CXL как метода, тормозящего прогрессирование кератоконуса, подход к лечению этого заболевания у взрослых принципиально изменился. Это связано с тем, что кросслинкинг (с англ. “поперечное сшивание”)

является в настоящее время единственным методом, действующим непосредственно на патогенез кератоконуса, формируя новые молекулярные связи между нитями коллагена, укрепляя строму роговицы и меняя ее биомеханические свойства, что позволяет замедлить прогрессирование заболевания. Тем не менее, учитывая более тяжелое течение и быстрое прогрессирование кератоконуса у детей, проведение кросслинкинга представляется перспективным методом лечения именно в детской популяции, чем у взрослых. При этом мнения расходятся по вопросу выбора оптимальной технологии данного вмешательства, способного одновременно обеспечивать высокую эффективность в профилактике прогрессирования процесса и снижение риска послеоперационных осложнений, что делает актуальным решение данной проблемы. Разработка оптимального протокола кросслинкинга с высокой эффективностью и безопасностью представляется очень важной именно для детской офтальмологии, положительный опыт проведения СХЛ у детей в Отделе микрохирургии и функциональной реабилитации глаза у детей МНТК «Микрохирургия глаза» имени акад. С.Н. Федорова это подтверждает.

Что касается литературных данных о проведении УФ-кросслинкинга у детей, то большая часть исследований не включало такой объем пациентов с максимальным сроком наблюдения 3 года. Следует так же отметить, что в литературе мы не нашли упоминаний и об разработанных показаниях к СХЛ именно у детей, поэтому проведенные нами исследования были направлены на определение эффективности и безопасности СХЛ у детей с кератоконусом I-II стадий с последующим определением показаний для проведения акселерированного эпи-офф СХЛ. Всем пациентам проводились клинико-функциональные исследования в динамике: 3-4, 6-8 и 12 месяцев.

Для решения поставленной задачи пациенты были поделены на две группы:

- группа 1 (30 пациентов, 30 глаз) – проведен акселерированный эпи-офф CXL;
- группа 2 (30 пациентов, 30 глаз) – пациенты, которым акселерированный эпи-офф CXL не проводился.

В первую группу исследование было включено 30 детей (30 глаз) 70,5% мальчиков, 29,5% девочек с медианным возрастом 16 (15; 17) лет (от 12 до 17 лет). Через 12 месяцев после операции НКОЗ и МКОЗ были статистически значимо выше, чем до операции ( $p < 0,05$ , критерий Вилкоксона). 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 роговичного коллагена данные сферэквивалента рефракции объективно, сферы (субъективно и объективно), цилиндра объективно, элевации передней и задней поверхности роговицы, минимальной толщины роговицы и кератометрии (K1 и K2) статистически значимо не отличались от данных до операции ( $p > 0,05$ ).

Во вторую группу для оценки скорости прогрессирования кератоконуса у детей вошли 70% мальчиков и 30% девочек, которым CXL не проводился (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 ( $p > 0,05$ ).

Доказано, что в группе прооперированных пациентов выявлено замедленное скорости прогрессирования кератоконуса, о чем свидетельствует его эффективность в детской популяции, что так же соответствует данным литературы [136]. Анализируя ранний и поздний послеоперационный период в группе 1, была полностью подтверждена и безопасность данного вида хирургического лечения у детей.

Поскольку эффективность и безопасность кросслинкинга роговичного коллагена у детей доказана результатами настоящего исследования, то на основании дооперационных данных были разработаны показания к кросслинкингу роговичного коллагена у детей, которыми явились: 1. Минимальное значение Pentacam-пахиметрии: 380-475 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.

Таким образом, принимая во внимание разработанные показания к кросслинкингу роговичного коллагена, для определения тактики лечения стоит проводить комплексную оценку состояния пациента.

Появление современных эффективных методов лечения кератоконуса позволяет не только остановить прогрессирование заболевания, но и повысить зрительные функции, в случае если оно диагностировано на ранней стадии. В связи с этим актуальным с научной и практической точки зрения является создание системы прогнозирования риска развития заболевания, которая должна повысить эффективность лечения и, как следствие, улучшить качество жизни пациентов.

Для выявления дооперационных факторов, позволяющих спрогнозировать толщину роговицы после кросслинкинга вначале проводили корреляционный анализ Спирмена. По результатам данного анализа были выявлены статистически значимые коэффициенты корреляции между

минимальной толщиной роговицы через 12 месяцев и элевацией передней поверхности роговицы, элевацией задней поверхности роговицы, минимальной толщиной роговицы до операции, кератометрией (K2), максимально корригированной остротой зрения (МКОЗ) до операции. Вышеуказанные отобранные показатели были включены в множественный регрессионный анализ пошаговым включением, по результатам которого, в формулу программой были включены два статистически значимых показателя – минимальная толщина роговицы до операции ( $p < 0,000$ ) и МКОЗ до операции ( $p < 0,032$ ). Остальные дооперационные факторы не имели статистической значимости (элевация передней и задней поверхностей, кератометрия (K2)). В результате проведенного анализа была получена формула прогнозирования толщины роговицы через 12 месяцев после кросслинкинга:  $TP_2 = 49,868 + 0,866 * TP_1 + 14,551 * \text{МКОЗ}$ , где  $TP_2$  – прогнозируемая минимальная толщина роговицы через 12 месяцев после кросслинкинга в мкм; 49,868 – независимая константа; МКОЗ - максимально корригируемая острота зрения в десятичной системе;  $TP_1$  – минимальная толщина роговицы до проведения кросслинкинга в мкм. Вышепредставленная формула имеет скорректированный коэффициент детерминации  $R^2 = 0,950$  ( $p < 0,000$ ).

