

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

САХНОВ Сергей Николаевич

**Комплексная медико-технологическая система диагностики,
оптико-реконструктивной хирургии и периоперационного ведения
пациентов с инвалидизирующей патологией роговицы**

Специальность: **3.1.5. Офтальмология**

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Малюгин Борис Эдуардович

КРАСНОДАР – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	7
ГЛАВА 1. ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ РОГОВИЦЫ И СТРАТЕГИИ УЛУЧШЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ КЕРАТОПЛАСТИКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	19
1.1. Современный взгляд на диагностику патологии роговицы	19
1.1.1. Патология роговицы, требующая хирургического лечения	19
1.1.2. Этиопатогенез кератоконуса	20
1.1.3. Диагностика кератоконуса	22
1.2. Цифровые алгоритмы диагностики кератоконуса	23
1.2.1. Классификации и индексы кератоконуса	23
1.2.2. Методы, алгоритмы, модели диагностики в офтальмологии	25
1.3. Трансплантация роговицы и проблемы послеоперационного периода	28
1.3.1. Современные технологии кератопластики	28
1.3.2. Причины несостоятельности трансплантата роговицы	31
1.3.3. Факторы риска развития отторжения трансплантата роговицы	34
1.3.4. Другие осложнения кератопластики в послеоперационном периоде	37
1.4. Прогнозирование и профилактика реакции отторжения трансплантата роговицы	41
1.4.1. Иммунопатологические механизмы болезни трансплантата	42
1.4.2. Фармакологические стратегии у пациентов с кератопластикой в периоперационном периоде	46
1.4.3. Применение клеточных и тканевых технологий у пациентов с кератопластикой	49
1.5. Перспективы применения плазмафереза для профилактики отторжения трансплантата роговицы	51

1.5.1. Плазмаферез в трансплантологии.....	51
1.5.2. Механизм действия и схемы проведения плазмафереза.....	52
1.5.3. Возможности применения плазмафереза при кератопластике.....	54
1.6. Анестезиологическое сопровождение кератопластики.....	56
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	59
2.1. Характеристика протокола исследования.....	59
2.1.1. Ретроспективное исследование результатов кератопластики.....	62
2.1.2. Разработка цифрового алгоритма диагностики и лечения кератоконуса.....	64
2.1.3. Проспективное сравнительное исследование результатов кератопластик в группах низкого и высокого риска.....	70
2.1.4. Оцениваемые исходы, критерии развития послеоперационного помутнения трансплантата роговицы.....	73
2.2. Методы обследования пациентов и донорского материала, используемое оборудование.....	74
2.2.1. Офтальмологические методы обследования пациентов.....	74
2.2.2. Лабораторные методы исследования.....	76
2.2.3. Получение и исследование донорского материала.....	78
2.2.4. Оборудование, инструменты и материалы, использованные при хирургических вмешательствах и терапии.....	80
2.3. Характеристика анестезиологического пособия.....	80
2.4. Статистическая обработка данных.....	81
ГЛАВА 3. РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ КЕРАТОПЛАСТИК.....	83
3.1. Ретроспективное когортное исследование результатов кератопластик.....	83
3.1.1. Формирование клинических групп пациентов, протокол исследования.....	84
3.1.2. Анализ результатов кератопластик, выполненных в 2011-2019 гг.....	87

3.1.3. Оценка влияния факторов риска послеоперационного помутнения трансплантата роговицы.....	91
3.1.4. Анализ функциональных результатов кератопластики.....	107
3.2. Сравнительное исследование данных пациентов ретроспективных групп с кератопластикой низкого и высокого риска.....	112
3.2.1. Анализ клинических данных пациентов ретроспективных групп сравнения.....	112
3.2.2. Исследование характера и частоты послеоперационных осложнений.....	122
3.2.3. Анализ времени жизни трансплантата роговицы.....	127
3.2.4. Выявление предикторов послеоперационного помутнения трансплантата.....	129
3.2.5. Построение регрессионной модели времени жизни трансплантата.....	135

ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА КОМПЛЕКСНОЙ СИСТЕМЫ ДИАГНОСТИКИ, ХИРУРГИИ И ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ РОГОВИЦЫ.....

4.1. Разработка цифрового алгоритма диагностики и определения тактики лечения кератоконуса.....	141
4.1.1. Формирование базы клинических и кератотопографических данных пациентов с кератоконусом.....	142
4.1.2. Уменьшение размерности данных и выбор наиболее значимых параметров.....	144
4.1.3. Разработка модели машинного обучения и оценка ее точности.....	150
4.1.4. Создание алгоритма определения тактики лечения кератоконуса.....	153
4.1.5. Тестирование алгоритма на проспективной группе пациентов.....	155

4.2. Этапы комплексной системы периоперационного ведения	
пациентов с хирургической патологией роговицы.....	160
4.2.1. Обследование пациентов и коррекция факторов	
риска послеоперационных осложнений на этапе	
планирования кератопластики	160
4.2.2. Преоперационная подготовка на этапе	
госпитализации, проведение курса плазмафереза.....	163
4.2.3. Технологии фемто-сопровождения сквозной кератопластики и	
выполнения комбинированных вмешательств.....	168
4.2.4. Выбор анестезиологического сопровождения	
кератопластики.....	173
4.2.5. Послеоперационное ведение пациентов с кератопластикой.....	174

**ГЛАВА 5. ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ
ПРИМЕНЕНИЯ КОМПЛЕКСНОЙ СИСТЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ
ПАЦИЕНТОВ С ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ РОГОВИЦЫ ... 178**

5.1. Анализ данных пациентов основных групп с периоперационным	
ведением, согласно разработанной комплексной системы.....	178
5.1.1. Оценка результатов офтальмологического обследования	
пациентов в основных группах КНР и КВР.....	179
5.1.2. Характеристики донорского материала в основных группах.....	187
5.1.3. Выбор хирургической тактики в основных группах.....	189
5.1.4. Анализ послеоперационного периода в основных группах.....	190
5.2. Сравнение результатов кератопластики в ретроспективных и	
проспективных группах.....	195
5.2.1. Анализ хирургических подходов и донорского материала.....	196
5.2.2. Оценка функциональных результатов кератопластики.....	199
5.2.3. Частота осложнений в основных группах и группах сравнения и	
регрессионный анализ.....	205

ГЛАВА 6. АНАЛИЗ ЛАБОРАТОРНО-КЛИНИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭФФЕРЕНТНЫХ МЕТОДОВ ТЕРАПИИ	217
6.1. Выявление и коррекция факторов риска послеоперационных осложнений	217
6.1.1. Анализ соматических, лабораторных и анестезиологических показателей в основных группах	217
6.1.2. Коррекция факторов риска послеоперационных осложнений	222
6.2. Анализ динамики иммуннобиохимических показателей в плазме крови при проведении плазмафереза и кератопластики	227
6.2.1. Исследование уровня иммуноглобулинов и цитокинов в плазме крови пациентов с кератопластикой низкого и высокого риска	228
6.2.2. Динамика биомаркеров воспаления и оксидазных микробицидных систем нейтрофильных гранулоцитов при проведении плазмафереза	231
6.3. Исследование иммуннобиохимических показателей в слезной жидкости при проведении плазмафереза и кератопластики	233
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	239
ВЫВОДЫ	261
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	264
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	266
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	269

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Качество зрения человека существенно зависит от состояния роговицы, являющейся важным элементом оптического аппарата глаза и обеспечивающим две трети его преломляющей силы, а также защищающим структуры передней камеры (Краснер К.Ю. с соавт., 2021). При возникновении различных патологий роговицы, приводящих к нарушению ее морфологической структуры и функции, нередко наиболее эффективным способом лечения становится ее трансплантация – кератопластика, являющаяся одной из самых распространенных операций по пересадкам солидных тканей в мире (Малюгин Б.Э., 2013; Оганесян О.Г. 2010; Anshu A., 2012).

Современные виды кератопластики (передняя глубокая послойная, эндотелиальная, трансплантация десцеметовой мембраны) показывают значительное преимущество, в том числе, в плане риска развития реакции иммунного отторжения (1-5%), по сравнению со стандартной сквозной кератопластикой (Измайлова С.Б., 2014; Fuest M., 2017). Однако результаты кератопластики в значительной степени зависят не только от технологии операции, но и от исходной патологии роговицы. Так, у пациентов с кератоконусом вероятность успешного приживления трансплантата довольно высока и составляет более 90% (Труфанов С.В., 2016). В то же время при кератопластике высокого риска, когда у реципиентов наблюдаются хроническая патология, вторичные иммунодефициты, гормонозависимые заболевания, риск помутнения или отторжения трансплантата составляет от 18 до 79% (Газизова И.Р., 2014; Гундорова Р.А., 2011).

Точная диагностика хирургической патологии роговицы, в частности, кератоконуса, на начальных стадиях заболевания, позволяет заблаговременно начать лечение пациентов, тем самым обеспечив замедление или остановку

прогрессии заболевания. Исследования, включающие использование методов искусственного интеллекта, в основном, сосредоточены на определении наличия кератоконуса, в особенности его субклинической формы (Hallett N., Yi K., 2020; Lavric A., 2019). Несмотря на большое количество публикаций по диагностике кератоконуса с применением искусственного интеллекта, в большинстве работ нет сведений о тестировании и использовании в клинической практике алгоритмов, разработанных с использованием методов машинного обучения, а также о применении стандартизированного протокола ведения пациентов с кератоконусом (Kato N., 2021; Yousefi S., 2020).

Анализ результатов приживления трансплантированных роговиц и факторов риска развития несостоятельности трансплантата может способствовать улучшению исходов кератопластики (Труфанов С.В., 2016; Dunn S.P., 2014; Lass J.H., 2019). Результаты сквозных и послойных кератопластик с применением анализа выживаемости Каплана-Майера за рубежом опубликованы в статьях R.D. Stulting (2012), R.I. Barraquer, (2019), E.M. Al-Sharif (2021), а также в отчете Australian Corneal Graft Registry (2018). В России результаты кератопластики у детей проанализировала с применением данного метода А.В. Плескова с соавт. (2018). Однако в отечественных публикациях мы не встретили подобного анализа у взрослых пациентов.

Известно, что результат приживления кератотрансплантата примерно в 80% случаев зависит от исходного состояния иммунитета и динамики его показателей после операции. Именно поэтому в последние годы в зарубежной и отечественной литературе активно обсуждается прогностическая роль составляющих иммунной системы при реакциях отторжения кератотрансплантата (Комах Ю.А. с соавт., 2021; Макаров П.В., 2020; Насонов Е.Л., 2016; Нероев В.В., 2020; Dinarello C.A. 2018; Kodati S., 2018; Yamaguchi T., 2018).

Механизмы иммунной привилегии роговицы и передней камеры глаза

обычно обеспечивают высокую, до 90% случаев, частоту приживления роговичных трансплантатов. Однако в случае нарушения иммунной привилегии роговицы может развиваться реакция отторжения трансплантата, что в итоге приведет к его помутнению (Нероев В.В. с соавт., 2020). В связи с этим, в настоящее время применяются различные хирургические и терапевтические подходы по снижению риска отторжения аллотрансплантатов роговицы при кератопластике. Предлагаются варианты малой иммуносупрессивной терапии посредством сотрансплантации аллогенных фрагментов лимба с иммуносупрессивными свойствами (Тонаева Х.Д., 2014; Bohringer D. et al., 2006). Одним из вариантов данного вида терапии является применение местных и системных глюкокортикоидов, а также антиметаболитов (Bhatti N., 2013; Tabbara K.F., 2008).

Наряду с медикаментозной иммуносупрессией, в различных областях медицины с этой целью применяются методы эфферентной терапии. Опубликован целый ряд работ по применению лечебного плазмафереза в периоперационном периоде для снижения риска отторжения трансплантируемого органа при пересадке почки, печени, сердца, легких (Higgins R., 2010; Gungor O., 2011; Koyun M., 2018; Parolo A., 2017). Кроме того, есть данные о положительном опыте применения плазмафереза для лечения широкого спектра аутоиммунной патологии в офтальмологии, когда необходимо обеспечить ситуацию временной иммуносупрессии (Разумова И.Ю., 2010; Фролов А.Б., 2009; Graham V.C., 2017). Подробно описано применение плазмафереза при наличии антител против HLA и при АВ0-несовместимой трансплантации различных органов (Altynova V. et al., 2017; Balakrishnan K.R. et al., 2020; Cozzi E. et al., 2017; Hanaoka A. et al., 2021; Park V.G., 2019; Schmidt J.J. et al., 2018). Однако мы не встретили публикаций о клиническом применении эфферентных методов для профилактики отторжения трансплантата роговицы. Несмотря на достаточно хорошо освещенную тему прогностического значения про- и противовоспалительных цитокинов (TNF- α , ИЛ-6, ИЛ-1 β и др.), маркеров активации Т-лимфоцитов

(C3a, CD8, CD30), интерферонов (Dinarello С.А. 2018; Насонов Е.Л., 2016; Kodati S., 2018; Brandacher G., 2007), актуальной является оценка влияния терапевтического плазмафереза на динамику этих иммунологических предикторов у пациентов с кератопластикой.

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

Все вышеизложенное, а также необходимость обобщения и научного анализа периоперационного ведения хирургической патологии роговицы, определяют актуальность и практическую значимость настоящего исследования.

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

Задачи исследования:

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

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

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

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

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

6. На основании результатов клинического и лабораторного обследования на этапе планирования сквозной кератопластики низкого и высокого риска выявить факторы риска послеоперационных осложнений,

провести коррекцию имеющейся патологии с использованием медикаментозных и эфферентных методов и оценить их эффективность.

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

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

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

Научная новизна исследования

В настоящем исследовании впервые:

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

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

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

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

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

Теоретическая и практическая значимость работы

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

Повышение точности постановки диагноза на ранних стадиях

кератоконуса, основанное на комплексе инструментальных и клинических данных, обеспечивает персонафицированный подход к диагностике, своевременное и точное планирование тактики ведения таких пациентов, способствуя улучшению результатов лечения.

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

Предложена и внедрена в клиническую практику оригинальная технология проведения курса терапевтического плазмафереза для подготовки пациентов к кератопластике с целью профилактики ранней реакции иммунологического отторжения трансплантата и показана его клиническая эффективность в отдаленные сроки после операции.

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

Основные положения, выносимые на защиту

1. Разработанная технология – комплексная система лечения пациентов с инвалидизирующей патологией роговицы, заключающаяся в персонализированной цифровой диагностике и определении тактики ведения кератоконуса; углубленном обследовании, выявлении и коррекции факторов риска послеоперационных осложнений с применением эфферентных методов и специфической терапии на этапе планирования кератопластики; предоперационной подготовке, включающей профилактический курс плазмафереза; применении фемтолазерного сопровождения сквозной кератопластики; выборе наиболее безопасного и эффективного анестезиологического сопровождения с учетом возраста и сопутствующей

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

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

3. Плазмаферез позволяет улучшить анатомические результаты операции трансплантации роговицы: при проведении его в предоперационном периоде пациентам со сквозной кератопластикой с целью профилактики раннего иммунологического отторжения трансплантата прозрачное приживление трансплантата получено в 100% случаев в период 500 дней наблюдения, по сравнению с 76% в ретроспективной группе, где плазмаферез не применялся.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Степень достоверности результатов определяется достаточным количеством проведенных клинических наблюдений (665 пациентов ретро- и проспективных групп; 47 419 глаз, 23 515 пациентов базы данных кератотопографов), репрезентативностью выборки, использованием современных методов статистического анализа и обработки информации, обобщением специальной литературы. Выводы и практические рекомендации, представленные в работе, базируются на результатах собственных исследований и проведенного статистического анализа.

Основные положения диссертационной работы представлены на 16-й Международной Конференции по Клинической и Экспериментальной

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

Внедрение результатов исследования

Полученные результаты внедрены:

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

- в содержание учебно-педагогической и исследовательской работы на кафедрах глазных болезней ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (г. Краснодар); ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (г. Ростов-на-Дону); ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (г. Ставрополь); ФГБОУ ВО «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского КФУ им. В.И. Вернадского» Минздрава РФ (г. Симферополь);

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

Личный вклад автора

Автор лично выполнил основной объем работы на всех этапах выполнения диссертации: определил тему научного исследования, провел анализ источников научной литературы, на их основе подготовил и написал обзор литературы, сформулировал цель и задачи исследования, разработал методологию конкретных исследований и определил современные адекватные методики, позволяющие решать поставленные задачи. Автором были самостоятельно выполнены клинические исследования, обобщение первичных данных по результатам исследования и после их статистической обработки, интерпретация результатов, формулирование выводов и разработка рекомендаций. В публикациях (в соавторстве) использованы результаты собственных исследований.