Для выявления дооперационных факторов, позволяющих спрогнозировать МКОЗ через 12 месяцев после кросслинкинга вначале проводили корреляционный анализ Спирмена. По результатам данного анализа были выявлены статистически значимые коэффициенты корреляции между МКОЗ через 12 месяцев и элевацией передней поверхности роговицы, минимальной толщиной роговицы до операции, кератометрией (K2), цилиндрическим компонентом рефракции объективно, МКОЗ до операции. Вышеуказанные отобранные показатели были включены в множественный регрессионный анализ с пошаговым включением, по результатам которого, в формулу программой были включены два статистически значимых

показателя – МКОЗ до операции ( $p < 0,000$ ) и кератометрия (K2) ( $p = 0,039$ ). Остальные дооперационные факторы не имели статистической значимости (элевация передней поверхности роговицы, минимальная толщина роговицы, цилиндрический компонент рефракции объективно). В результате проведенного анализа была получена формула прогнозирования МКОЗ через 12 месяцев после кросслинкинга:  $MKOZ_2 = -0,833 + 0,907 * MKOZ_1 + 0,020 * K_2$ , где  $MKOZ_2$  – прогнозируемая максимально корригируемая острота зрения в десятичной системе через 12 месяцев после кросслинкинга;  $- 0,833$  – независимая константа;  $MKOZ_1$  – максимально корригируемая острота зрения в десятичной системе до кросслинкинга;  $K_2$  – кератометрия K2 до проведения кросслинкинга в дптр. Вышепредставленная формула имеет скорректированный коэффициент детерминации  $R^2 = 0,739$  ( $p < 0,000$ ).

Таким образом, исходя из данных клинико-функциональных параметров роговицы удалось разработать формулу расчета коэффициента прогнозирования прогрессирования КК у детей после проведения кросслинкинга роговичного коллагена, которая позволила выделить группу 1 - с высоким риском прогрессирования (при TP2 400-450 мкм) и группу 2 - с относительно благоприятным течением (при TP2 более 450 мкм). Группе 1 рекомендовано тщательное наблюдение у офтальмолога каждые 3 месяца или, при необходимости, рекомендовать другие способы хирургического лечения.

## 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 СОКРАЩЕНИЙ

ВОП – врач общей практики

ВКК – весенний кератоконъюнктивит

ДМ – десцеметова мембрана

ЗПР - задержка психического развития

КК – кератоконус

КОЗ - корригированная острота зрения

НКОЗ – некорригированная острота зрения

ОП - оксипролин

ОКТ – оптическая когерентная томография,

ССГ - синдром сухого глаза

УФ – ультрафиолет

ОМП - оказания медицинской помощи

ФСЛ - фемтосекундный лазер

ПМСП – первичная медико-санитарная помощь,

ЭДТА - этилендиаминтетрауксусная кислота

СХЛ - кросслинкинг роговичного коллагена

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Абугова, Т.Д. Контактные линзы и кератопластика при кератоконусе / Т.Д. Абугова // Глаз. - 1999. - № 1. - С.16.
2. Абугова Т.Д. Ранняя диагностика и медицинская реабилитация больных кератоконусом средствами контактной коррекции зрения // Автореф. дис... канд. мед. наук.- М., 1986. - 17 с
3. Аветисов С. Э., Першин К.Б., Пашинова Н.Ф. Диагностика кератоконуса // Глаз. - 1999.- № 1.
4. Аветисов, С.Э. Имплантация интрастромальных роговичных сегментов при кератоконусе / С.Э. Аветисов, А.А. Карамян, Ю.Н. Юсеф, Г.Б. Егорова, М.И. Махмуд, Г.А. Осипян // Вестник офтальмологии. - 2012. - № 6. - С.30-33.
5. Анисимов, С.И. Динамика изменения остроты зрения и топографических параметров после проведения персонализированного (локального) кросслинкинга / С.И. Анисимов, С.Ю. Анисимова, К.А. Золоторевский // Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии – 2011 / Сб. науч. статей / ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза» - М., 2011. - С. 308-310
6. Балашевич Л.И., Качанов А.Б., Никулин С.А. Некоторые особенности ранней диагностики кератоконуса // Материалы IV Евро-Азиатской конференции по офтальмохирургии. Разд. II. - Екатеринбург, 2006. - С. 34-51
7. Бикбов, М. М. Эктазии роговицы / М.М. Бикбов, Г.М. Бикбова. //М.: 2011. 162 с.
8. Бикбов, М.М. Результаты коррекции кератоконуса жёсткими газопроницаемыми контактными линзами / М.М. Бикбов, Л.Х. Мурова // Проблемы офтальмологии. - 2004. - № 1.

9. Бикбов, М.М. «Кросслинкинг» роговичного коллагена в лечении кератоконуса [Текст] / М.М. Бикбов, Г.М. Бикбова, А.Ф. Хабибуллин // Вестник офтальмологии. 2011. Т. 127, № 5. С. 21-25.
10. Богинская, О.А. Близорукость, ассоциированная с недифференцированной дисплазией соединительной ткани: особенности вегетативной нервной системы у детей. / О.А. Богинская, С.А. Обрубов, Г.В. Порядин, Е.С. Колбатова, Л.Г.Дубовик // Российская детская офтальмология. – 2013. - № 3. – С. 13-17
11. Бодрова, С.Г. Морфофункциональные изменения роговицы после длительного ношения мягких контактных линз и их влияние на результаты кераторефракционных операций // Дис. канд. мед. наук - Саранск, 2009.-129 с.
12. Вит, В.В. Строение зрительной системы человека / В.В. Вит. - Одесса, 2003. – 727с.
13. Воллензак, Г. Влияние удаления роговичного эпителия на биомеханические и морфологические изменения роговицы после ее обработки методом кроссликинга // Г. Воллензак, Е.Н. Иомдина Биомеханика глаза 2009. Сборник трудов конференции. - Москва, 2009. - С. 102-110
14. Горскова, Е.Н. Апоптоз кератоцитов при кератоконусе / Е.Н. Горскова [и др.] // Вестн. офтальмол. - 2002. - Т. 118, № 4. - С.36-38.
15. Горскова, Е.Н. Клиника, патогенетические варианты течения, диагностика и роль медикаментозных средств в лечении кератоконуса: дис. ...д-ра мед. наук / Горскова Евгения Николаевна. - М., 1998. - с. 245.
16. Горскова, Е.Н. Результат иммуногенетического типирования лимфоцитов пациентов с кератоконусом. / Е.Н. Горскова, Л.Н. Тарасова, С.Н. Теплова // Вестник офтальмологии. 1998. Т. 114, № 2. С. 50-52
17. Гребенюк, Т.Н. Факторы риска развития индуцированных кератэктазий после LASIK / Т.Н. Гребенюк, А.Г. Щуко, Т.Н. Юрьева, О.В. Писаревская,

- Е.П. Ивлева // Федоровские чтения – 2014 / Сб. науч. статей / ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза». - М., 2014. - С.41.
18. Громова, О.А. Магний и пиридоксин: основы знаний. – М.: ПротоТип, 2006. – 234 с.
19. Долгов, В.В. Лабораторная диагностика нарушений обмена минералов и заболеваний костей: учебное пособие. – М.: РМАПО, 1998. – 64 с.
20. Егорова, Г.Б. Влияние многолетнего ношения контактных линз на состояние роговицы по данным конфокальной микроскопии / Г.Б. Егорова, А.А. Федоров, Н.В. Бобровских // Вестн. офтальмол. - 2008. - № 6. - С.25-29.
21. Егорова, Г.Б. Диагностические возможности конфокальной микроскопии первичных эктазий роговицы [Текст] / Г.Б. Егорова, А.Я. Рогова, Т.С. Митичкина // Вестник офтальмологии. 2012. Т. 128, № 6. С. 25 29.
22. Егорова, Г.Б. Кератоконус. Методы диагностики и мониторинга [Текст] / Г.Б. Егорова, А.Я. Рогова // Вестник офтальмологии. 2013. Т. 129, № 1. С. 61 66.
23. Еричев, В.П. Анализатор биомеханических свойств глаза в оценке вязкоэластических свойств роговицы в здоровых глазах / В.П. Еричев [и др.] // Глаукома. - 2007. - № 1. - С.11-15.
24. Зотов, В.В. Циркулярный тоннельный кросслинкинг роговичного коллагена с применением фемтосекундного лазера в лечении пациентов с прогрессирующим кератоконусом: дис. ...канд. мед. наук / Зотов Вадим Валерьевич. - Москва, 2016. - С.118-131.
25. Ивановская, Е.В. Особенности структурных изменений соединительной ткани склеры при генетически обусловленных прогрессирующих эктазиях роговицы (кератоконусе, краевой прозрачной дегенерации роговицы) / Е.В. Ивановская, Н.Е. Думброва // Офтальмол. журн. - 2002. - № 1. - С.17-21.

26. Измайлова, С.Б. Медико-технологическая система хирургического лечения прогрессирующих кератэктазий различного генеза // Дис. д-ра. мед. наук/Измайлова Светлана Борисовна. – Москва, 2014; - 314 с.
27. Каспарова, Е.А. Ранняя диагностика, лазерное и хирургическое лечение кератоконуса: автореф. ... дис. д-ра мед. наук / Каспарова Елизавета Аркадьевна. - М., 2003. - 21 с.
28. Качалина, Г.Ф. Кератоконус и послеоперационная эктазия роговицы: мифы и реальность / Г.Ф. Качалина, Ю.И. Кишкин, Н.В. Майчук, О.И. Кондакова // Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии – 2010 / Сб. науч. статей / ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза». - М., 2010. - С.266-273.
29. Киваев, А.А., Шапиро, Е.И. Контактная коррекция зрения // М.: Медицина, 2000.
30. Клюваева, Т.Ю. Коррекция одностороннего кератоконуса мягкой контактной линзой Soflens 66 /Т.Ю. Клюваева// Глаз. - 1998. - № 3.
31. Ковалевский, Е.И. Болезни глаз при общих заболеваниях у детей / Е.И. Ковалевский. – Москва, 1978.–288с.
32. Козычева, Е. В. Липидкорригирующее действие морских полиненасыщенных жирных кислот в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у мальчиков /Е.В. Козычева, И.Е. Слезка // Вопросы питания. 1998. № 4. С. 27-31.
33. Мерзлов, Д.Е. Клинико-экспериментальное обоснование оптимизированной технологии УФ-кросслинкинга в лечении кератоконуса: дис... канд. мед. наук / Мерзлов Денис Евгеньевич. - М., 2014. - 110 с.
34. Мороз, З.И. Кросслинкинг как метод лечения прогрессирующего кератоконуса [Текст] / З.И. Мороз [и др.] // Практическая медицина. 2012. Т. 56, № 4 1. С. 104 106.