Публикации

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

Объем и структура диссертации

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

ГЛАВА 1. ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ РОГОВИЦЫ И СТРАТЕГИИ УЛУЧШЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ КЕРАТОПЛАСТИКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Современный взгляд на диагностику патологии роговицы

1.1.1. Патология роговицы, требующая хирургического лечения

Роговица представляет собой прозрачную структуру глаза, расположенную в передней части глазного яблока и состоящую из шести слоев: эпителия, толщиной 50 мкм, представленного несколькими рядами быстроделющихся клеток; боуменовой мембраны – бесклеточной пограничной структуры толщиной 8-14 мкм, неспособной к регенерации [65]; стромы, имеющей как клеточные элементы (кератоциты), так и внеклеточный матрикс с пластинами из коллагеновых волокон, от состояния которых зависят оптические свойства роговицы [30]; предесцеметового слоя (Дюа) [26, 128]; непрерывно секретируемой эндотелием десцеметовой мембраны, заканчивающейся линией Швальбе [65]; и, собственно, эндотелия, представленного монослоем гексагональных клеток плотностью 2200-3200 клеток/мм² в 40-60 лет, при уменьшении которой эндотелий неспособен выполнять барьерную функцию между стромой и водянистой влагой, что приводит к развитию отечной дистрофии роговицы [5, 30, 202].

Дистрофические и дегенеративные заболевания роговицы можно разделить по следующему принципу [56]: врожденные состояния, возрастные изменения, дегенерации, дистрофии, эктатические состояния. Из наиболее часто встречающихся, помимо кератоконуса, можно выделить следующие.

Дистрофия Фукса – генетически обусловленная эндотелиальная дистрофия, при которой в десцеметовой мембране и эндотелии роговицы происходят первичные патогенетические изменения. Клетки эндотелия

синтезируют аномальные внеклеточные матриксные белки. Поверхность роговицы при биомикроскопии похожа на «булыжную мостовую» или «запотевшее стекло» («cornea guttata»). В дальнейшем происходит апоптоз клеток эндотелия, приводящий в итоге к развитию отека роговицы [3, 95, 98].

Псевдофакичная буллезная кератопатия возникает в результате термической травматизации тканей при использовании факэмульсификационного зонда [133]. Происходит снижение числа кератоцитов и содержания гликозаминогликанов в строме; в боуеновой мембране и эпителиальном слое наблюдается истончение с участками разрывов. Чрезмерная гидратация эпителиальных клеток нарушает их адгезию, приводя к возникновению персистирующих эрозий, часто осложняющихся инфекционными кератитами и язвами [138]. Клинически, 3-4 стадии данного заболевания проявляются увеличением толщины, отеком роговицы, формированием внутриэпителиальных кист [57].

Посттравматические повреждения роговицы представлены бельмами и рубцами.

Язвы роговицы могут быть бактериальной, грибковой, вирусной или паразитарной этиологии. Гнойные язвы роговицы склонны к стремительному тотальному распространению в толще роговицы, вызывая быстрое развитие перфорации. Для сохранения функций и структуры глаза, предотвращения различных осложнений (гипопиона, абсцесса роговицы, эндофтальмита, глаукомы, увеита и т.д.) возможно проведение кератопластики, в особенности если отсутствует эффект от консервативного лечения. Абсолютное показание к хирургическому лечению: изъязвления роговицы с перфорацией или её угрозой [72].

1.1.2. Этиопатогенез кератоконуса

Лидирующей причиной слабости зрения и слепоты при болезнях роговицы являются кератэктазии, включая кератоконус. Опубликованные данные о распространенности и заболеваемости кератоконусом различаются

в зависимости от исследования и страны, где оно проводилось [261], что связано, в том числе, с отсутствием единой системы клинических и диагностических критериев для указанной патологии.

Кератоконус часто сопровождается значительной миопией, что не является обязательным критерием наличия данного заболевания. Двумя наиболее значимыми признаками кератоконуса являются нерегулярный астигматизм и центральное истончение роговицы. Большинство специалистов придерживаются гипотезы, что механизм деформации роговицы при кератоконусе генетически запрограммирован, и она обусловлена гибелью (апоптозом) кератоцитов. Хроническое повреждение эпителия провоцирует дисбаланс между пролиферацией и гибелью кератоцитов, что приводит к запуску апоптоза. Окислительный стресс увеличивает апоптоз и механическую нестабильность, что приводит к истончению роговицы. Рост ферментов деградации нарушает регуляцию восстановительного процесса, что ведет к повышению провоспалительных факторов и помутнению стромы [53].

В нарушении синтеза протеогликанов и местном повышении активности протеаз основную роль играет Fas/Fas-L и фактор некроза опухолей- α (ФНО- α), повышенное содержание которого в слезе диагностировано у пациентов с кератоконусом. Существует теория, предполагающая, что кератоконус является мезодермальной аномалией роговицы. Помимо роговицы, дистрофические изменения были выявлены и в склере, что подтверждает вовлечение в патологический процесс всей фиброзной оболочки глаза. Имеются данные о наличии у пациентов с кератэктазиями патологических изменений со стороны соединительной ткани [21, 94, 224, 240]. Еще одна теория патогенеза кератоконуса была выдвинута в ФГБУ «НИИ глазных болезней РАМН». В ходе микроанализа в тканях роговицы был обнаружен физико-химический барьер, препятствующий миграции ионов железа, меди и цинка в биодоступной форме, в результате чего элементы накапливались в верхних слоях роговицы и практически

отсутствовали в зоне эктазии [1, 53]. В исследованиях Севостьянова Е.Н. с соавт. (2005) было показано, что при формировании кератоконуса происходит уменьшение толщины эпителия с развитием вакуольной дистрофии и гибелью клеток. Апоптоз кератоцитов, в большинстве случаев, наблюдался именно в зоне разрывов. Строма также истончается, происходит изменение характерных признаков коллагеновых волокон и конфигурации расположения пластинок из-за ослабления связей между ними, снижение объемной доли коллагена [59].

1.1.3. Диагностика кератоконуса

Диагностика кератоконуса включает ряд мероприятий: сбор жалоб и анамнеза заболевания; определение некорригированной и корригированной остроты зрения (ряд наблюдений показывает, что острота зрения может быть до 0,5 и выше, другие демонстрируют снижения от 0,9 до сотых); проведение кератометрии. Если показатель кератометрии больше 47 дптр, то принято считать, что возможно, это кератоконус, и необходимо наблюдение в динамике в течение года. Диагностика начальных стадий вариабельна, чем и объясняется сложность выявления кератоконуса до развития явных клинических признаков [53, 73]. Основными аппаратными диагностическими методами для оценки наличия кератоконуса являются кератотопография, оптическая когерентная томография, пахиметрия и биомикроскопия [156, 170, 230, 236].

Большинство ранних методов выявления патологии и индексов тяжести кератоконуса было основано на исследовании топографии роговицы. Марк Амслер в 1938 году впервые описал, что кератоконус выражается в измененной топографии роговицы. Кератотопография позволяет оценить тонкую неровность поверхности роговицы, выявить «дисторсию» – излом и изменение формы меток прибора, изменение величины угла (в норме 90 градусов) между главными меридианами [170], а также самую тонкую точку роговицы, которая коррелирует с местом расположения конуса [193]. Карты

элевации в свою очередь описывают характерный индикатор заболевания – асимметрию элевации задней поверхности [103].

В последнее время в клинической диагностике кератоконуса все чаще применяется оптическая когерентная томография (ОКТ) переднего сегмента, которая дает объективные сведения о поверхности роговицы, позволяет получить изображения в меридиональном поперечном сечении (В-сканирование), а также выявить асимметричное истончение и асимметрию задней кривизны роговицы [232].

Биомикроскопические исследования роговицы проводятся с помощью щелевой лампы и позволяют визуализировать утолщение нервных волокон роговицы в проходящем свете; кольцо Кайзера-Флейшера – субэпителиальное кольцевидное отложение ферритина; стрии Voght (Фогта), являющиеся складками десцеметового слоя; не всегда встречающийся симптом Мунсона, конусовидное выпячивание века при взгляде вверх или вниз [266].

Метод конфокальной микроскопии используют для определения суббазальной плотности нервов [219], количества стромальных коллагеновых пластинок, ориентации коллагеновых фибрилл, плотности кератоцитов [197].

1.2. Цифровые алгоритмы диагностики кератоконуса

1.2.1. Классификации и индексы кератоконуса

Наиболее широко применяемой за рубежом и входящей в Европейские клинические рекомендации по ведению кератоконуса (2015) является классификация, предложенная М. Амслером в 1946 году. Она основана на кератометрических критериях и включает данные пахиметрии и рефракции. В настоящее время используются ее современные адаптированные варианты в вариации Крюмейха (1998), а также Ассимелиса Д. (2013). Naderan M. с соавт. (2015) в результате статистической оценки используемых параметров для различных классификаций кератоконуса было показано, что классификация Amysler-Krumeich имеет самую высокую корреляцию с

другими параметрами, используемыми для диагностики кератоконуса [206].

При I стадии наблюдается иррегулярный астигматизм, острота зрения в пределах 0,5-1,0, корригируется. Во II стадии происходит увеличение астигматизма, показатели визометрии снижаются до 0,1-0,4, поддается коррекции, появляется легкая эктазия и уменьшение толщины роговицы. При III стадии наблюдаются заметное выпячивание и истончение роговицы, зрение снижается до 0,02-0,12 и поддается коррекции только жесткими контактными линзами (ЖКЛ). В IV стадии истончение и выпячивание роговицы увеличиваются, выражены помутнения, острота зрения достигает 0,01-0,02 и не корригируется.

В 1994 г. Слонимский Ю.Б. выделяет три стадии заболевания: дохирургическая – кератопластика не показана, хирургическая – операция показана и терминальная – сроки операции упущены. Во внимание принимаются показатели визометрии, рефракции, толщины роговицы, наличие помутнений роговицы, патологии десцеметовой мембраны, эндотелия. В 2003 г. Каспаров А.А. и Каспарова Е.А. создали рабочую хирургическую классификацию, которая включает три клинические стадии заболевания. Sandali O. с соавт. (2013) предложили систему классификации кератоконуса, использующую пять различных стадий для характеристики прогрессии заболевания на основе данных ОКТ [236]. В системе МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова в 2014 г. Измайловой С.Б. разработан алгоритм определения стадии и тактики ведения кератоконуса [21]. Кроме таких параметров, как острота зрения с коррекцией, максимальная кератометрия и пахиметрия, он основывается на картах элевации Pentacam, показателях биомикроскопии и данных конфокальной микроскопии. В хирургической классификации других исследователей представлены четыре клинические стадии и одна субклиническая [53, 59].

Новейшей системой классификации является алгоритм ABCD, который был введен на Oculus Pentacam (Oculus GmbH, Wetzlar, Германия). Этот

алгоритм включает четыре параметра, среди которых передний и задний радиусы кривизны, минимальная пахиметрия и острота зрения с максимальной коррекцией.

Топометрические и топографические индексы, такие как inferior-superior (I-S), KISA%, центральная толщина роговицы, объективно анализируют и оценивают поверхность роговицы [86, 230].

Ambrosio Jr.R. с соавт. (2011) были разработаны новые индексы: Максимальная относительная толщина Амброзио (ARTmax) и Средняя относительная толщина Амброзио (ARTavg) на основе данных максимального пахиметрического индекса прогрессии (RPImax), среднего пахиметрического индекса прогрессии (RPIavg) и самой тонкой точки роговицы [87].

Помимо пахиметрических индексов, можно выделить индексы кривизны роговицы, такие как: индекс вертикальной асимметрии (IVA), индекс поверхностной дисперсии (ISV), индекс кератоконуса (KI), которые показывают диагностическую эффективность при определении нормальных глаз и глаз с кератоконусом [152, 193, 225].

1.2.2. Методы, алгоритмы, модели диагностики в офтальмологии

Ввиду развития технологий, а также накопления данных, полученных с диагностических приборов, появляется все больше исследований, показывающих возможность автоматизировать процесс диагностики кератоконуса. Для этого применяются различные методы машинного обучения, которые являются подмножеством методов искусственного интеллекта (ИИ). Термин «искусственный интеллект» (Artificial intelligence) был предложен в 1956 г. Маккартни Д., и он является общим термином, который «относится к аппаратному или программному обеспечению и демонстрирует интеллектуальное поведение» [90]. Эта область стремительно развивалась последние 60 лет, в течение которых появились новые алгоритмы, специализированные аппаратные средства, облачные сервисы и

большие данные.

В медицине ИИ получил широкое применение в таких областях, как разработка автоматизированных решений диагностики, создание алгоритмов виртуальных ассистентов для телемедицины, обработка и анализ данных изображений, прогнозирование риска заболеваний, а также разработка лекарственных препаратов. Платформы для исследований позволяют хранить большие объёмы данных, а также проводить различные манипуляции с ними. Наконец, ИИ автоматизирует управление медицинской организацией [258].

С помощью ранних методов ИИ было невозможно решить некоторые задачи, так как имелись только жестко закодированные алгоритмы или фиксированные системы, основанные на правилах. Решением стала идея наделить машину возможностью подражать обучению людей. Таким образом, появились алгоритмы, определяющей характеристикой которых являются способности к обучению на имеющихся данных и прогнозирование результата при анализе вновь полученных данных. Глубокое обучение (deep learning) появилось в 2000-х как часть машинного обучения. Оно применяется для обнаружения сложных структурных элементов в наборах данных, включая анализ изображений, аудио и текста [259].

Контролируемое и неконтролируемое обучение – это две формы машинного обучения. При контролируемом обучении используются размеченные данные, при неконтролируемом – неразмеченные [85].

Растущее число рефракционных операций, а также ятрогенных кератэктазий с недиагностируемыми изменениями передней поверхности увеличили интерес выявления предрасположенности к возникновению биомеханических нарушений роговицы. Для выполнения этой задачи был предложен ряд методов, включающих модели искусственного интеллекта. Так, при использовании метода случайного леса был разработан индекс определения субклинического кератоконуса на основе параметров Pentacam, показывающий точность 85%. Подобные модели были созданы также для топографов Galilei, Sirius и Orbscan [114]. Для определения ранней

прогрессии кератоконуса с использованием данных ОКТ и измерений Pentacam, исследователям удалось добиться 94,1% специфичности и 97,7% чувствительности [174].

Нейронная сеть, обученная на размеченных относительно наличия или отсутствия кератоконуса топографических картах, показала точность, достигающую 99,33% [182]. При классификации глаз с кератоконусом, from fruste кератоконусом, астигматизмом, после рефракционной хирургии и здоровых глаз с использованием параметров Pentacam, авторам удалось добиться общей точности определения 88,8% каждого из состояний глаза, 98,9% точности определения кератоконуса и 93% точности определения from fruste кератоконуса [156].

Применение сверточной нейронной сети U-Net в анализе биомикроскопических изображений показало высокую точность определения плотности клеток эндотелия, что говорит о возможности ее применения для оценки состояния роговицы [243]. Анализ ОКТ-изображений с использованием глубокого обучения позволил автоматизировать процесс определения отслойки трансплантата после эндотелиальной кератопластики десцеметовой мембраны с точностью результата 96% [259].

Задачи, включающие использование методов ИИ, в основном сосредоточены на прогнозировании характера течения заболевания и его исходов. Так, в работе Yousefi S. с соавт. (2020) была показана возможность определения вероятности проведения кератопластики. В результате полученные кластеры различались по значению таких параметров, как индекс эктазии ESI и эксцентриситет, а также количественной оценке риска проведения операции в будущем [274].

Точность методов машинного обучения в задачах диагностики и прогнозирования в основном превышает 80% и зависит от используемого метода, полноты данных (то есть охват факторов, влияющих на результат), а также качества и количества данных, что позволяет использовать их для разработки диагностических алгоритмов.

1.3. Трансплантация роговицы и проблемы послеоперационного периода

1.3.1. Современные технологии кератопластики

На сегодняшний день кератопластика является операцией выбора при кератоконусе III-IV стадии [34, 213, 231].

Сквозная кератопластика (СКП) – самый распространенный и доступный метод хирургического лечения тяжелой патологии роговицы. Развитие глазной хирургии на сегодняшний день дает возможность применять фемтолазерное сопровождение при сквозной кератопластике, как при выкраивании донорского трансплантата, так и при формировании ложа в глазу реципиента [112, 131]. Проведенный анализ морфологии роговичных дисков, после сквозной кератопластики с помощью фемтосекундного лазера, показал наличие гладкого, прямого реза с четкими краями без отека или видимого повреждения ядер кератоцитов [57, 211]. Довольно современной методикой профилактики послеоперационного астигматизма после СКП является одновременное проведение кератопластики с имплантацией интрастромального замкнутого кольца. Она дает возможность минимизировать посткератометрическую аметропию, а интрастромальное кольцо обладает индивидуальными характеристиками (диаметром и высотой) для учета анатомических особенностей роговичного ложа реципиента и трансплантата [22, 23].

Передняя глубокая послойная кератопластика (DALK). Archila E. – первый хирург, применивший данную технику в 1984 г. Он предложил отслаивать десцеметову мембрану от вышележащих слоев с помощью введения стерильного воздуха в роговицу пациента [цит. по 213, 220]. Позже вместо воздуха предлагалось введение в роговицу сбалансированного солевого раствора и вискоэластика. Singh N.P. с соавт. (2018) в своей работе утверждают, что риск отторжения минимален, а потеря эндотелиальных клеток имеет двухфазный характер, но сохранение плотности эндотелиальных клеток (ПЭК) однозначно лучше при DALK, по сравнению

со сквозной кератопластикой [247].

Задняя послойная или эндотелиальная кератопластика эффективна при патологии эндотелиального слоя. Данная методика предполагает замену эндотелия и задних слоев стромы. Формулировку «эндотелиальная послойная кератопластика» (ELK) впервые использовали D. Jones и W. Culberston (1998). В том же году Melles G. применил методику адаптации донорского трансплантата при помощи пузыря воздуха. Через 4 года он использовал методику бесшовной задней послойной кератопластики [201]. Позднее Melles G. с соавт. была предложена упрощенная методика эндотелиальной кератопластики с удалением десцеметовой мембраны – Descemet's stripping endothelial keratoplasty (DSEK) [200]. В данном случае производится изолированное удаление десцеметовой мембраны и эндотелия пациента, затем введение трансплантата к задним слоям стромы, который фиксируют воздухом или вископротектором. Для более чистого удаления фрагментов десцеметовой мембраны авторы предложили выполнять десцеметорексис с помощью фемтосекундного лазера. Хейз (помутнение) в задних слоях стромы, как следствие применения фемтосекундного лазера для десцеметорексиса, стал препятствием для получения высокой остроты зрения после операции.

Задняя автоматизированная послойная кератопластика (DSAEK) предложена в 2006 г. Gorovoy M [198, 228]. В основе лежит автоматизированная техника выкраивания донорского трансплантата с помощью микрокератома. Недостатком метода, в сравнении со сквозной кератопластикой, является относительно большая потеря ПЭК [101, 127]. W.B. Khor с коллегами спроектировали инжектор Endoglide. Весомое преимущество заключается в отсутствии необходимости большого разреза, так как трансплантат помещается в глайд в виде двойного рулона, имплантация выполняется через 3-мм разрез. При данной методике значительно уменьшилась потеря эндотелиальных клеток до 15,6% за год наблюдений [124].

Трансплантация изолированной десцеметовой мембраны с эндотелием (DMEK). В 2006 г. Melles G. внедрена методика изолированной трансплантации десцеметовой мембраны и эндотелия [228]. DMEK имеет высокую техническую сложность при подготовке ткани трансплантата и требует значительного времени на освоение. Процедура препаровки трансплантата для DMEK более трудоемка, чем при СКП и DSAEK, поскольку имеется высокая вероятность повреждения трансплантата при его подготовке. Melles G. с соавт. (2013) представил бесконтактную («no-touch») подготовку трансплантата роговицы [146]. Для облегчения техники и ее всеобщего признания были предложены гибридные техники пересадки десцеметовой мембраны с каймой стромы роговицы – DMEK-S и DMAEK (использование микрокератома до применения техники «большого пузыря») [198, 249]. При подобных методиках регистрировались дисфотопсии, из-за стромальной оправы трансплантата, в чем они проигрывают DMEK. Отслаивание десцеметовой мембраны от стромы трансплантата донора производят с помощью техники «большого пузыря», при этом размер пузыря должен составлять 6-7 мм. Трансплантат в таком случае состоит из десцеметовой мембраны, эндотелия и кольца стромы, что предотвращает закручивание. Немаловажным является факт, что донорский материал, применяемый для DMEK, можно использовать для пациента, который нуждается передней глубокой послойной кератопластике.

Предесцеметовая эндотелиальная кератопластика. Agarwal A. с соавт. (2014) разработали еще одну технику кератопластики с использованием «большого пузыря», где десцеметотрансплантат выкраивается со слоем Дюа. Методику назвали Pre-Descemet's Endothelial Keratoplasty (PDEK) [81, 128]. Благодаря слою Дюа десцеметова мембрана остается жестче и толще, а значит меньше сворачиваемости в рулон. Гиперметропический сдвиг меньше, чем у DSAEK [77].

1.3.2. Причины несостоятельности трансплантата роговицы

Известно, что исход кератопластики в большей степени зависит от этиологии заболевания роговицы. Имеются данные, что пациенты с кератоконусом, с первичной кератопластикой, без выраженной васкуляризации ложа имеют высокую вероятность положительного исхода приживления трансплантата: она составляет почти 90%. У пациентов с факторами высокого риска отторжения она снижается до 35-70% [93, 99, 195, 250]. Сложным случаем является «кератопластика высокого риска», при которой у реципиентов наблюдаются системные заболевания, вторичные иммунодефициты, гормонозависимые заболевания, васкуляризированные бельма и снижение скорости эпителизации [6, 27, 30]. У пациентов данной группы в 18-79% случаев кератопластика заканчивается помутнением или отторжением трансплантата. Этот феномен может объясняться как до- и послеоперационными осложнениями, так и сугубо клиническими факторами (качеством трансплантата, воспалением сосудистой оболочки глаза, врастанием сосудов в трансплантат), а также выраженным иммунным ответом, результатом которого является иммунный конфликт донора и реципиента [28, 29, 50].

Болезнь трансплантата или несостоятельность трансплантата роговицы – это необратимая потеря оптимальных рефракционных свойств трансплантата, которая может быть обусловлена иммунными или неиммунными механизмами [147]. Признаки деструктивной реакции иммунной системы наблюдаются в 30% случаев трансплантированных роговиц. При этом основной мишенью в аллогенном ответе является эндотелий роговицы, играющий важнейшую роль в поддержании прозрачности роговицы [141, 175, 195, 251, 252]. К другим причинам недостаточности трансплантата роговицы относят глаукому (10%), невирусные инфекции (10%), эндотелиальную клеточную недостаточность (8%) и вирусные герпетические инфекции (7%). Причины оставшихся случаев нередко остаются невыясненными [229, 269].

Болезнь трансплантата проявляется отеком, помутнением и клеточной инфильтрацией трансплантата роговицы. Пациентом обычно предъявляются жалобы на ярко выраженную боль и снижение зрения. Объективно – выраженная смешанная инъекция и отек всех слоев трансплантата, наблюдается утолщение пересаженной роговицы. Кроме того, возможны преципитаты на эндотелии и инфильтрация стромы трансплантата клеточными элементами. При биомикроскопии реакция зрачка на свет вялая или отсутствует. Выделяют две формы болезни трансплантата: раннюю (на 1-5-е сутки после оперативного вмешательства) и позднюю (до 1 года, чаще всего в первые два месяца после оперативного вмешательства). При поздней форме возможно консервативное лечение, в отличие от ранней, при которой в качестве лечения рекомендуется только кератопластика [20].

Нарушение эпителизации трансплантата. Эпителизация передней стенки роговичного трансплантата реализуется за счет замещения дефекта зрелыми клетками роговичного эпителия, мигрирующего с краёв эпителиального дефекта. При этом процесс эпителизации активно идет уже в первые сутки после пересадки роговицы. На начальных этапах закрытия эпителиального дефекта наблюдаются отростчатые клетки неправильной многоугольной формы. В процессе реэпитализации роговичного трансплантата возможно возникновение периодически рецидивирующих эрозий, либо замещение роговичного эпителия конъюнктивальным [40].

В некоторых случаях встречается бессимптомная, либо легкая воспалительная реакция отторжения со стороны эпителия роговицы на спокойном глазу, частота подобного состояния, при условии сохранения донорского эпителия составляет 10-14% [116, 239]. Эпителиальная реакция отторжения имеет картину водянистой линии приподнятого эпителия, которая начинается с периферии и продолжается к центру трансплантата. Эпителий реципиента замещает иррегулярный донорский эпителий, прозрачность которого снижена. У швов наблюдаются эпителиальные инфильтраты (точки Кауе), которые прогрессируют к центру [116]. Эти

явления стихают через 6-10 дней либо продолжаются еще несколько недель. Эпителиальная реакция обычно купируется самостоятельно. Иногда она сочетается с другими типами реакций отторжения трансплантата роговицы, а также с персистирующей эпителиальной эрозией [122].

Эндотелиальная недостаточность. Декомпенсация эндотелия из-за посткератопластической потери эндотелиальных клеток является ведущим фактором отторжения трансплантата (от 29 до 49%) [221]. Эндотелиальная и эпителиальная недостаточность связаны с тем, что, несмотря на иммунную привилегию роговицы, самой распространенной причиной несостоятельности ее трансплантата является аллогенное отторжение. Эндотелиальные клетки – это мишень для иммунного ответа, и если их плотность ниже порога, как следствие, возникает отек стромы и потеря прозрачности трансплантата. Эндотелиальная декомпенсация при потере донорских эндотелиальных клеток проявляется либо после необратимого эпизода острого отторжения трансплантата, либо через какое-то время в результате одного или нескольких эпизодов отторжения, которые были купированы терапией [195]. Эндотелиальная реакция при болезни трансплантата встречается в 44% случаев, в среднем в сроке 8 месяцев (от нескольких недель до 35 лет) после проникающей кератопластики.

Клинические проявления: конъюнктивальная гиперемия, отек и потеря прозрачности трансплантата, опалесценция влаги передней камеры, преципитаты на эндотелии. Преципитаты располагаются беспорядочно или формируют патогномоничную цепочку – линию Хоададоуста, состоящую из лейкоцитов. Линия начинается на васкуляризованном крае трансплантата и идет к центру. Отек стромы может быть диффузным или сегментарным, наблюдаются складки десцеметовой оболочки. Эндотелиальные клетки становятся крупнее, приобретают более округлую форму, происходит нарушение межклеточных связей между ними. Позже их замещают мононуклеарные лейкоциты и фибробласты [172]. Другой распространенной причиной несостоятельности трансплантата является поздняя

недостаточность эндотелия. Связанная с глаукомой эндотелиальная недостаточность – наиболее частая причина несостоятельности для непрозрачных трансплантатов [238].

Скорость снижения плотности эндотелиальных клеток (ПЭК) различается у разных реципиентов: например, выявляется быстрое снижение ПЭК после сквозной кератопластики, у реципиентов с тяжелой атрофией радужной оболочки после сквозной кератопластики, в сравнении с реципиентами со здоровой радужкой [166]. Из вышесказанного следует, что будущая ПЭК зависит, в том числе, и от предоперационного состояния радужной оболочки глаза реципиента. Необходимо проводить интенсивную терапию эндотелиальной реакции роговицы для предупреждения необратимого помутнения трансплантата [181].

Поздняя эндотелиальная недостаточность (снижение ПЭК), которая может возникнуть через несколько лет после трансплантации роговицы, также опосредована факторами иммунной системы. В многочисленных исследованиях было показано, что поверхность трансплантированного эндотелия роговицы содержит дендритные клетки, CD4⁺-Т-хелперные клетки, CD8⁺-цитотоксические Т-клетки, CD20⁺-В-лимфоциты, CD68⁺-макрофаги и нейтрофилы [180, 214]. В эксперименте на кроликах, с помощью сканирующей конфокальной контактной зеркальной микроскопии была выявлена главная причина поздней эндотелиальной недостаточности – иммунные клетки, продуцирующие провоспалительные цитокины, в частности ФНО- α и ИФН- γ . При этом некоторые эндотелиальные клетки роговицы, расположенные рядом с этими иммунными клетками, демонстрировали признаки апоптоза [180].

1.3.3. Факторы риска развития отторжения трансплантата роговицы

Патогенез развития болезни трансплантата сложен, ассоциирован со многими факторами риска, связанными с донором, реципиентом, техникой

хирургии.

Факторы донора роговицы, такие, как несовместимость по системе АВ0 и генотипу HLA, существенно влияют на постимплантационную функциональность трансплантата. У пациентов с высоким риском совместимость с АВ0 снижает риск отторжения. Имеются данные, что у пациентов с кератопластикой высокого риска выживаемость трансплантата была выше при соблюдении АВ0-совместимости [108, 277]. Соблюдение совместимости по системе HLA также может способствовать выживаемости трансплантата в некоторых случаях [147]. Считается, что такие факторы, как метод хранения донорской роговицы, несоответствие пола реципиента и донора, причина смерти донора не оказывают какого-либо значительного вклада в результат кератопластики. Однако в исследовании Simon M. (2004) при анализе 210 случаев аллотрансплантации роговиц было показано, что хранение ткани роговицы в среде при температуре 37°C (тепловая консервация) может снизить частоту отторжения трансплантата, особенно у пациентов с высоким риском [244, 251]. Другими исследованиями было установлено, что трансплантация роговицы от донора-мужчины реципиенту-женщине связана с более высоким риском отторжения трансплантата роговицы по сравнению с пересадкой роговицы от донора-мужчины к реципиенту-мужчине [160].

Факторы реципиента. Степень васкуляризации воспринимающего ложа реципиента является основным фактором риска отторжения роговичного аллотрансплантата. Показано, что у пациентов с кератопластикой низкого риска разрастание сосудов после трансплантации быстро ингибируется. Степень и глубина васкуляризации прямо пропорциональны увеличению риска отторжения аллотрансплантата [252].

Другим фактором риска является рекератопластика: если после первой пересадки вероятность отторжения 40%, после второй – до 68% и 80% – после третьей. К возможным причинам несостоятельности роговицы в этом случае относят пресенсибилизацию, формирование иммунологической

памяти, воспаление и васкуляризацию, вызванные предыдущими хирургическими вмешательствами [99, 270].

Наличие хронических заболеваний, таких как герпетический кератит, увеит, атопический дерматит и экзема, также увеличивает риск возникновения иммунных реакций. Кроме того, острое инфекционное воспаление во время операции (так называемая «горячая трансплантация») в значительной степени предрасполагает к недостаточности трансплантата по неиммунологическим причинам. Наличие ДНК вируса герпеса человека в роговице и уровень IgG к антигенам вируса герпеса человека ниже 0,3 мкг/л в сыворотке прогнозируют развитие несостоятельности трансплантата, что является следствием послеоперационной иммуносупрессивной терапии, приводящей к реактивации вирусных инфекций при кератопластике [106]. Синдром «сухого глаза», также как глаукома в анамнезе, операции по поводу глаукомы или на переднем отрезке глаза (кроме проникающей кератопластики), передние синехии радужки, стекловидные спайки, повышают риск отторжения кератотрансплантата [79, 93].

Присутствие антител после отторжения трансплантированных ранее органов и тканей, в том числе роговицы, а также переливание крови могут значительно увеличить риск отторжения [125]. Кроме того, важно учитывать низкое количество лимбальных стволовых клеток из-за дегенерации лимбальных палисадов Фогта у пациентов, которые являются кандидатами на трансплантацию роговицы, поскольку это может привести к плохой реэпителизации и развитию повреждения поверхности глаза в послеоперационном периоде: хроническое воспаление, нарушения эпителизации, рецидивирующая эрозия, персистирующие дефекты эпителия и конъюнктивизация [159]. Профилактикой рисков отторжения по данной причине является своевременное выявление бокаловидных клеток на роговице методом цитологического анализа отпечатков роговицы.

Хирургические факторы. Наблюдения показывают, что при сквозной кератопластике выживаемость трансплантата ниже, чем при послойных

кератопластиках, когда замещают лишь пораженные слои [35, 48, 137]. Эндотелиальная кератопластика, заключающаяся в трансплантации задних слоев роговицы, также показывает значительное преимущество, в том числе, в плане риска развития реакции иммунного отторжения (<1%), по сравнению со стандартной сквозной кератопластикой [36, 91, 269].

1.3.4. Другие осложнения кератопластики в послеоперационном периоде

Золоторевский А.В. с соавт. (2016) выделяют такие осложнения сквозной кератопластики: несостоятельность швов, рефракционные нарушения, болезнь трансплантата, эндотелиальная и эпителиальная недостаточность, кератопластическая глаукома, воспалительные и инфекционные осложнения [20]. Кански Д.Д. (2006) делит осложнения по времени развития на ранние (задержка эпителизации, раздражение выступающими швами, наружная фильтрация, измельчение передней камеры, увеит, выпадение радужки, интраокулярная гипертензия, инфекционные осложнения) и поздние (астигматизм, болезнь трансплантата, расхождение краев раны, глаукома, ретрокорнеальная мембрана, кистовидный отек макулы) [25].