35. Мурова, Л.Х. Коррекция кератоконуса жёсткими газопроницаемыми контактными линзами // Автореф. ...дис. канд. мед. наук. -Уфа, 2005.
36. Нечаева, Г.И. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение /В.М. Яковлев, В.П. Конев, И.В. Друк, С.Л. Морозов// Лечащий врач. – 2008. – № 2. – С. 22-25.
37. Нечаева, Г.И. Дисплазия соединительной ткани: Материалы симпозиума / – Омск: ОГМА, 2005. – 250 с.
38. Паштаев, Н.П. Сравнительный анализ влияния различных вариантов кросслинкинга на биохимическую стабильность роговицы / Н.П. Паштаев [и др.] // Вестник офтальмологии. – 2016. - № 2. - С.38-46.
39. Севостьянов, Е.Н. Кератоконус / Е.Н. Севостьянов, Е.Н. Горскова, В.Ф. Экгардт. - Челябинск, 2005. - С.4-7
40. Семенова, А.Л. Клинико-лабораторная диагностика ранних стадий кератоконуса [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.07 / Семенова Анна Леонидовна. М., 2009. 24 с.
41. Слонимский Ю.Б., Герасимов А.С. Рефракционная сквозная пересадка роговицы – Москва, – 1992.
42. Солодкова, Е.Г. Анализ отдаленных результатов кросслинкинга роговичного коллагена при лечении прогрессирующего кератоконуса / Е.Г. Солодкова, И.А. Ремесников // Практическая медицина. - 2012. - Т.1. - С.118-120.
43. Солодкова, Е.Г. Модифицированная методика кросслинкинга роговичного коллагена с точечной дозированной эксимерлазерной дезэпителизацией: дис. ...канд. мед. наук / Солодкова Елена Геннадиевна. - М., 2016. - 121 с.
44. Спасов, А. А. Магний в медицинской практике. – Волгоград, 2000. – 272 с.
45. Титаренко, З.Д. О классификации кератоконуса / З.Д. Титаренко // Офтальмол. журн. - 1982. - № 3.- С. 169-171.



46. Черныш, В.Ф. Ожоги глаз. Состояние проблемы и новые подходы/ В.Ф. Черныш, Э.В. Бойко. - Санкт-Петербург, 2008. – С.17-22.
47. Эверт, Л.С. Диагностика дисплазии соединительной ткани с использованием биомаркеров. /Л.С. Эверт, С.В. Бороздун, Е.И Боброва. // Journal of Siberian Federal University. Chemistry 4 – 2009. № 2. - P. 385-390
48. Эфрон, Н. Изменения топографии роговицы, вызванные ношением контактных линз /Н. Эфрон.//Вестн. оптометрии. - 2001. - № 4.
49. Яковлев, В.М. Кардио-респираторные синдромы при дисплазии соединительной ткани / В.М. Яковлева, Г.И. Нечаева // – Омск: ОГМА, 1994. – 217 с.
50. Al Suhaibani, AH. Inverse relationship between age and severity and sequelae of acute corneal hydrops associated with keratoconus. / Al-Rajhi AA, Al-Motowa S, Wagoner MD / Br J Ophthalmol. – 2007. - № 91. – P. 984–5.
51. Anitha, V. Pediatric keratoconus - Current perspectives and clinical challenges. / M. Vanathi, A. Raghavan, R. Rajaraman, M. Ravindran, R. Tandon. // Indian J Ophthalmol. 2021 Feb; 69(2):214-225.
52. Arora, R. Results of corneal collagen cross-linking in pediatric patients. / Gupta D, Goyal JL, Jain P. // J Refract Surg. – 2012. № 28. – P. 759–62.
53. Bakshi, E. Corneal Cross-Linking for Progressive Keratoconus in Children: Our Experience. /Barkana Y, Goldich Y, Avni I, Zadok D / Int J KeratocoEctatic Corneal Dis. – 2012. № 1. – P. 53–6.
54. Balasubramanian, S.A. Preliminary identification of differentially expressed tear proteins in keratoconus. /Wasinger V.C, Pye DC, Willcox MD / Mol Vis. – 2013. - № 19. – P. 2124–2134.
55. Balasubramanian, SA. Effects of eye rubbing on the levels of protease, protease activity and cytokines in tears: Relevance in keratoconus. Clin Exp Optom. 2013; 96:214–8.