Несостоятельность швов может встречаться как в раннем, так и позднем послеоперационном периоде. Тактика ведения пациентов при несостоятельности швов зависит от протяженности дефекта. В случае протяженности дефекта роговицы от 1 до 3 мм возможно консервативное лечение (постельный режим, использование мазей, ношение контактной линзы на оперированном глазу). Если величина протяженности дефекта превышает 3 мм, либо консервативное лечение демонстрирует низкую эффективность, требуется дополнительное наложение узловых швов. Также возможно наличие мелкой передней камеры, что связано не только с несостоятельностью швов, но и с нарушением функции цилиарного тела. Через несколько дней, обычно, камера углубляется.

Не так часто встречающийся, как вышеописанные состояния, *синдром Урретс-Завалия*, наблюдающийся у больных с кератоконусом на 2-3-й неделе после операции, клинически проявляется необратимым мидриазом, повышенным ВГД и атрофией радужки [55, 262]. Имеются данные, что у пациентов с кератопластикой, проведённой по поводу васкуляризированного бельма после перфорации роговицы, также наблюдался данный синдром [55]. Развитие мидриаза при синдроме Урретса-Завалия, предположительно, может быть связано с вовлечением в воспалительный процесс периферической части радужной оболочки. Повреждение радиальных нервных волокон также способно играть существенную роль в развитии данного синдрома. Возможно, к странгуляции приводит активированный механизм ишемической травмы сосудов радужной оболочки [55, 110, 136, 248, 262].

Кератопластическая глаукома – достаточно опасное осложнение, приводящее к существенному и необратимому снижению зрительных функций, может развиваться как в раннем, так и позднем послеоперационном периоде. Факторы риска для ее возникновения: ранее существовавшая глаукома, состояние хрусталика (например, афакия, артификация), характер течения заболевания, из-за которого была сделана кератопластика. По влиянию состояния хрусталика на развитие кератопластической глаукомы имеются следующие данные: афакичные глаза демонстрируют наибольший риск развития осложнения после факичных и артификачных, у которых примерно равные степени риска [155]. При афакии повышение ВГД связано с коллапсом трабекулярной сети. Частота глаукомы после кератопластики может составлять до 14%. Пациенты с дистрофией роговицы и кератоконусом демонстрируют существенно более низкий риск развития глаукомы. Высокие риски у пациентов с буллезной кератопатией, травмой переднего сегмента, иридокорнеальным эндотелиальным синдромом. Кроме того, существенно увеличивать риск развития глаукомы может перфорация роговицы, в частности – после бактериальных язв из-за образования

периферических передних синехий. Исследователями выявлена закономерность: чем дольше время между перфорацией и пересадкой роговицы, тем выше риск развития глаукомы в послеоперационном периоде [177, 178, 278].

Причиной *воспалительных и инфекционных осложнений* кератопластики нередко являются длительно протекающие или рецидивирующие дефекты эпителия роговицы. Данный тип осложнений не только доставляет значительный дискомфорт, но также может препятствовать приживлению трансплантата. У 25% пациентов с подобными осложнениями после кератопластики наблюдается помутнение роговичного трансплантата [40, 134]. Инфекционный кератит – наиболее часто встречающееся осложнение после СКП. Начало активного использования антибиотиков последнего поколения с целью профилактики послеоперационных кератитов, привело к значительному изменению микробиологического профиля данной группы заболеваний. Так, еще в 1989-1994 гг. грибковая инфекция была причиной кератита лишь в 9,8% случаев, однако уже к 2009-2014 гг. ее частота возросла до 66,7% от общего количества всех кератитов. При лечении грибковой инфекции поднимается вопрос об использовании стероидных гормонов, поскольку наблюдается следующее противоречие: их отмена приводит к рискам, связанным с иммунным отторжением трансплантата, в то время как их применение повышает риск рецидива грибковой инфекции [58, 189].

Рефракционные нарушения после кератопластики могут проявляться посткератопластическим астигматизмом и прогрессированием цилиндрического компонента рефракции. Несмотря на прозрачное приживление трансплантата (до 98% случаев) у реципиентов с кератоконусом, даже при безупречно выполненном оперативном вмешательстве возможно снижение остроты зрения вследствие посткератопластического астигматизма. Кроме того, к факторам, способствующим развитию нарушения рефракции вследствие

прогрессирования ее цилиндрического компонента, относятся явления, связанные с наличием эктазии в донорской роговице, ее рецидив на трансплантате и прогрессирование в остаточной роговице реципиента, характерные для пациентов с кератоконусом. Патогенез посткератопластических рефракционных нарушений может быть объяснен следующим образом: согласно современным данным, возможно образование эктазий не только в центральной части роговицы [37, 190, 205, 231].

Известна высокая активность катепсинов В и G в области эктатически измененной роговицы. Кератоциты, насыщенные данными протеазами, находятся в морфологически скомпрометированных частях боуеновой мембраны. Эффекты от воздействия протеолитических ферментов, выявляемые в ацеллюлярной боуеновой мембране, могут происходить и в слоях, залегающих на большей глубине при наличии скоплений клеток в строме. Снижение выраженности поперечных связей между коллагеновыми волокнами в центральной области, вероятно, обуславливает первостепенное поражение центральной части роговицы при кератоконусе. Сохранение, даже при радикальных операциях (СКП по поводу кератоконуса), ободка остаточной роговицы реципиента, в котором возможно прогрессирование связанных с эктазией патологических изменений, может являться вероятной причиной нестабильности кератометрических показателей у реципиентов данной группы, даже после успешно проведенной лазерной коррекции посткератопластических аметропий [37].

Существует достаточно большое количество факторов, влияющих на развитие астигматизма после СКП, связанных как со спецификой заживления операционной раны, так и с характеристиками донорского материала и его размещения в глазу реципиента, которые должны быть обязательно учтены при проведении операции. В обязательном порядке следует избегать таких явлений, как: эксцентричный характер расположения трансплантата роговицы относительно оптической оси глазного яблока, а также расположение трансплантируемой роговицы без учета соответствия ее

сторон (верх, низ, висок, нос) сторонам глаза реципиента; неудовлетворительно выкроенный донорский материал для трансплантата; низкое качество выкроенного в роговице реципиента ложа для трансплантата; неравномерное наложение и натяжение швов; несоответствие толщины роговиц донора и реципиента; астигматизм и эктазии донорской роговицы [43]. Для обеспечения успешного приживления трансплантата и предотвращения развития астигматизма важную роль играет наложение комбинированного (непрерывного и узлового) шва. В патогенезе астигматизма после кератопластики, существенную роль играет изменение геометрии трансплантата, связанное с деформирующим влиянием рубца и стягивание интерфейса шовным материалом. Время заживления места интерфейса обычно составляет около 1 года после трансплантации роговицы, стабилизация кератометрических показателей происходит уже к 3-4-му месяцу после полного снятия швов [273].

В связи с вышесказанным, для улучшения рефракции возможно проведение лечения посткератопластического астигматизма как до, так и после снятия швов путем выборочного снятия отдельных узловых швов под кератотопографическим контролем. Также, спустя год после СКП возможна имплантация стромальных колец и проведение операций по технологии LASIK [20, 24].

1.4. Прогнозирование и профилактика реакции отторжения трансплантата роговицы

Известно, что исход приживления кератотрансплантата в 70-80% случаев зависит от предоперационного состояния иммунитета и послеоперационной динамики его показателей: соотношения размеров популяций иммунокомпетентных клеток, количества циркулирующих иммунных комплексов, уровней антител и цитокинов, в первую очередь ИЛ-1 β и ФНО- α , в сыворотке крови и в слезной жидкости, а также от наличия сенсibilизации к антигенам роговицы [271]. Именно поэтому в последние

годы в зарубежной и отечественной литературе активно обсуждается прогностическая роль составляющих иммунной системы при реакциях отторжения кератотрансплантата [11, 89, 119, 161].

1.4.1. Иммунопатологические механизмы болезни трансплантата

Успех кератопластики относительно трансплантаций других органов и тканей связан с таким явлением, как иммунная привилегия глаза, в реализации которой ключевую роль играют локальная и системная иммунорегуляции: феномен иммунного отклонения, связанный с передней камерой глаза – функционально-структурным объединением роговицы и передней камеры (anterior chamber associated immune deviation – ACAID). ACAID поддерживается антигенпрезентирующими клетками, которые мигрируют из глаза в лимфатические узлы и индуцируют специфические регуляторные Т-лимфоциты, которые системно подавляют отторжение трансплантата. Кроме того, одной из теорий молекулярных механизмов иммунной привилегии глаза является механизм иммунного подавления, обеспечивающийся микроокружением в глазу (immune suppressive microenvironment in the eye) [161].

Основным механизмом иммунологического распознавания является система HLA, осуществляющая контроль трансплантационных антигенов, формирование иммунного ответа и синтез поверхностных клеточных молекул. Экспрессия HLA-G антигенов на поверхности клеток играет важнейшую роль в формировании иммунологической толерантности, снижая активность естественных киллеров и антиген-специфических цитотоксических эффекторных Т-клеток [64, 92, 157, 162, 184, 188]. Так, в ряде исследований показано, что антигены HLA-G способны регулировать баланс провоспалительных (ФНО- α) и противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов путем сдвига в сторону [234]. В работе McIntire R.H. с соавт. (2004) обнаружено, что присутствие неклассических антигенов HLA-G и HLA-E подавляло секрецию ФНО- α , ИЛ-10 и ИЛ-8 незрелыми дендритными

клетками, а большие дозы антигенов HLA-G снижали уровень ИЛ-10 и значительно увеличивали уровень TGF β -1, не влияя на продукцию ИЛ-4, ИЛ-1RA, ИЛ-15, ИЛ-1 β и ИЛ-6 [199].

В патогенезе отторжения трансплантата роговицы наряду с иммунным ответом ключевую роль играет инфекция. Патогены проникают в строму роговицы, преодолевая поверхностную защиту глаза. В числе наиболее распространенных возбудителей исследователи называют грибы, которые могут высвобождать валиномицин и протеолитические ферменты для повреждения роговицы. Впоследствии грибковая инвазия индуцирует иммунный ответ, который вызывает реакцию отторжения трансплантата [135, 167, 276]. Следующим провоспалительным звеном являются полиморфноядерные нейтрофилы, высвобождающие протеолитические ферменты, активные формы кислорода и матриксные металлопротеиназы, играющие важную роль в процессе расплавления трансплантата [185].

Отторжение трансплантата роговицы включает фазу индукции, которая начинается с сенсибилизации хозяина к донорским антигенам и активации дендритных клеток роговицы, которые, в свою очередь, сенсибилизируют и индуцируют пролиферацию Т-клеток в дренирующих лимфатических узлах. Эфферентная фаза включает доставку иммунных эффекторов кровеносными сосудами к участку трансплантата, результатом чего является атака трансплантата через Т-клеточный иммунный механизм. CD8⁺ и CD4⁺-лимфоциты выделяют воспалительные цитокины – ИЛ-2, интерферон- γ , ИЛ-4 и ИЛ-10, что вызывает фрагментарный некроз клеток трансплантата и развитие реакции гиперчувствительности замедленного типа, что впоследствии приводит к отторжению трансплантата [89].

По данным Hegde S. с соавт. (2005), эффекторные Т2-клетки ассоциированы с толерантностью, продуцируя ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-13. В то же время Th17-лимфоциты продуцируют ИЛ-17, ИЛ-17F и ИЛ-22, способствуя отторжению трансплантата роговицы [119, 153]. Еще одним фактором, снижающим иммунную привилегию роговицы, является

нарушение баланса между проангиогенными (MMPs, VEGF, bFGF) и антиангиогенными факторами с последующей индукцией лимфангиогенеза и ангиогенеза [82, 171]. Основные звенья патогенеза, ответственные за отторжение роговичного трансплантата, представлены на Рисунке 1.1.

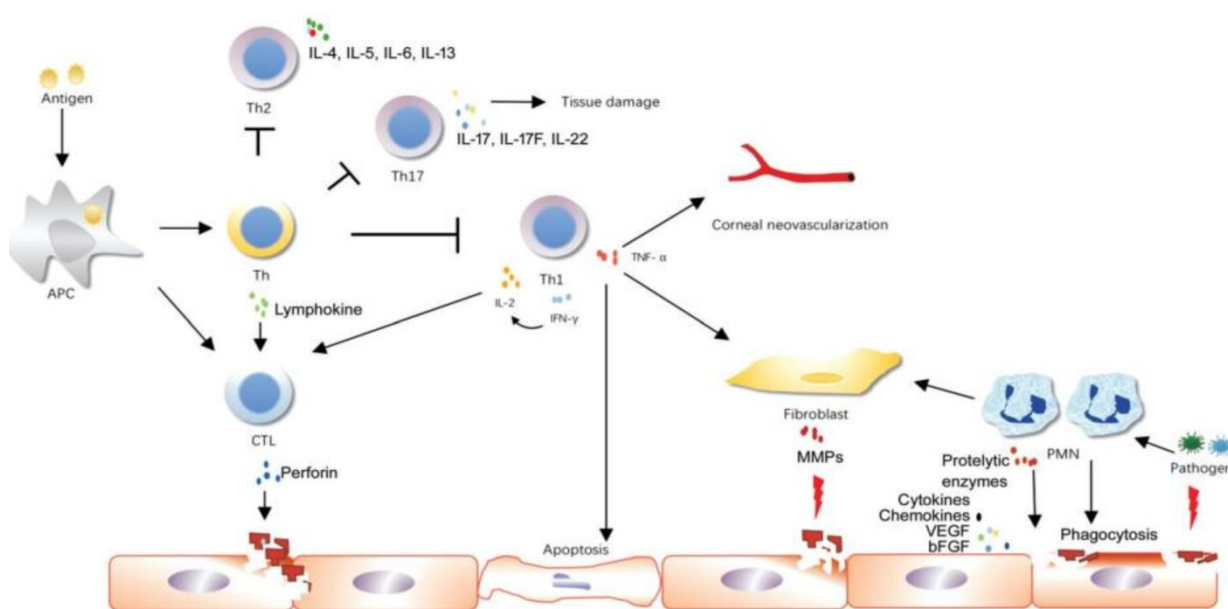


Рисунок 1.1 – Патогенез развития реакции отторжения роговичного трансплантата [279]

Ряд представленных далее цитокинов и иных иммунологических маркеров могут быть как средством прогнозирования вероятности отторжения трансплантата роговицы, так и потенциальной мишенью его профилактики.

Интерлейкин-1 (ИЛ-1) – провоспалительный цитокин, синтезируемый в ответ на внедрение микроорганизмов либо повреждение тканей, необходим для развития и осуществления острофазного воспалительного ответа [126, 207]. Повышение уровня ИЛ-1β в сыворотке (более 30 пкг/мл) и/или обнаружение его в слезной жидкости в пред- и особенно в послеоперационном периоде является высокоинформативным прогностическим признаком отторжения трансплантата роговицы [207].

Интерлейкин 6 (ИЛ-6) также является провоспалительным цитокином, обладающим широким спектром функций и участвующим в процессах рекрутирования нейтрофилов, созревания антигенпрезентирующих клеток и дифференцировки В-клеток [179, 191]. Повышенные уровни ИЛ-6 в водянистой влаге были зарегистрированы после трансплантации, что предположительно связано с активацией врожденного иммунного ответа на более ранних стадиях отторжения аллотрансплантата роговицы [209].

Биологические активности *интерлейкина-17А (ИЛ-17А)* включают индукцию ИЛ-6, ИЛ-8 и простагландина E2 (PGE2), а также усиление экспрессии молекулы межклеточной адгезии (ICAM)-1 в фибробластах и кератиноцитах [139, 210]. ИЛ-17А индуцирует секрецию макрофагами (ФНО- α), ИЛ-1 и стромелизина [256]. Обнаружена роль ИЛ-17А в ангиогенезе [192].

CD30. Перспективным инструментом для посттрансплантационного мониторинга является определение содержания в сыворотке маркера активации Т-лимфоцитов CD30 методом иммуноферментного анализа. Молекула CD30 представляет собой относительно большой гликопротеин весом 120 кДа, который первоначально был идентифицирован как антиген клеточной поверхности в клетках Ходжкина и Риды Штернберга. После активации CD30⁺ Т-клеток растворимая форма CD30 (sCD30) высвобождается в кровоток. На данный момент известна прогностическая роль данного вещества при оценке послеоперационных осложнений в результате пересадки почки. Уровень sCD30 в плазме оставался высоким в течение первых 3-5 дней после трансплантации у реципиентов, у которых впоследствии развивалось острое отторжение аллотрансплантата [253].

Уровень риска отторжения трансплантата имеет широкий диапазон (от 5 до 70% по данным литературы) и зависит от большого количества факторов [8], в связи с чем для его снижения в предоперационный, интраоперационный и послеоперационные периоды применяются различные терапевтические подходы, включающие применение фармакологических

препаратов, клеточные и тканевые технологии, обладающие иммуносупрессивным эффектом и различные способы десенсебилизации.

1.4.2. Фармакологические стратегии у пациентов с кератопластикой в периоперационном периоде

Для предупреждения отторжения кератотрансплантата у пациентов с кератопластикой в периоперационном периоде применяются следующие группы фармакологических препаратов: антибактериальные; иммуносупрессивные; препараты, снижающие внутриглазное давление; слезозаменители и кератопротекторы.

Антибактериальные препараты применяются местно в периоперационном периоде, для профилактики развития инфекционных осложнений. Инстилляцией раствора антибиотика назначают 4 раза в день, по убывающей схеме [2]. Возможна другая схема: антибиотик широкого спектра действия фторхинолонового ряда левофлоксацин (офтаквикс) применяли каждые 2 часа первые 24 часа после операции. Затем, 10-12 дней частота закапываний составляла 4 раза в день, после этого препарат отменяли [60].

С целью иммуносупрессии в периоперационном периоде применяют несколько групп препаратов. *Кортикостероиды*, применяемые в инстилляциях, хорошо проникают через роговицу, оказывая эффективную иммуносупрессию. Их фармакотерапевтический эффект заключается в блокаде синтеза простагландинов, при помощи ингибирования фосфолипазы-А2 и липооксигеназного пути, снижении клеточной и фибринозной экссудации, уменьшении хемотаксиса и фагоцитоза, восстановлении проницаемости капилляров, стабилизации мембран полиморфно-нуклеарных клеток, подавлении неоваскуляризации трансплантата [66]. Установлено, что глюкокортикоиды регулируют воспалительные и иммунные реакции при помощи прямого подавления иммунных клеток. Существуют данные, что стероиды опосредованно модулируют иммунные реакции, индуцируя иммунорегуляторные клетки, такие как регуляторные Т-клетки,

толерогенные дендритные клетки или клетки-супрессоры миелоидного происхождения [186]. Золоторевский А.В. с соавт. (2016) рекомендуют применять противовоспалительные препараты со 2-3-х суток послеоперационного периода, в связи с возможностью данных препаратов препятствовать эпителизации роговицы. Данная рекомендация не носит обязательный характер [20].

Кроме того, применяются и нестероидные противовоспалительные и иммуносупрессивные средства, например, ингибиторы кальциневрина. *Циклоспорин А* – препарат, оказывающий иммуносупрессивное действие на кальциневринзависимый процесс формирования и трансдукции активационного сигнала в Т-лимфоцитах. Рекомендуемая схема назначения циклоспорина А (рестазис): 2 раза в день 2-3 месяца в каплях. При применении ЦсА в инстиляциях в трансплантате роговицы обнаруживалась намного меньшая Т-лимфоцитарная инфильтрация при сравнении с контрольной группой, что демонстрирует подавление миграции Т-клеток в роговичный трансплантат [66]. Проведенные Chun Y.H. с соавт. (2018) исследования доказывают, что предоперационное применение ЦсА в инстиляциях может быть полезным на начальной стадии синдрома сухого глаза для предотвращения возможного дальнейшего воспаления и последующего необратимого фиброза, в особенности у пациентов с существующими компонентами названного синдрома. По данным авторов, эффекты циклоспорина включают ингибирование процесса продуцирования многих цитокинов, включая ИЛ-2, тем самым ограничивая активность лимфоцитов CD4⁺ и CD8⁺, ИЛ-3, ИЛ-4, гамма-интерферона, ГМ-КСФ, ФНО- α . Кроме того, блокируется активация ядерного фактора NF κ B [121]. Сходным по своим иммуносупрессивным эффектам с циклоспорином является относящийся к группе макролидов *такролимус* из семейства ингибиторов кальциневрина. Такролимус супрессирует фазу активации Т-лимфоцитов, что ведет к ингибированию транскрипции ИЛ-2, и влияет на высвобождение цитокинов (ФНО- α , ИФН- γ и др.) [255].

Микофенолата мофетил – мощный селективный неконкурентный, обратимый ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы, оказывая цитостатическое действие, блокирует синтез ДНК, необходимой для пролиферации Т- и В-лимфоцитов [66]. Еще одним иммунодепрессантом является *рапамицин (сиролимус)*, предотвращающий активацию Т- и В-клеток, без угнетения деятельности регуляторных Т-лимфоцитов, подавляющий их ответ на ИЛ-2. Рапамицин может быть использован как монотерапия для приема внутрь, так и в сочетании с микофенолата мофетилом. При этом имеются исследования, в которых было отмечено, что он имеет определенные преимущества в предотвращении отторжения трансплантата роговицы [67].

Значительную эффективность в улучшении результатов кератопластики демонстрируют некоторые *анти-VEGF-A-препараты*, применяемые для профилактики и лечения неоваскуляризации роговицы. В клинических исследованиях бевацизумаба в качестве глазных капель доказана безопасность препарата, и продемонстрированы многообещающие результаты у пациентов после сквозной кератопластики [80, 105].

Ингибиторы матриксных металлопротеиназ. Матриксные металлопротеиназы отвечают за плавление трансплантата роговицы, что позволяет предположить, что они могут быть терапевтической мишенью. Доказано, что они ингибируются низкими дозами доксициклина [240]. Однако эффективность доксициклина в терапии болезни трансплантата роговицы остается неизвестной.

Ингибиторы ФНО- α , играющего важную роль в развитии болезни трансплантата. Инфликсимаб в каплях, ингибитор ФНО- α , может защитить роговицу от развития отторжения [235].

Слезозаменители и кератопротекторы также находят широкое применение в профилактике отторжения роговицы после кератопластики. В послеоперационном периоде пациентам с кератопластикой рекомендовано применение инстилляций слезозаменителей по 3-4 раза в день

продолжительностью около года, с промежутками [2]. В работе Чекиной А.Ю. с соавт. (2013) терапия декспантенолом для профилактики отторжения трансплантата (корнерегель) проводилась практически сразу после операции, 4 раза в сутки в течение первого месяца, затем частоту инстилляций поэтапно уменьшают. При сосудистых бельмах применение декспантенола (корнерегеля) рекомендуют в комбинации с инстилляциями стероидов через 20-30 минут 1-2 раза в день [75].

Препараты, снижающие внутриглазное давление: гипотензивные препараты применяют по показаниям. В основном, с 3-4-го дня после операции профилактически назначали инстилляции тимолола 0,5% 1 раз в день. Длительность терапии тимололом определяли индивидуально, учитывая состояние послеоперационной раны и глубину передней камеры [60].

1.4.3. Применение клеточных и тканевых технологий у пациентов с кератопластикой

Стволовые клетки обладают хомингом (англ. homing – «возвращаться домой») – способностью находить свою нишу или ткань при введении в организм и фиксироваться в ней, что обуславливает их возможность восстанавливать поврежденные структуры. Мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки (ММСК), кроме того, обладают иммуносупрессивными и толерогенными свойствами. Известно, что клетки, находящиеся в полисаде Фогта лимбальной зоны, фенотипически сходны с ММСК костного мозга. С целью профилактики и терапии реакции отторжения трансплантата у пациентов с кератопластикой предлагаются различные варианты малой иммуносупрессивной терапии посредством сотрансплантации аллогенных фрагментов лимба [8, 104, 107]. По данным исследований Борзенка С.А. с соавт. (2014), одномоментная пересадка предварительно консервированных лимбальных трансплантатов при кератопластике высокого риска создает условия, благоприятствующие

прозрачному приживлению кератотрансплантата, по-видимому, за счет реализации иммунорегуляторной активности ММСК-подобных клеток лимба, способствующих местной иммунокоррекции [8]. Тонаевой Х.Д. (2011) выявлен оптимальный период первичной консервации аллогенных фрагментов лимба, равный 21-28 суткам, в процессе которого происходит экспрессия растворимой молекулы HLA-G5 (маркера иммунной толерантности клеток) на ММСК и максимальное накопление противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10, ИЛ-1RA, TGPP) в консервационной среде [64]. Культуральная среда, полученная при культивировании ММСК, содержит большое количество цитокинов, интерлейкинов и факторов роста, которые положительно влияют на восстановление роговицы [52].

У пациентов с трансплантацией лимбальных стволовых клеток конъюнктивального аутооттрансплантата было обнаружено, что уровень сохранения прозрачности роговичного трансплантата был выше у пациентов с интервалом не менее 12 месяцев между трансплантацией конъюнктивно-лимбального аутооттрансплантата и проникающей кератопластикой [212].

Одновременное проведение сквозной кератопластики и модифицированной лимбальной аутооттрансплантации может повышать риск неприживления эпителия и приводит к повторному помутнению роговицы. Basu S. с соавт. (2016) предлагают идентифицировать пациентов с тонкими роговицами и проводить им модифицированную аутолимбальную трансплантацию после передней послойной кератопластики. Однако вполне вероятно, что наилучшим вариантом будет поэтапная хирургическая реконструкция сначала эпителия роговицы, а затем – кератопластика с оптической целью [38, 102]. Эксперименты на модели дефекта стромы роговицы с введением суспензии человеческих ММСК показали, что мезенхимальные стволовые клетки существенно ослабляют воспаление, способствуют прогрессированию заживления ран роговицы и снижают ее

неоваскуляризацию [143, 168, 196, 233, 272]. Системное введение ММСК повышает выживаемость аллотрансплантата роговицы, местное их применение вызывает противовоспалительные и антиангиогенные реакции, предотвращает дефицит лимбальных стволовых клеток на моделях химического ожога [275].

1.5. Перспективы применения плазмафереза рдля профилактики отторжения трансплантата роговицы

1.5.1. Плазмаферез в трансплантологии

Плазмаферез – классический метод эфферентной терапии, используемый для экстракорпорального очищения крови, позволяет удалить из плазмы нежелательные и патологические элементы: аутоантитела, токсины, липиды, циркулирующие иммунные комплексы и провоспалительные цитокины [4, 18]. Согласно Руководству Американского общества афереза по использованию терапевтического афереза, заболевания, для которых рекомендовано применение данной процедуры, делятся на четыре категории: I – заболевания, для которых аферез является терапией первой линии (основная, либо в сочетании с другими методами); II – заболевания, при которых аферез считается терапией второй линии (отдельное лечение, либо в сочетании с другими методами); III – оптимальная роль терапии аферезом не установлена. Может быть, необходимо индивидуальное принятие решений в каждом случае; IV – заболевания, для которых, исходя из опубликованных данных, предполагается неэффективность и потенциальный вред процедуры плазмафереза [97, 260].

По результатам ретроспективного исследования, проведенного Schmidt J. с соавт. (2018), значительная часть всех сеансов плазмафереза приходится на случаи, связанные с трансплантацией [237]. Это связано с нередко возникающей необходимостью прибегать к использованию органов от

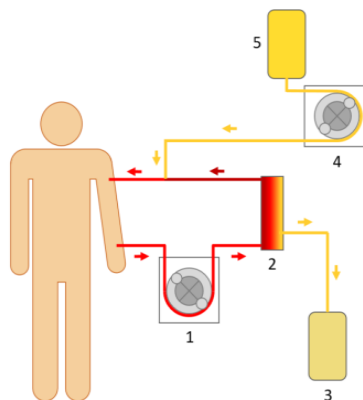
доноров, несовместимых по некоторым иммунологическим параметрам.

В связи с наличием у роговицы и передней камеры глаза механизмов иммунной привилегии, обеспечивающих высокую (до 90% случаев) частоту успешного приживления роговичных трансплантатов, при проведении кератопластики обычно не прибегают к процедурам тканевого типирования, а также, к системной иммуносупрессии. Однако в случае нарушения иммунной привилегии роговицы или иных патологий может развиваться реакция отторжения трансплантата, приводящая к его помутнению [45]. Это заставляет задуматься над перспективой применения плазмафереза в офтальмологии не только для лечения идиопатических аутоиммунных ретинопатий, возрастной макулярной дегенерации, факоанафилактического эндофтальмита после операций по удалению катаракты и оптиконевромиелита [226], но и в качестве возможного метода терапии и профилактики отторжения трансплантата роговицы. Плазмаферез может быть применен как для лечения самого отторжения аллотрансплантата, так и для профилактики отторжения при наличии высокого риска его развития, в т.ч. в сочетании с другими методами, направленными на подавление отторжения аллотрансплантата, в частности вместе с медикаментозной иммуносупрессивной терапией. В этих случаях могут использоваться различные варианты афереза, среди которых наиболее известны – иммуноадсорбция, терапевтический плазмообмен, плазмаферез с двойной фильтрацией и другие [18, 264].

1.5.2. Механизм действия и схемы проведения плазмафереза

Сущность терапевтического плазмафереза состоит в разделении плазмы и форменных элементов крови *ex vivo*, после чего плазма пациента удаляется, заменяясь плазмозамещающими растворами – 5% раствором человеческого сывороточного альбумина, либо свежзамороженной донорской плазмой [194, 223]. Разделение плазмы и форменных элементов бывает двух видов: фильтрационное и гравитационное. В первом случае

используются плазмофилтры, во втором эритроцитарную массу отделяют центрифугированием [18]. Упрощенная схема процедуры плазмафереза представлена на Рисунке 1.2.



1, 4 – роликовые насосы; 2 – плазмофильтр или центрифуга для отделения плазмы от форменных элементов; 3 – удаленная плазма пациента с антителами; 5 – плазмозамещающий раствор

Рисунок 1.2 – Упрощенная схема терапевтического плазмообмена

Данная процедура позволяет снизить уровень высокомолекулярных соединений в крови, воздействуя таким образом на гуморальное звено иммунитета при отторжении трансплантата [223]. Проблема эффективности терапевтического плазмообмена при трансплантации различных органов и тканей в настоящее время находится в процессе активной разработки. Наиболее полные и обширные данные об успешном применении терапевтического плазмообмена имеются для трансплантации почек, особенно АВ0-несовместимой [123, 151]. Тем не менее, данный метод не лишен недостатков, таких как необходимость применения донорских компонентов крови (плазма), возможность развития аллергических реакций, передозировка антикоагулянтами, цитратная интоксикация и др. [14, 31, 164]. Решением вышеуказанных проблем терапевтического плазмообмена может являться снижение либо полный отказ от донорских компонентов крови. Это осуществимо при каскадной плазмофильтрации, когда вместо донорских

компонентов используется очищенная от антител плазма пациента, что позволяет избежать развития осложнений, характерных для обычного плазмафереза [62, 264].

1.5.3. Возможности применения плазмафереза при кератопластике

Возможности применения плазмафереза при использовании материала от несовместимого по антигенным свойствам донора наглядно иллюстрирует накопленный медиками опыт по применению его при наличии антител против HLA и при АВ0-несовместимой трансплантации. Около 30% пациентов-реципиентов имеют антитела против HLA [9], наличие которых может говорить о предшествующих трансфузиях, беременности, ранее перенесенных трансплантациях. Данные антитела синтезируются зрелыми В-лимфоцитами и плазматическими клетками, представляя собой иммуноглобулины класса G, молекулярной массой около 160 кДа. Их высокий титр негативно влияет на результаты последующей трансплантации, приводя к ухудшению работы трансплантированного органа, задержке восстановления его функции, способствуя его отторжению [12, 49, 163]. Ряд протоколов, направленных на преодоление иммунизации, включает в том числе и процедуру плазмафереза [96, 217].

Плазмаферез позволяет не только преодолеть имеющийся при трансплантации донорских органов иммунологический барьер, но и решить проблему АВ0-несовместимой трансплантации [215], которая нередко является единственным вариантом, когда имеются показания к выполнению трансплантации, но при этом отсутствует подходящий АВ0-идентичный или АВ0-совместимый донор [42, 216]. Роль анти-А и анти-В антител при выполнении АВ0-несовместимой трансплантации заключается в их способности фиксировать белки системы комплемента на поверхности клетки, запуская таким образом каскад процессов, приводящий в итоге к лизису клетки. Впервые подавить отторжение АВ0-несовместимого трансплантата удалось в 1981 году при помощи плазмафереза [84]. Сейчас

используемые протоколы десенсибилизации при АВ0-несовместимой трансплантации подразумевают выполнение данного процесса одновременно с десенсибилизацией к HLA в одном протоколе [123].

Несмотря на малую изученность вопроса о применении плазмафереза при трансплантации роговицы, известны данные о его применении при пересадке других органов и тканей, а также в лечении различных офтальмологических заболеваний. Эти исследования позволяют выдвинуть предположения о наиболее вероятных патологических процессах, происходящих при отторжении трансплантированной роговицы, на которые можно воздействовать с помощью данного метода эфферентной терапии. Риск развития отторжения кератотрансплантата существенно возрастает при повторной пересадке роговицы, что связывают в том числе и с возможной пресенсибилизацией [41]. Поскольку плазмаферез позволяет добиться десенсибилизации, его использование при повторных трансплантациях роговицы может быть целесообразным. Также рядом исследователей были получены результаты, говорящие о важности АВ0-совместимости донора и реципиента при выполнении кератопластики «высокого риска» [164], хотя рядом авторов поддерживается и противоположная точка зрения, согласно которой АВ0-совместимость не считается фактором, оказывающим существенное влияние на успех операции и приживление трансплантата [66].