56. Bauman, K.A. The antifibrotic effects of plasminogen activation occur via prostaglandin E2 synthesis in humans and mice. / S.H Wettlaufer, K Okunishi. / *J Clin Invest.* – 2010. - № 120. – P. 1950–1960.
57. Bedi, R. Refractive and topographic stability of Intacs in eyes with progressive keratoconus: five-year follow-up / R.Bedi, D.Touboul, L.Pinsard, J.Colin // *J. Refract. Surg.* - 2012. - Vol. 28, №6. - P.392-396
58. Binder, P. S. Evaluation of a risk factor scoring system for corneal ectasia after LASIK in eyes with normal topography / P. S. Binder, W. B. Trattler // *J. Refract. Surg.* – 2010. – Vol. 26, № 4. – P. 241-250.
59. Brancati, F. A locus for autosomal dominant keratoconus maps to human chromosome 3p14-q13. E.M. Valente, A. Sarkozy, J. Fehèr, M. Castori, Del Duca P, R. Mingarelli, A. Pizzuti, B. Dallapiccola//*J Med Genet.* 2004 Mar;41(3):188-92.
60. Buxton, J. N. Keratoconus /J. N. Buxton // Symposium on contact lenses. New Orleans Academy of Ophthalmology St. Louis. London, 1973. P. 88-100.
61. Bykhovskaya, Y. Variation in the lysyl oxidase (LOX) gene is associated with keratoconus in family-based and case-control studies. / X. Li, I .Epifantseva, T.Haritunians, et al / *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2012. 53(7). – P. 4152-4157.
62. Caporossi, A. Riboflavin-UVA-induced corneal collagen cross-linking in pediatric patients. / C. Mazzotta, S. Baiocchi, T. Caporossi, R. Denaro, A. Balestrazzi// *Cornea.* – 2012. - № 31. P. 227–31.
63. Caporossi, A. Long-term results of riboflavin ultraviolet a corneal collagen crosslinking for keratoconus in Italy: the Sienna eye cross study / A. Caporossi, C. Mazzotta, S. Baiocchi, T. Caporossi // *Am. J. Ophthalmol.* – 2010. – Vol. 149, № 4. – P. 585-593
64. Caputo, R. Very low prevalence of keratoconus in a large series of vernal keratoconjunctivitis patients. /F.Versaci, N. Pucci, C. de Libero, et al. // *Am J Ophthalmol.* – 2016. - № 172. – P. 64–71.

65. C.M. Prospero Ponce. Central and peripheral corneal thickness measured with optical coherence tomography, Scheimpflug imaging, and ultrasound pachymetry in normal, keratoconus-suspect, and post-laser in situ keratomileusis eyes [Text] / C.M. Prospero Ponce [et al.] // J. Cataract Refract. Surg. 2009. Vol. 35, № 6. P. 1055–1062.
66. Chatzis, N. Progression of keratoconus and efficacy of pediatric [corrected] corneal collagen cross-linking in children and adolescents. /N. Chatzis, F. Hafezi/ // J Refract Surg. – 2012. - № 28. – P.753–8.
67. Cheung, I. M. A new perspective on the pathobiology of keratoconus: interplay of stromal wound healing and reactive species-associated processes. /I. Cheung, C.N. McGee, T. Sherwin // Clin Exp Ophthalmol. – 2013. - № 96. – P.188–196.
68. Collier, SA. Is the corneal degradation in keratoconus caused by matrix-metalloproteinases? Clin Experiment Ophthalmol. 2001;29:340–4.
69. Daxer, A. Collagen fibril orientation in human corneal stroma and its implication in keratoconus /A. Daxer, P. Fratzl/ // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 1997.-Vol.38, № 1
70. Duan, X. Biofunctionalization of collagen for improved biological response: scaffolds for corneal tissue engineering. / McLaughlin C, Griffith M, et al. // Biomaterials. – 2007. - № 28(1). - P. 78-88.
71. Edrington, T.B. CLEK STUDY GROUP. Variables affecting rigid contact lens comfort in the collaborative longitudinal evaluation of keratoconus (CLEK) study // Optom. Vis. Sci. - 2004. - Vol.81, № 3.
72. Efron, N. New perspectives on keratoconus as revealed by corneal confocal microscopy [Text] / N. Efron, J. Hollingsworth // Clin. Exp. Optom. 2008. Vol. 91, № 1. P. 34–35.
73. Ehlers, N. Riboflavin-UVA treatment in the management of edema and nonhealing ulcers of the cornea /J.Hjortdal, K. Nielsen, A. Søndergaard // Journal of Refractive Surgery. 2009;25(9):S. 803–S806