Очевидно, что данный вопрос еще требует дополнительного изучения, однако в случае подтверждения важной роли антигенов АВ0-системы в процессе отторжения донорской роговицы плазмаферез, позволяющий преодолеть АВ0-несовместимость при трансплантации других органов, может оказаться эффективным в данной ситуации. В отношении HLA-совместимости имеются данные, говорящие о целесообразности типирования на HLA типа I при пересадке роговицы [67], из чего следует потенциальная возможность улучшить приживляемость роговичного трансплантата при HLA-несовместимой трансплантации путем применения плазмафереза. Будучи востребованным методом терапии различных заболеваний глаз, в т.ч.

аутоиммунной и вирусной природы [74], плазмаферез потенциально может снизить влияние факторов риска на исход трансплантации роговицы.

В офтальмологии плазмаферез, наравне с другими методами эфферентной терапии, уже активно используется для лечения множества различных патологий [33, 44, 76]. Сочетание высокого интереса к методу плазмафереза, как в области трансплантологии, так и в офтальмологии, обеспечивает потенциально высокие перспективы в изучении эффективности плазмафереза при выполнении офтальмологических операций, связанных с трансплантацией роговицы.

1.6. Анестезиологическое сопровождение кератопластики

Сквозная кератопластика – одна из наиболее частых офтальмохирургических операций, требующих проведения общей анестезии. Длительность ее выполнения может составлять 1-2 часа. При некоторых видах кератопластических операций (десцеметовая автоматизированная эндотелиальная кератопластика, мембранная эндотелиальная кератопластика, глубокая ламеллярная эндотелиальная кератопластика) офтальмохирурги предпочитают анальгоседацию с сохраненным сознанием в сочетании с ретробульбарным блоком. Однако на определенном этапе кератопластики, когда удаляется патологически измененная роговица и закрепляется роговица донора, глазное яблоко пациента остается полностью открытым. В этот момент любое движение пациента может вызвать потерю внутриглазного содержимого, приводящее к слепоте [115, 130, 265].

Сквозная кератопластика часто выполняется у лиц пожилого и старческого возраста. Пожилой возраст значительно увеличивает риск периоперационной смерти, и осложнений в связи с наличием сопутствующих заболеваний: артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сахарного диабета. Если пациенты в молодом возрасте с исходной умеренной артериальной гипотонией сравнительно благополучно переносят снижение

среднего АД до 60-65 мм рт. ст., то для пациентов в пожилом возрасте даже короткие эпизоды артериальной гипотонии, как и их коррекция вазопрессорами или волемиической нагрузкой, далеко не безопасны [204]. Движения таких пациентов также трудно контролировать из-за неадекватной реакции. Поэтому общая анестезия по-прежнему необходима для некоторых контингентов пациентов (детского возраста или с глухотой, энцефалопатией, аллергией на местные анестетики), а также при сквозной кератопластике, комбинации кератопластики с витрэктомией, антиглаукомными и антикатарактальными операциями; и у пациентов, которым противопоказано выполнение ретробульбарной блокады из-за очень длинной оси глаза (либо небольшой величины орбиты) или после травмы глаза [204].

В настоящее время наиболее часто для проведения общей анестезии используются ингаляционные анестетики 3-го поколения – севоран, десфлуран, изофлуран. В то же время галогенизированные летучие анестетики обладают выраженным вазоплегическим действием [149]. В отличие от них, ксенон гемодинамически стабилен и оказывает выраженное кардиопротективное действие [268].

Таким образом, лидирующими причинами слабосидения и слепоты, связанными с патологией роговицы, являются дистрофии, дегенерации, исходы воспалительных или травматических поражений роговицы и кератэктазии, включая кератоконус. На сегодняшний день кератопластика является операцией выбора при кератоконусе III-IV стадии. Существуют различные варианты классификации и индексы кератоконуса, но общепринятой единой классификации кератоконуса до настоящего времени еще не было предложено. Алгоритмы диагностики и лечения, разработанные на основе искусственного интеллекта, могут служить основой системы поддержки решения врача при определении диагноза или выборе тактики лечения.

Несмотря на то, что методы трансплантации роговицы становятся все более совершенными и технологичными, даже хирургически безупречное выполнение таких вмешательств не гарантирует 100% результат. Анализ результатов кератопластики и факторов риска болезни трансплантата, несомненно, актуален, так как будет способствовать более тщательному отбору пациентов, их адекватному динамическому наблюдению и, соответственно, улучшению результатов кератопластики. Одним из способов снижения риска реакции отторжения может быть терапевтический плазмаферез, имеющий достаточно широкий спектр показаний для лечения офтальмопатологии, и в то же время успешно применяющийся в трансплантологии для борьбы с отторжением аллотрансплантатов, что делает перспективным исследование его эффективности в профилактике реакции иммунного отторжения трансплантата роговицы.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика протокола исследования

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

Первым этапом исследования было проведение ретроспективного когортного исследования результатов кератопластик, выполненных в 2011-2019 гг.

На втором этапе был разработан цифровой алгоритм диагностики и лечения кератоконуса, протестированный на проспективной группе пациентов.

Третьим этапом стало сравнительное проспективное исследование результатов кератопластик низкого и высокого риска на основе разработанной комплексной системы периоперационного ведения пациентов.

Общая схема дизайна исследования представлена на Рисунке 2.1.

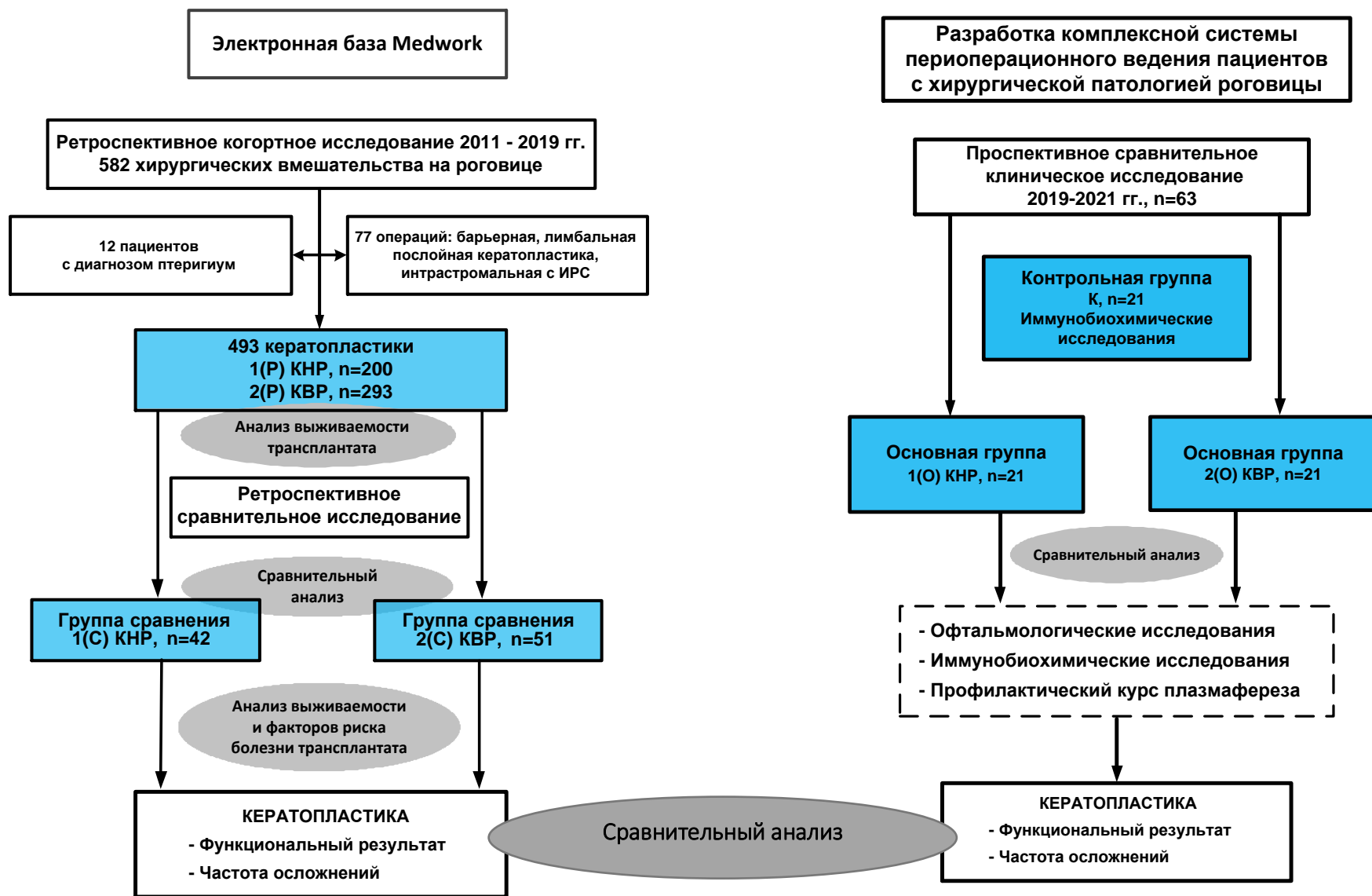


Рисунок 2.1А – Дизайн ретроспективной и проспективной частей исследования

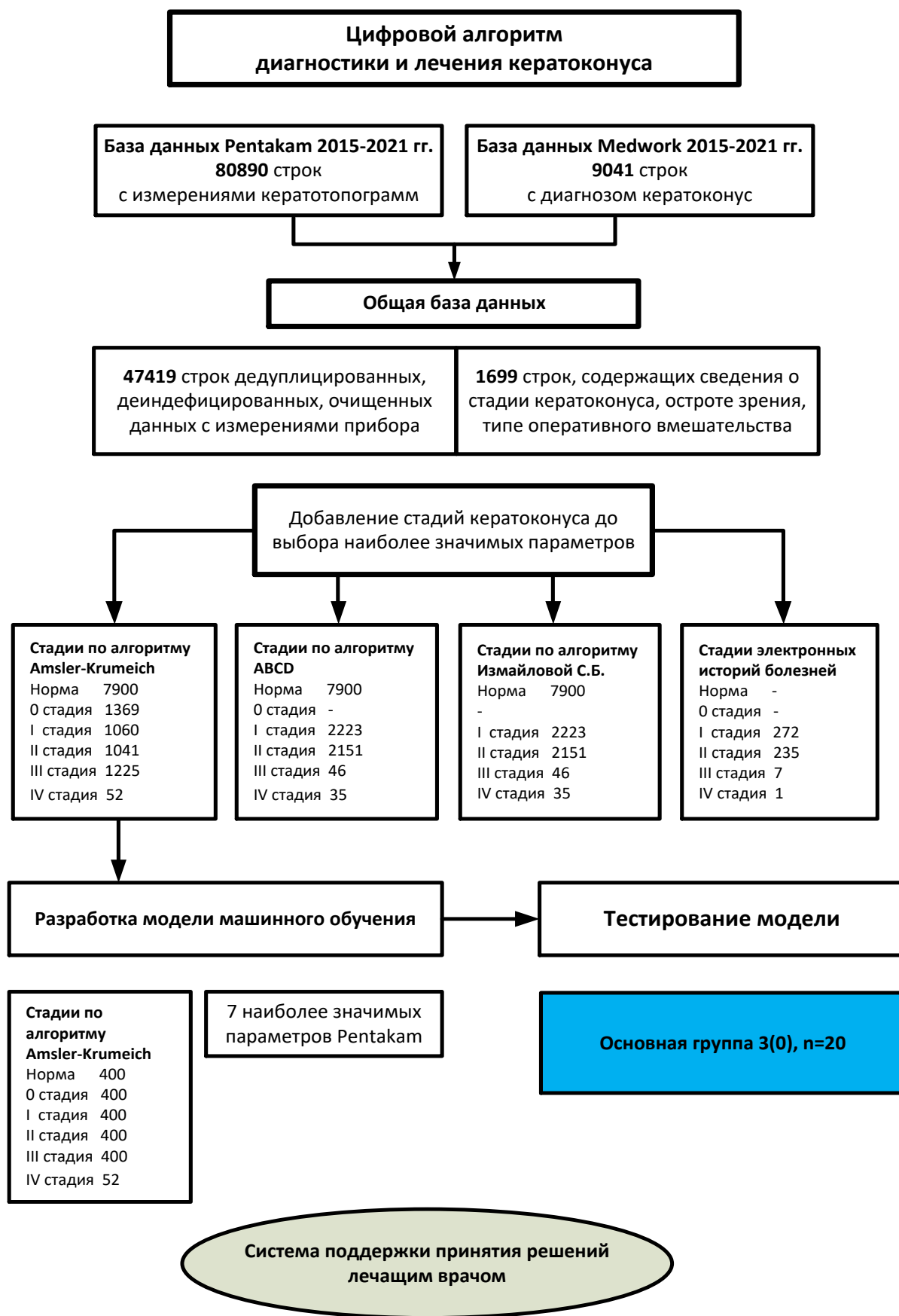


Рисунок 2.1Б – Дизайн цифрового алгоритма диагностики и лечения кератоконуса

2.1.1. Ретроспективное исследование результатов кератопластики

Материал исследования. В ретроспективном когортном клиническом исследовании были проанализированы данные 582 пациентов с хирургическими вмешательствами на роговице, выполненными в Краснодарском филиале ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова за период с 2011 по 2019 год. Результаты кератопластик прослеживались при последующих визитах пациентов в клинику вплоть до декабря 2021 г. Таким образом, в исследование вошли данные 8 лет послеоперационного наблюдения пациентов.

Из исследования были исключены 12 пациентов с диагнозом птеригиум и 77 пациентов, которым были выполнены лимбальная, барьерная послойная кератопластика и имплантация интрастромальных сегментов.

Ретроспективные группы когортного исследования составили 493 пациента, разделенные по риску выполнения кератопластики:

- *группа 1(P)* – 200 пациентов с диагнозом кератоконус, которым была выполнена сквозная кератопластика – кератопластика низкого риска (КНР);

- *группа 2(P)* – 293 пациента, которым также была выполнена сквозная кератопластика по поводу дистрофии роговицы (буллезная кератопатия, эндотелиальная дистрофия), исходов воспалительной патологии (эрозия, язва, фистула, помутнение роговицы), а также при необходимости рекератопластики – кератопластика высокого риска (КВР).

Из электронной базы медицинских карт пациентов (Medwork) были получены следующие данные: возраст, пол пациентов; первичный и сопутствующие диагнозы; дата выполнения и метод кератопластики; визометрия – некорригированная острота зрения (НКОЗ) и корригированная острота зрения (КОЗ); тонометрия. Учитывались характер и время развития послеоперационных осложнений. Анатомический результат трансплантации роговицы оценивался как прозрачное приживление или как болезнь трансплантата.

Этапы анализа данных: перед операцией, при выписке, через 1 год после операции и при последнем визите пациента.

Для оценки эффективности комплексной системы периоперационного ведения пациентов при хирургическом лечении патологии роговицы дизайн нашего исследования предполагал сравнение данных и результатов лечения пациентов основных (проспективных) групп с данными пациентов группы сравнения (ретроспективными), которым была выполнена кератопластика в период с 2011 по 2019 гг. со стандартным ведением периоперационного периода.

Для этого из общего количества пациентов ретроспективных групп (n = 493), было выбрано 93 медицинских карты с учетом полноты данных и записей.

Ретроспективные группы сравнительного исследования (n=93) также были разделены по риску выполнения кератопластики:

- *группа 1С (сравнения)*, n = 42 – кератопластика низкого риска (КНР) – если пациенту был выставлен диагноз кератоконус, и при этом не было сопутствующих осложняющих (неоваскуляризация, дистрофия роговицы) диагнозов;

- *группа 2С (сравнения)*, n = 51 – кератопластика высокого риска (КВР) – при наличии эрозии, язвы, фистулы роговицы, псевдофакичной буллезной кератопатии или эндотелиальной дистрофии роговицы, неоваскуляризации, помутнения роговицы или болезни трансплантата.

Ведение пациентов в периоперационном периоде, выбор хирургической и анестезиологической техник выполнялись в соответствии со стандартами, принятыми в клинике, и согласно назначениям лечащего врача.

Стандартное обследование на предоперационном этапе включало в себя осмотр офтальмологом и инструментальное офтальмологическое обследование (биомикроскопия, тонометрия, визо- и периметрия), дополнительные методы обследования (электрофизиологические,

ультразвуковые, биофизические методы); в осложненных случаях назначалась кератометрия.