74. El Rami, H. An update on the safety and efficacy of corneal collagen cross-linking in pediatric keratoconus. / E. Chelala, A. Dirani, et al // *BioMed Res Int* 2015.
75. Ertan, A. Keratoconus clinical findings according to different age and gender groups. /A. Ertan, O. Muftuoglu// *Cornea*. – 2008. - № 27. P.1109–13.
76. Evaluation of corneal microstructure in keratoconus: a confocal microscopy study [Text] / E.B. Ozgurhan [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* 2013. Vol. 156, № 5. P. 885 893
77. Evaluation of corneal shape and biomechanics before LASIK [Text] / R. Jr. Ambrósio [et al.] // *Int. Ophthalmol. Clin.* 2011. Vol. 51, № 2. P. 11 38.
78. Geremicca, W. Blood components for topical use in tissue regeneration: evaluation of corneal lesions treated with platelet lysate and considerations on repair mechanisms /C. Fonte, S. Vecchio // *BloodTransfus.* - 2010. - Vol. 8. - P. 107– 112.
79. Hafezi, F. Collagen crosslinking with ultraviolet-A and hypoosmolar riboflavin solution in thin corneas / F. Hafezi, M. Mrochen, H. P. Iseli, T. Seiler // *J. Cataract Refract. Surg.* – 2009. – Vol. 35, № 4. – P. 621-624
80. Hersh, P. S. Corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: one-year results / P. S. Hersh, S. A. Greenstein, K. L. Fry // *J. Cataract Refract. Surg.* – 2011. – Vol. 37, № 1. – P. 149-160.
81. Hollingsworth, J.G. Correlation of the appearance of the keratoconic cornea in vivo by confocal microscopy and in vitro by light microscopy [Text] / J.G. Hollingsworth, R.E. Bonshek, N. Efron // *Cornea*. 2005. Vol. 24, № 4. P. 397 405
82. Iwaszkiewicz, E. Keratoconus. II. Coexisting diseases and theories on its etiology and pathogenesis]. *KlinOczna*. 1989 Jul-Sep;91(7-9):210-1. Polish. PMID: 2638449.
83. Jacobs, D.S. Is keratoconus genetic? [Text] / D.S. Jacobs, C.H. Dohlman // *Int. Ophthalmol. Clin.* 1993. Vol. 33, № 2. P. 249 260

84. Jun, A. S. Subnormal cytokine profile in the tear fluid of keratoconus patients. / L. Cope, C. Speck, et al. // PLoS ONE. – 2011. - № 6(1):e16437.
85. Kamaev, P. Photochemical kinetics of corneal cross-linking with riboflavin. / MD Friedman, E. Sherr, et al. // InvestOphthalmol Vis Sci. -2012. - № 53(4) – P. 2360-2367. doi: 10.1167/iovs.11-9385
86. Kamiya, K. Effect of aging on corneal biochemical parameters using the ocular response analyzer. /K. Shimizu, F. Ohmoto// JRefractSurg. – 2009. - № 25. – P. 888–893.
87. Kankariya, V.P., Kymionis G. D., Diaknois V.F., et al. Management of pediatric keratoconus—evolving role of corneal collagen cross-linking: an update. /V.P. Kankariya, G. D. Kymionis, V.F. Diaknois, et al. // Ind J Ophthalmol. – 2013. № 61(8). – P. 435–440.
88. Kaufman, H.E. Strengthening the Cornea // Cornea, Jul.2004: Vol. 23; N.5; 432.
89. Kotecha, A. Corneal thickness and age-related biomechanical properties of the cornea measured with the ocular response analyzer. /A. Kotecha, A. Elsheikh, C. Roberts, et al. // InvestOphthalmolVisSci. - 2006. - № 47. – P. 5337–5347.
90. Leccisotti, A. Transepithelial corneal collagen cross-linking in keratoconus / A.Leccisotti, T.Islam // J. Refract. Surg. - 2010. - Vol. 26, № 12. - P.942–948.
91. Lema, I. Inflammatory response to contact lenses in patients with keratoconus compared with myopic subjects. /I. Lema, J.A. Duran, C.Ruiz, E. Diez-Feijoo, A. Acera, J. Merayo// Cornea. – 2008. - № 27. – P. 758–763.
92. Léoni-Mesplié, S. Scalability and severity of keratoconus in children. /S. Léoni-Mesplié, B. Mortemousque, D. Touboul, F. Malet, D. Praud, N. Mesplié, et al. // Am J Ophthalmol. – 2012. - №154. – P. 56–62.
93. Lu, Y. Genome-wide association analyses identify multiple loci associated with central corneal thickness and keratoconus / Y. Lu, V. Vitart, K. P. Burdon [et al.] // Nat. Genet. – 2012. Vol. 45,

94. Magli, A. Epithelium-off corneal collagen cross-linking versus transepithelial cross-linking for pediatric keratoconus. /A. Magli,R. Forte, A. Tortori, L. Capasso, G. Marsico, E. Piozzi. // *Cornea*. – 2013. - № 32. – P.597–601.
95. Maier, P. Riboflavin UVA crosslinking in progressive keratoconus. / P. Maier, T. Reinhard // *Ophthalmologe*. 2017;114:571-586.
96. Mc Anena, L. Corneal collagen crosslinking in children with keratoconus. / L. Mc Anena, M. O'Keefe // *J AAPOS*. 2015 Jun;19(3):228-32.
97. Mc Monnies, C.W. Mechanisms of rubbing-related corneal trauma in keratoconus. *Cornea*. 2009;28:607–15.
98. Meek, K.M. Changes in Collagen Orientation and Distribution in Keratoconus Corneas /S.J. Tuft, Y. Huang et al/ // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. – 2005. - Vol. 46, №.6. – P. 1948 - 1956. 118.
99. Menter, J.M. Effect of UV Irradiation on Tipe I Collagen Fibril Formation in Neural Collagen Solutions /J.M. Menter, A.M. Patta, R.M. Sayre, J. Dowdy, I. Willis // *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed*. – 2001. - Vol. 17. – P. 114 – 120
100. Muller, L.J. The Specific Architecture of the Anterior Stroma Accounts for Maintenance of Corneal Curvature /L.J.Muller,E. Pels, G.F. Vrensen// *Br. J. Ophthalmol*. 2001; Vol. 85; 437- 443.
101. Novel pachymetric parameters based on corneal tomography for diagnosing keratoconus [Text] / R. Jr. Ambrósio [et al.] // *J. Refract. Surg*. 2011. Vol. 27, № 10. P. 753 758.
102. O'Donnell, C. Comparison of central corneal thickness and anterior chamber depth measured using Len Star LS900, Pentacam, and Visante AS-OCT [Text] / C. O'Donnell, A. Hartwig, H. Radhakrishnan // *Cornea*. 2012. Vol. 31, № 9. P. 983 988.
103. Owens, H. Effect of soft perm lens wear on comeal thickness and topography, a comparison between keratoconus and normal corneas /H.Owens,Owens H., G. Walters, G. Gamble // *CLAO J*. - 2002. - Vol. 28, № 2