Выполнялись следующие хирургические методики: сквозная кератопластика (СКП), СКП с фемтосопровождением; комбинированные СКП с имплантацией ИОЛ или антиглаукомными вмешательствами.

После проведения кератопластики все пациенты получали местно антибиотики, противовоспалительные и кератотрофические препараты, а также кортикостероиды в виде капель для предотвращения раннего отторжения трансплантата.

Оценивались факторы, связанные с реципиентом (офтальмологический и соматический статус), характеристики трансплантата, вид кератопластики, проводили анализ послеоперационных осложнений, сравнение их частоты в группах 1(С) КНР и 2(С) КВР.

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

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

2.1.2. Разработка цифрового алгоритма диагностики и лечения кератоконуса

Следующим этапом исследования стала разработка алгоритма диагностики и лечения кератоконуса на основе технологий машинного обучения. Данная часть работы проводилась совместно с Санкт-Петербургским государственным университетом телекоммуникаций им. проф. М.А. Бонч-Бруевича под руководством заведующего кафедрой защищенных систем связи к.м.н. Красова Андрея Владимировича.

Выгрузка, обработка и анализ данных

Ретроспективные данные были получены с компьютерных топографов Pentacam (вращающаяся Шеймпфлюг-камера) в Головной организации (Москва) и филиалах (Краснодар, Чебоксары и Санкт-Петербург) ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России путем копирования CSV-файлов и включали измерения прибора за период 2015-2021 гг. При измерениях на приборе использовались базовые установки.

Копировались файлы из следующих таблиц: CHAMBER.CSV, CHAMBER-LOAD.CSV; CorneoScleral.CSV, CorneoScleral-LOAD.CSV; EccSag-LOAD.CSV; Fourier.CSV, Fourier-LOAD.CSV; INDEX.CSV, INDEX-LOAD.CSV; KEIO.CSV, KEIO-LOAD.CSV; KEIO.CSV, KEIO-LOAD.CSV; SUMMARY.CSV, SUMMARY-LOAD.CSV. После объединения данных, содержащихся в перечисленных таблицах, а также на разных приборах, повторяющиеся строки были удалены.

К полученной базе была применена фильтрация для того, чтобы оставить только строки с оптимальным качеством данных, имеющие статус съемки “ОК”. Данные о пациентах с кератоконусом из электронных историй болезни, содержащие информацию о стадии кератоконуса и остроте зрения, были собраны вручную или автоматизировано с помощью программного кода из электронных историй болезни, содержащихся в Medwork. Эти данные были добавлены и объединены с базой данных Pentacam по ID пациента или, при отсутствии ID, – по имени и фамилии.

Разделение данных на группы по полу и возрасту пациентов в работе не осуществлялось, поскольку данные параметры не оказывают влияния на конечную цель и задачи исследования. Кроме того, используемые для разработки данные изначально не включали указанные характеристики пациентов. Анонимизация данных была обязательным условием их использования. Она выполнялась вручную, после объединения данных кератотопографа и базы Medwork посредством удаления столбиков,

содержащих ID пациента или его имя и фамилию. В итоговой базе информация об измерениях Pentacam, а также стадии кератоконуса и остроте зрения содержалась в 734 строках. Меры по защите информации включали: деидентификацию данных, использование локальных вычислительных мощностей для хранения и обработки данных в пределах сети организации. При описании данной работы также учитывались рекомендации TRIPOD [202].

Маркировка данных

После получения общей базы данных, содержащей измерения прибора Pentacam из четырех филиалов МНТК «Микрохирургия глаза», к ней были добавлены стадии кератоконуса согласно трем различным классификациям: ABCD [103], Amsler-Krumeich [170] и Измайловой С.Б. [167]. Параметры и референсные значения для данных классификаций приведены в Таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Классификации кератоконуса

Адаптированный алгоритм Amsler-Krumeich				
Стадия	ISV	KI	R min	CDVA*
Прекератоконус	< 30	1,04-1,07	7,8-6,7	20/20-20/15
I стадия	30-55	1,07-1,15	7,5-6,5	20/25-20/15
II стадия	55-90	1,10-1,25	6,9-5,3	20/60-20/20
III стадия	90-150	1,15-1,45	6,6-4,8	20/125-20/30
IV стадия	> 150	> 1,50	< 5,00	20/400-20/100
Классификация ABCD Belin-Ambrosio				
Стадия	A (ARC), мм	B (PRC), мм	C (Pachy min), мкм	D* (BDVA)
0 стадия (норма)	> 7,25	> 5,9	> 490	≥ 20/20
I стадия	> 7,05	> 5,7	> 450	< 20/20
II стадия	> 6,35	> 5,15	> 400	< 20/40
III стадия	> 6,25	> 4,95	> 300	< 20/100
IV стадия	< 6,15	< 4,95	≤ 300	< 20/400
Алгоритм Измайловой С.Б.				
Стадия	K Max(Front)	Pachy Min, мкм	KOЗ*	
FF+normal	≤ 45,0	≥ 500	≥ 1,0	

I стадия	45,0-48,0	475-500	0,8-1,0
II стадия	48,0–65,0	390-475	0,1-0,7
III стадия	65,0–75,0	≤ 390	0,01-0,2
IV стадия	≥ 75,0	200-800	≤ 0,01

Примечание: *параметр не использовался, так как было недостаточно данных.

Параметр остроты зрения после объединения баз данных содержался лишь в небольшом количестве строк. В связи с этим, он не учитывался при маркировке данных с помощью приведенных выше классификаций.

Выбор наиболее значимых параметров

На этапе выбора параметров прибора, которые использовались для разработки модели машинного обучения, было использовано 4 набора данных, соответственно 4 способам выставления стадий кератоконуса. Входящие в состав наборов стадии и их количественная характеристика представлены в Таблице 2.2. Наборы формировались рандомным выбором необходимого количества строк с определенной стадией, либо выбором всех строк с определенной стадией.

Таблица 2.2 – Количественная и качественная характеристика наборов данных для этапа выбора наиболее значимых параметров

Набор	№ 1(АК)	№ 2 (ABCD)	№ 3 (Измайлова)	№ (Medwork)
Норма	400	70	400	-
0 стадия	400	-	-	-
I стадия	400	41	400	272
II стадия	400	71	400	235
III стадия	400	-	46	-
IV стадия	52	-	35	-

Выбор параметров производился относительно адаптированного алгоритма Amsler-Krumeich (АК) [170], классификации ABCD [103], алгоритма Измайловой [167], а также относительно стадий кератоконуса,

определенных врачами (Medwork). При этом стадии кератоконуса являлись зависимой переменной, а 490 параметров кератотопографов – независимыми параметрами, которые выбирались по степени значимости относительно зависимой переменной. В настоящей работе был использован алгоритм Standart Scaler для нормализации независимых переменных к диапазону 0–1 и алгоритм RFE с логистической регрессией в качестве оценщика (estimator), которая обеспечивала выбор наиболее значимых параметров. Логистическая регрессия обновляла коэффициенты, принадлежащие к каждому такому параметру. Значимые параметры соответствовали наиболее высоким абсолютным значениям коэффициентов. Поскольку задача являлась мультиклассовой, в качестве гиперпараметра метода RFE была использована функция «newton-cg» с параметром «multi-nomial». В результате из 490 параметров Pentacam 10 наиболее значимых были отобраны с помощью метода RFE для каждого из 4 наборов данных.

Алгоритмы машинного обучения и оценка полученных результатов

На следующем этапе разработки модели машинного обучения использовался набор данных № 1, включающий выделенные на предыдущем этапе параметры, а также стадии, которые были определены по адаптированному алгоритму АК. К такому набору был применен метод Principal component analysis (PCA) с целью уменьшения размерности данных. Данный метод позволяет уменьшить количество переменных набора данных, сохраняя при этом как можно больше информации. После применения PCA из 7 параметров прибора было выделено 2 нелинейных параметра – главные компоненты.

Двумерные данные, полученные в результате применения PCA, использовались в качестве входного компонента для метода классификации QDA – квадратичного дискриминантного анализа, который является контролируемым методом машинного обучения и относится к категории моделей, называемых моделями гауссовского дискриминантного анализа

(GDA). Метод QDA позволяет получить модель классификации, предполагая, что наблюдения Y имеют гауссово распределение. Математически данное утверждение предполагает, что наблюдение из k -го класса имеет вид $Ч \sim З$ (MK_k, Y_k) , где Y_k является ковариационной матрицей для k -го класса. Такая ковариационная матрица оценивается отдельно для каждого класса k , $k = 0, 1, 2, 3, 4, 5$. В свою очередь, классификатор определяет класс, исходя из того, что квадратная дискриминантная функция равна:

$$\delta_k(x) = -\frac{1}{2} \log |\Sigma_k| - \frac{1}{2} (x - \mu_k)^T \Sigma_k^{-1} (x - \mu_k) + \log \pi_k$$

а правило классификации представляет собой следующий вид:

$$\hat{G}(x) = \arg \max_k \delta_k(x)$$

Таким образом, находился класс k , который максимизирует квадратичную дискриминантную функцию.

Качественную оценку полученной модели проводили с помощью визуального анализа, а для количественной оценки проводили непараметрический анализ относительно адаптированного алгоритма АК для тестового набора данных.

Используемые технологические решения

Для хранения и работы с данными использовался локальный сервер. Обработка, трансформация и анализ данных, а также разработка модели машинного обучения проводились с использованием языка программирования Python 3 и открытых библиотек: numpy, pandas, seaborn, matplotlib, plotly, scikit-learn. Для написания графического интерфейса использовались:

- Python (с библиотекой flask) – язык программирования;
- HTML – стандартизированный язык разметки документов для просмотра веб-страниц в браузере;
- CSS – формальный язык описания внешнего вида документа.

Рисунок 2.2 представляет собой полный дизайн исследования по разработке алгоритма диагностики и лечения кератоконуса.

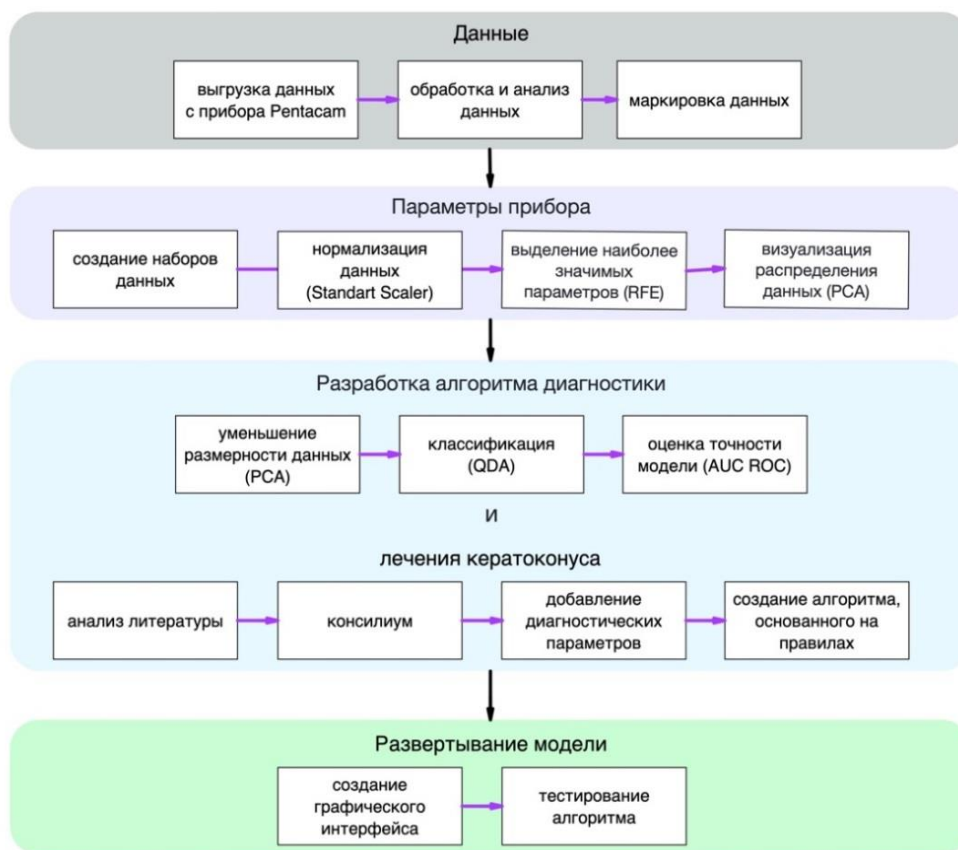


Рисунок 2.2 – Дизайн исследования по разработке цифрового алгоритма диагностики и лечения кератоконуса

Тестирование алгоритма

Тестирование модели алгоритма было проведено на проспективной группе: основная группа 3 (O), $n = 20$, в которую вошли пациенты с кератоконусом и здоровые лица с подозрением на кератоконус. Диагноз кератоконус, стадии кератоконуса и тактику ведения определял врач-офтальмолог и, параллельно, автоматизированная программа диагностики и лечения кератоконуса. Далее проводилось сравнение результатов и определение точности работы алгоритма диагностики и лечения кератоконуса.

2.1.3. Проспективное сравнительное исследование результатов кератопластика в группах низкого и высокого риска

Пациенты ($n = 63$), вошедшие в проспективное (2019-2021 гг.) сравнительное клиническое исследование, были разделены на три группы:

- *группа 1О (основная)*, $n = 21$ – кератопластика низкого риска (КНР), пациенты с диагнозом неосложненный кератоконус, которым был проведен профилактический курс процедур плазмафереза и выполнена сквозная кератопластика;

- *группа 2О (основная)*, $n = 21$ – кератопластика высокого риска (КВР), – пациенты с дистрофией роговицы (первичной эндотелиальной дистрофией или псевдофакичной буллезной кератопатией); с исходами воспалительной патологии (эрозия, язва, фистула, бельмо роговицы); с помутнением трансплантированной роговицы, которым был проведен профилактический курс процедур терапевтического плазмафереза и выполнена сквозная кератопластика.

Комплексное обследование пациентов в основных группах, помимо стандартных методов, включало проведение ОКТ, ультразвуковой биомикроскопии, исследования зрительных вызванных потенциалов, фоторегистрации переднего отрезка глаза. По данным анамнеза оценивался иммунный статус пациента; проводилось определение группы и Rh-фактора крови пациента и донора, выполнялись общий и биохимический анализы крови, иммуноферментный анализ (ИФА), исследование крови на вирус простого герпеса (ВПГ), цитомегаловирусы (ЦМВ), гепатит В, кандидоз, COVID-19 (в 2021 г.). В случае обнаружения острой фазы заболевания пациент направлялся на консультацию к врачу-инфекционисту, проводилось этиотропное лечение.

В случае наличия сопутствующих неинфекционных заболеваний назначалась консультация эндокринолога, иммунолога, ревматолога, аллерголога и, при необходимости, дополнительная коррекция (лечение). Более подробно мероприятия в рамках комплексной системы диагностики и

лечения пациентов с хирургической патологией роговицы представлены в Главе 4.

Этапы анализа данных пациентов основных групп в периоперационном периоде: 0 – при госпитализации перед кератопластикой, 1-й, 3-й, 5-й, 7-й, 9-й, 12-й месяцы после операции.

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

Контрольная группа – К (n = 21) условно-здоровые лица обоего пола. Им были проведены иммунологические исследования, аналогично пациентам основных проспективных групп.

Критерии включения:

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

Диагнозы:

- 1) КНР: эктазии – кератоконус;
- 2) КВР: дистрофия роговицы – первичная эндотелиальная дистрофия и псевдофакичная буллезная кератопатия; исходы воспалительной патологии – эрозия, язва, фистула, бельмо роговицы; помутнение трансплантированной роговицы (рекератопластика).

- контрольная группа – условно-здоровые лица обоего пола в возрасте 18-60 лет без иммунной и офтальмопатологии.

Критерии исключения:

- пациенты с декомпенсированной сопутствующей патологией;
- пациенты с травматическим повреждением роговицы.

Общее количество пациентов в исследовании

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

2.1.4. Оцениваемые исходы, критерии развития послеоперационного помутнения трансплантата роговицы

В ретроспективных группах 1С и 2С: в медицинской документации отслеживалась оценка прозрачности трансплантата при каждом визите и признаки болезни трансплантата (БТ), при их наличии. Несостоятельность трансплантата (его болезнь или послеоперационное помутнение) определялась в случае проведения рекератопластики, а также при потере центральной прозрачности трансплантата, вызвавшей ухудшение зрения в течение, как минимум, трех месяцев подряд. Фиксировались упоминания в базе данных или медицинской карте пациента о развитии болезни трансплантата, в качестве основного, сопутствующего диагноза или послеоперационного осложнения. Кроме того, если пациент получал курс консервативной терапии болезни трансплантата, то это тоже расценивалось как случай начавшейся или законченной реакции отторжения трансплантата. Помутнения роговицы, если они регистрировались менее двух месяцев и регрессировали в результате терапии, не расценивались в нашем исследовании как болезнь трансплантата. Случаи снижения остроты зрения по другой причине при наличии прозрачного трансплантата не расценивались как неудачный исход.