104. Patel, D.V. Contemporary in vivo confocal microscopy of the living human cornea using white light and laser scanning techniques: a major review [Text] / D.V. Patel, C.N. McGhee // Clin. Experiment. Ophthalmol. 2007. Vol. 35, № 1. P. 71-88
105. Pinelli, R. Corneal cross-linking with riboflavin: entering a new era in ophthalmology / R. Pinelli // Ophthalmology Times Europe. – 2006. Vol. 2. – P. 36-38.
106. Pinero, D. Pentacam posterior and anterior corneal aberration in normal and keratoconic eyes. ClinExpOptom. 2009;92:297-303.
107. Pouliquen, Y. Keratoconus and inflammatory processes. /Y. Pouliquen, J. Bureau, M. Mirshahi, S. Mirshahi, M. Assouline, G. Lorens // Bull Soc Belge Ophthalmol. – 1996. - № 262. – P. 25–28.
108. Rabinowitz, Y.S. The genetics of keratoconus. Ophthalmol Clin North Am. 2003 Dec;16(4):607-20, vii. doi: 10.1016/s0896-1549(03)00099-3. PMID: 14741001
109. Rabinowitz, Y.S. Keratoconus / Y.S. Rabinowitz // Surv. Ophthalmol. - 1998. - Vol. 42, № 4. - P.297-319.
110. Radner, W. Altered Organization of Collagen in Apex of Keratoconus Corneas /W. Radner, M. Zehemayer, Ch. Skorpik, R. Mallinger// Ophthalmic Res. – 1998. – Vol. 30. –P. 327 - 332.
111. Razmjoo, H. Cornea Collagen Cross-linking for Keratoconus: A Comparison between Accelerated and Conventional Methods/ A. Peyman, A. Rahimi, H.J. Modrek// Adv Biomed Res. 2017 Feb 22;6:10. eCollection 2017.
112. Reeves, S.W. Risk factors for progression to penetrating keratoplasty in patients with keratoconus. /S.W. Reeves, S. Stinnett, R.A. Adelman, et al. // Am J Ophthalmol. – 2005. - № 140(4). – P. 607-11
113. Rehany, U. Corneal hydrops associated with vernal conjunctivitis as a presenting sign of keratoconus in children. /U.Rehany,S. Rumelt// Ophthalmology. – 1995. - № 102(12). – P. 2046–2049.

114. Reliability and repeatability of swept-source Fourier-domain optical coherence tomography and Sheimpflug imaging in keratoconus [Text] / E. Szalai [et al.] // *J. Cataract Refract. Surg.* 2012. Vol. 38, № 3. P. 485-494
115. Sanctis, U. Sensitivity and specificity of posterior corneal elevation measures by Pentacam in discriminating keratoconus, subclinical keratoconus / U. C. Sanctis, Loiacono, L. Richiardi, D. Turco, B. Mutani, F.M. Grignolo // *Ophthalmology*. 2008;
116. Scroggs, M.W. Histopathological Variation in Keratoconus / M.W. Scroggs, A.D. Proia // *Cornea*. - 1992. - Vol. 11. - P. 553 - 559.
117. Senni, K. Magnesium and connective tissue / K. Senni, A. Foucault-Bertaud, G. Godeau // *Magnesium Res.* 2003. Vol. 16. No. 1. P. 70-74.
118. Seppälä, H.P.S. EMMPRIN and MMP-1 in keratoconus / H.P.S. Seppälä, M. Määttä, M. Rautia, Z. Mackiewicz, I. Tuisku, T. Tervo, et al. // *Cornea*. 2006; 25:325-30.
119. Soeters, N. Corneal crosslinking for progressive keratoconus in four children. / N. Soeters, A. Van der Lelij, R. van der Valk, N.G. Tahzib // *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus*. - 2011. - № 21. - P. 48.
120. Spoerl, E. Crosslinking Effects in the Cornea of Rabbits / E. J. Spoerl, Schreiber, K. Hellmund, T. Seiler, P. Knuschke // *Ophthalmologie* 2000; Vol. 97; 203-206.
121. Spoerl, E. Induction of cross-links in corneal tissue / E. Spoerl, M. Huhle, T. Seiler // *Exp. Eye Res.* - 1998. - Vol. 66. - P. 97-103
122. Spoerl, E. Safety of UVA-riboflavin cross-linking of the cornea / E. Spoerl, M. Mrochen, D. Sliney, S. Trokel, T. Seiler // *Cornea*. - 2007. - Vol. 26, № 4. - P. 385-389
123. Touboul, D. Corneal confocal microscopy following conventional, transepithelial, and accelerated collagen cross-linking procedure for keratoconus / D. Touboul, N. Efron, D. Smadja, D. Praud, F. Malet, J. Colin // *J. Refract. Surg.* - 2012. - Vol. 28, № 11. - P. 769-776



124. Tuori, A.J. The Immunohistochemical Composition of Corneal Basement membrane in Keratoconus /A.J.Tuori,I. Virtanen, E. Aine, R. Kalluri, J.H. Miner, H.M. Uusitalo// *Curr. Eye Res.* – 1997. – Vol. 16. – P. 792 - 801.
125. Tyynismaa, H. A locus for autosomal dominant keratoconus: linkage to 16q22.3-q23.1 in Finnish families/ H. Tyynismaa, P. Sistonen, S. Tuupanen, T. Tervo, A. Dammert, T. Latvala, T. Alitalo// *InvestOphthalmol Vis Sci.* 2002 Oct;43(10):3160-4. PMID: 12356819.
126. Uçakhan, ÖÖ. Pediatric Corneal Collagen Cross-Linking: Long-Term Follow-Up of Visual, Refractive, and Topographic Outcomes/ÖÖ. Uçakhan, B.N. Bayraktutar, A. Saglik// *Cornea.* 2016 Feb;35(2):162-8.
127. Vejarano, L.F. Obtaining essential performance with the pentacam system for corneal surgery [Text] / L.F. Vejarano // *Highlights Ophthalmol.* 2010. Vol. 38, № 5. P. 16 22.
128. Vinciguerra, P. Two-year corneal cross-linking results in patients younger than 18 years with documented progressive keratoconus. /P. Vinciguerra, E.Albé, B.E. Frueh, S. Trazza, D. Epstein // *Am J Ophthalmol.* – 2012. - № 154. – P. 520–6.
129. Wang, M. Keratoconus and Keratoectasia: Prevention, Diagnosis and Treatment. SLACK Incorporated. 2010;191.
130. Wang YM, Ma L, Lu SY, Chan TCY, Yam JCS, Tang SM, Kam KW, Tam POS, Tham CC, Young AL, Jhanji V, Pang CP, Chen LJ. Analysis of multiple genetic loci reveals MPDZ-NF1B rs1324183 as a putative genetic marker for keratoconus. *Br J Ophthalmol.* 2018 Dec;102(12):1736-1741. doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-312218. Epub 2018 Jul 12. PMID: 30002070.
131. Wilson, S.E. Keratocyte Apoptosis: Implication on Corneal Wound Healing, Tissue Organization and Disease /S.E. Wilson, W.G. Kim // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1998. – Vol. 39. – P. 220 - 226.
132. Wittig-Silva, C. A randomized controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: preliminary results / C. Wittig-Silva, M.

- Whiting, E. Lamoreux, R.G. Lindsay, L. J. Sullivan, G.R. Snibson // *J. Refract. Surg.* - 2008. – Vol. 24, № 7. – P. S720-S725.
133. Wollensak, G. Keratocyte apoptosis after corneal collagen cross-linking using riboflavin/UVA treatment / G. Wollensak, E. Spoerl, M. Wilsch, T. Seiler // *Cornea.* - 2004. -Vol. 23, № 1. - P.43-49.
134. Wollensak, G. Corneal endothelial cytotoxicity of riboflavin/UVA treatment in vitro. /G. Wollensak, E.Spörl, F. Reber, L. Pillunat, R. Funk // *Ophthalmic Res.* - 2003 Nov-Dec.- Vol. 35. - No. 6. - P. 324-8.
135. Wollensak, G. Collagen fiber diameter in the rabbit cornea after collagen crosslinking by riboflavin/UVA. /G. Wollensak, M. Wilsch, E. Spoerl, T. Seiler // *Cornea.*- 2004 Jul.- Vol .23.- No. 5.- P. 503-7.
136. Wollensak, G. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen cross-linking for the treatment of keratoconus / G. Wollensak, E. Spoerl, T. Seiler // *Am. J. Ophthalmol.* – 2003. – Vol. 135, № 5. – P. 620-627.
137. W. Adachi. The association of HLA with young-onset keratoconus in Japan [Text] // *Am. J. Ophthalmol.* 2002. Vol. 133, № 4. P. 557 559.
138. Zannad, F, Pitt B. Biomarkers of extracellular matrix turn over / F. Zannad, B. Pitt // *Heart Fail Clin.* 2009. Vol. 5. No. 4. P. 589-99
139. Zimmermann, D. R. Type VI collagen is a major component of the human cornea / D. R. Zimmermann, B. Trueb, K.H. Winterhalter et al. // *FEBS Letters.* - 1986. - Vol. 197, № 1-2. - P. 55 – 58
140. Zotta, P.G. Corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus in pediatric patients: A feasibility study. / P.G. Zotta, K.A. Moschou, V.F. Diakonis, G.D. Kymionis, D.D. Almaliotis, A.P. Karamitsos, et al. // *J Refract Surg.* – 2012. - № 28. – P. 793–9.