В проспективных группах 1О и 2О: трансплантат признавали несостоятельным в случае потери прозрачности, дефектов эпителия, сохраняющихся в течение трех месяцев, несмотря на иммуносупрессивное и противовоспалительное лечение. На каждой консультации хирургом проводилась оценка состояния трансплантата, все признаки указывались в карте, и при фоторегистрации. Учитывалась локализация патологического очага: эпителиальная, хроническая стромальная, острая стромальная,

хроническая локальная или эндотелиальная, комбинированная (стромально-эндотелиальная).

В зависимости от тяжести регистрировали последовательные изменения:

1. проявление на эпителии волнистой линии от периферии к центру, точки Кауе (обратимые при обычном лечении);

2. субэпителиальные инфильтраты (обратимые при обычном лечении);

3. перикорнеальная инъекция, периферические помутнения на всю толщину трансплантата (обратимые процессы при лечении);

4. распространение помутнений от периферии к центру;

5. абсцесс без гипопиона (приводящий к стойким стромальным дефектам);

6. прогрессирование процесса, проявлявшееся стойкими эпителиальными дефектами, вращением сосудов в строму, затем – тотальным помутнением, стромальным некрозом, десцеметоцеле, перфорацией (дополнительное лечение длительное, но не всегда эффективное);

7. присоединение боли, гиперемии конъюнктивы, отека трансплантата, опалесценции влаги передней камеры, роговичных преципитатов, новообразованных сосудов, складок десцеметовой оболочки.

Если после двух месяцев лечения тканевой несовместимости не происходило просветления трансплантата, то это расценивалось как необратимые повреждения.

2.2. Методы обследования пациентов и донорского материала, используемое оборудование

2.2.1. Офтальмологические методы обследования пациентов

Для проведения рефрактометрии (объективного определения преломляющей силы оптической системы глаза) использовался

авторефкератометр «HRK-7000» («HUVITZ», Корея) или «RKT-7700 Tonoref II» («NIDEK Co., Ltd», Япония).

Наряду с объективным определением радиуса кривизны роговицы, проводилась кератометрия на авторефкератотонометре «RKT-7700 Tonoref II» («NIDEK Co., Ltd», Япония).

Для определения остроты зрения, без и с коррекцией использовались фороптор «HRK-7000» («HUVITZ», Корея) или «RKT-7700 Tonoref II» («NIDEK Co., Ltd», Япония); Для определения внутриглазного давления проводилась тонометрия с помощью авторефкератотонометра «RKT-7700 Tonoref II» («NIDEK Co., Ltd», Япония) или по методу Маклакова, по стандартной методике с помощью Тонометра внутриглазного давления ТГД-01 (ПАО «Красногвардеец», Россия).

Ультразвуковая биометрия, эхография в режиме А-сканирования – объективный метод, с помощью которого можно получить данные о размерах глаза и их характеристиках. Для этого использовался аппарат ультразвуковой диагностики для аксиального сканирования модель «AL-100» («TOMEY», Япония);

Ультразвуковой В-скан позволяет получить достоверное трехмерное акустическое изображение внутриглазных структур. Применялся ультразвуковой диагностический прибор модели «Eye Cubed» («Ellex Inc», Австралия).

Для определения плотности эндотелиальных клеток использовался эндотелиальный сканирующий микроскоп «СЕМ-530» («NIDEK Co., Ltd», Япония).

Тест Ширмера проводился по обычной методике для определения уровня слезопродукции, выявления синдрома «сухого глаза».

Окулайзер – система офтальмологическая «WaweLight Oculaizer II» («ALCON», США) – применялся для определения толщины, дефектов роговицы (истончений, искривлений и др.), путем оценки кривизны передней и задней поверхностей роговицы.

Кератотопография выполнялась при помощи компьютерного топографа «Pentacam HR» («OCULUS Optikgerate GmbH», Германия).

Оптическая когерентная томография переднего отрезка применяется для достоверного определения пахиметрии, измерения утолщений и диастазов, глубины передней камеры глаза, профиля угла передней камеры и измерение его ширины. Исследование проводилось с помощью топографа «TMS-4» («TOMEY», Япония).

Фоторегистрация переднего отрезка для визуального контроля морфологических изменений осуществлялась при помощи фотоцелевой лампы «Topcon DC-1» (Япония).

Электрофизиологические исследования (ЭФИ) для определения функций сетчатки, зрительного нерва и зрительных областей коры головного мозга проводились с помощью диагностического прибора «EP-1000 PRO» («TOMEY», Япония).

Для изучения состояние зрительного анализатора в целом, включая зрительные нервы, кору головного мозга, оценивались показатели критической частоты слияния мельканий (КЧСМ), используя устройство микропроцессорное для определения порога чувствительности ЭСОМ-«Комет» (МНПП «Нейрон», Россия).

Ретинальная острота зрения (РОЗ) определялась с помощью ретинометра модели «LAMBDA 100» («HEINE», Германия).

2.2.2. Лабораторные методы исследования

Общеклинические лабораторные методики и диагностика инфекции с помощью ИФА выполнялись в лаборатории Краснодарского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» и включали: общий анализ крови; биохимический анализ крови (общий белок крови); определение группы крови и Rh-фактора; определение С-реактивного белка (количественное); IgG ВПГ 1, 2 типа, IgM ВПГ 1, 2 типа, авидность ВПГ 1, 2 типа; IgG ЦМВ, IgM ЦМВ, авидность ЦМВ; IgG

Candida, IgM Candida.

Иммунологические исследования проводились в центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России (Краснодар).

Забор крови и слезной жидкости выполняли до и после операции.

У всех пациентов из локтевой вены забор крови в количестве 3 мл проводился в сухую центрифужную пробирку, которую центрифугировали при 1500 об/мин 7-10 мин на центрифуге ОПН-3 («Дастан», Россия), слой образовавшейся плазмы использовался для постановки реакций.

Слеза забиралась в количестве 200-300 мкл шприцом с тупоконечной канюлей из нижнего конъюнктивального свода в сухую герметичную пробирку типа эппендорф, с использованием альбуцида (порошок) в качестве стимулятора слезоотделения.

Плазму крови и слезную жидкость замораживали при -70°C и хранили в морозильной камере до момента постановки реакций.

В соответствии с этапами исследования у пациентов проспективных групп выполнялись: исследование содержания цитокинов (интерлейкинов – ИЛ) в слезной жидкости: ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-17А, фактора роста тромбоцитов (TGF)- β 2, молекул sCD30 и секреторного IgA; исследование содержания в плазме крови: ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-17А, общего IgM и общего IgG.

Данные параметры оценивались методом ИФА с использованием тест-систем «Cloud-Clone Corp.» (Китай), в соответствии с протоколом фирмы-производителя на микропланшетном ридере «FilterMax F5» (США).

До и после проведения плазмафереза изучались следующие параметры:

1. уровень С-реактивного белка, как высокочувствительного биомаркера воспаления;

2. для оценки оксидазных микробицидных систем нейтрофильных гранулоцитов (НГ) проводился NBT-тест (Нестерова И.В., 2017), включающий:

- стимулированный цитохимический индекс (СЦИ):

$$\text{СЦИ} = \frac{0a + 1b + 2c + 3d + 4e}{100}$$

где a, b, c, d, e – количество НГ 0, 1, 2, 3, 4 степени (по количеству окрашенного вещества в цитоплазме);

- коэффициент мобилизации (КМ) для определения резервных возможностей НГ к мобилизации оксидазных систем:

$$\text{КМ} = \frac{\% \text{ формазан} - \text{позитивных НГ в стимулированном NBT}}{\% \text{ формазан} - \text{позитивных НГ в спонтанном NBT}}$$

NBT-тест является интегральным показателем биоцидной способности нейтрофильных гранулоцитов, который позволяет оценить активность всех составляющих кислородзависимой NADPH-оксидазной системы клеток. Проведение NBT-теста в двух вариантах, спонтанном и индуцированном, дает возможность судить, с одной стороны, о реактивности нестимулированных НГ, а с другой — оценивать их функциональный резерв, или готовность к осуществлению завершеного фагоцитоза. Кроме того, являясь своеобразным «зеркалом гомеостаза», NBT-тест чувствительно реагирует на малейшие сдвиги гомеостаза, отражая, в широком смысле, состояние реактивности макроорганизма.

Контролем служили данные, полученные при обследовании практически здоровых добровольцев (21 человек).

2.2.3. Получение и исследование донорского материала

Время от момента смерти до энуклеации с целью получения донорского материала составляло до 12 часов. Одновременно производили забор венозной крови для проведения экспресс-анализов на ВИЧ, гепатиты В и С. Инфицированные ткани утилизировались [6]. Поставщиком были предоставлены данные о доноре, такие как: пол, возраст, дата и время смерти, дата и времени аутопсии, причины смерти, время с момента смерти до начала обработки ткани, анализы на инфекции, группе крови, резус-

факторе, наличие хрусталика, ИОЛ, афакия, общий диаметр роговично-склерального лоскута, исходная плотность эндотелиальных клеток, толщина в центре.

Для определения соответствия роговичного трансплантата необходимым для успешного выполнения кератопластики критериям, проводилось предварительное исследование донорского материала в лаборатории глазного банка Краснодарского филиала ФГАУ «НМЦК «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова», оснащенной следующим оборудованием:

- ламинарный шкаф БМБ-II («Ламинар-С», Россия);
- стерилизатор STATIM 5000S («SciCan» Канада);
- микроскоп операционный «OPMI Pico» («Carl Zeiss», Германия);
- устройство для встряхивания и инкубации микропланшет «Immunochem-220» («High Technology, Inc», США);
- эндотелиальный микроскоп «ЕКА-10» («Konan Medical, Inc», Япония);
- штатное оборудование глазного банка.

Степень трансплантабельности донорской роговицы определялась по морфологическому и функциональному критериям, а также путем подсчёта эндотелиальных клеток.

Морфологический критерий устанавливался путем осмотра донорских глаз под микроскопом и оценки прозрачности роговицы, наличия/отсутствия складок десцеметовой мембраны и их выраженности, состоянием эпителия, прозрачностью содержимого передней камеры и т.д. Представлен шкалой биомикроскопических признаков трупных донорских роговиц (1, 2, 3 балла).

Функциональный критерий жизнеспособности определялся с помощью адреналиновой пробы. Для этого поверхность роговицы глазного яблока донора орошалась раствором адреналина и определялось время появления реакции зрачка, в зависимости от которого по этой пробе глазу присваивался показатель «А», «В», «С», или «0». Донорский материал, имеющий

показатели «2-А», «2-В», «3-А» и «3-В», считался жизнеспособным и применялся для пересадки роговиц.

Подсчет эндотелиальных клеток выполнялся с помощью кератоанализатора «Eye Bank KeratoAnalyzer» («Conan», Япония). Для кератопластики использовали донорский материал с ПЭК не менее 2200 кл/мм².

2.2.4 Оборудование, инструменты и материалы, использованные при хирургических вмешательствах и терапии

Для проведения хирургических вмешательств использовалось следующее оборудование и инструментарий:

- система офтальмологическая лазерная VisuMax («Carl Zeiss», Германия);
- комплект процедурный для VisuMax КР;
- лазер фемтосекундный хирургический Femto LDV Z8 («Ziemer ophthalmology», Швейцария);
- комплект операционный для хирургии роговицы Femto LDV Z8 («Ziemer ophthalmology», Швейцария);
- вакуумный трепан Barron («Katena Products, Inc», США).

Для проведения анестезии и эфферентной терапии использовались:

- мониторы пациента (гемодинамические, газовые, BIS-монитор), наркозно-дыхательные аппараты;
- аппараты для проведения процедур мембранного лечебного плазмафереза (аппарат АМПлд-«ТТ», ЗАО «Холдинговая компания «ТРЕКПОР ТЕХНОЛОДЖИ», Россия; аппарат «ГЕМОС–ПФ», Россия; магистраль кровопроводящая «ГЕМОС-МН.ПФ», ООО «НПП Биотех-М», Россия) и ВЛОК (аппарат лазерный терапевтический «МАТРИКС-ВЛОК», НИЦ «МАТРИКС», Россия);
- общие и местные анестетики, анальгетики, седативные препараты, растворы для инфузионной терапии, вазопрессорные препараты.

2.3. Характеристика анестезиологического пособия

Операция СКП у пациентов ретроспективных групп проводилась в условиях общей внутривенной или комбинированной ларингомасочной анестезии с применением внутривенной или ингаляционной индукции и поддержанием основной анестезии внутривенными (кетамин, пропофол, бензодиазепины) или газообразными (фторотан, изофлуран, десфлуран, севофлуран, ксенон) анестетиками.

У пациентов проспективных групп, ведение которых осуществлялось согласно разработанной комплексной системе периоперационного ведения пациентов с кератопластикой, для проведения общей анестезии использовалась стандартная методика с общими анестетиками – ксеноном или десфлураном. Анальгезия поддерживалась введением наркотических анальгетиков (морфин, фентанил), а также НПВС (парацетамол, кеторолак). Пройодимость верхних дыхательных путей обеспечивалась установкой ларингеальной маски.

Мониторинг включал ЭКГ, среднее артериальное давление (САД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), сатурацию (SatO₂), капнографию, мониторинг газового состава смеси. Неинвазивный мониторинг проводился кардиомонитором «PVM-2703» («Nihon Kohden», Япония).

Экстубация после кератопластики, если не было противопоказаний, обычно проводилась при восстановленном спонтанном дыхании на глубоком уровне седации.

2.4. Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных проводилась на компьютере MacBookPro с помощью программы STATISTICA, версия 13.3 (StatSoft Inc., США), а также программного обеспечения StatPlus 2009.

В сравнительных исследованиях был произведен расчет необходимого

количества пациентов в группе с учетом мощности исследования 80%, уровня значимости 0,05 и полученной в ретроспективной оценке частоты осложнений в группе высокого и низкого риска. Проверка гипотезы о правильном распределении данных для всех переменных осуществлялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Данные с нормальным распределением представлены в виде среднего значения \pm стандартное отклонение, данные оценки иммунологических показателей (с ненормальным распределением) представлены в виде медианы, нижнего (25%) и верхнего (75%) квартилей (Me(Q1-Q3)).

Для оценки изменений результатов тестирования по бинарной категориальной шкале на момент окончания курса эфферентной терапии относительно исходного уровня использовался тест Мак-Немара (χ^2 Мак-Немара).

Для оценки статистически значимых различий при парных сравнениях зависимых групп был использован непараметрический критерий Вилкоксона (W-test). Для сравнения зависимых групп использовали непараметрический критерий Манна-Уитни (U-критерий). Отличия между группами считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Исходные характеристики пациентов в разных группах и результаты лечения сравнивались с помощью критерия Хи-квадрат для дихотомических (категориальных) переменных и парного Т-теста для продолжающихся (количественных) переменных. Для сравнения одной переменной на разных этапах исследования применялся Т-тест для зависимых переменных.

С помощью метода Каплан-Майера (времен жизни) вычислялась выживаемость трансплантата – вероятность сохранения прозрачного приживления трансплантата роговицы в тот или иной момент наблюдения. Применяв метод множественной регрессии и регрессионные модели, мы показали зависимость длительности выживания трансплантата от независимых переменных.

ГЛАВА 3. РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ КЕРАТОПЛАСТИК

Целью данного ретроспективного исследования была оценка эффективности стандартной схемы ведения пациентов при хирургическом лечении патологии роговицы: анализ исходных данных – характера офтальмопатологии, возраста, техники оперативного вмешательства; результатов трансплантации роговицы (развитие осложнений, сроки выживаемости трансплантата), а также выявление факторов риска развития периоперационных осложнений у пациентов с кератопластикой.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

- 1) провести ретроспективное когортное исследование результатов кератопластик;
- 2) провести сравнительное исследование данных пациентов ретроспективных групп с кератопластикой низкого и высокого риска.

3.1. Ретроспективное когортное исследование результатов кератопластик

Исследование велось по следующим направлениям:

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

3.1.1. Формирование клинических групп пациентов, протокол исследования

Всего в электронной базе Medwork находились данные о 582 хирургических вмешательствах на роговице. Были исключены случаи проведения операций у пациентов с диагнозом птеригиум ($n = 12$), а также следующие типы кератопластики: барьерная, интрастромальная с имплантацией роговичных сегментов (ИРС), лимбальная послойная ($n = 77$). Данные пациенты были исключены из исследования, т.к. в ходе лечения им не выполнялась сквозная кератопластика. Дальнейший анализ проводился с оставшимися 493 случаями сквозной кератопластики, в т.ч. проводимыми повторно – рекератопластиками (Рисунок 3.1).

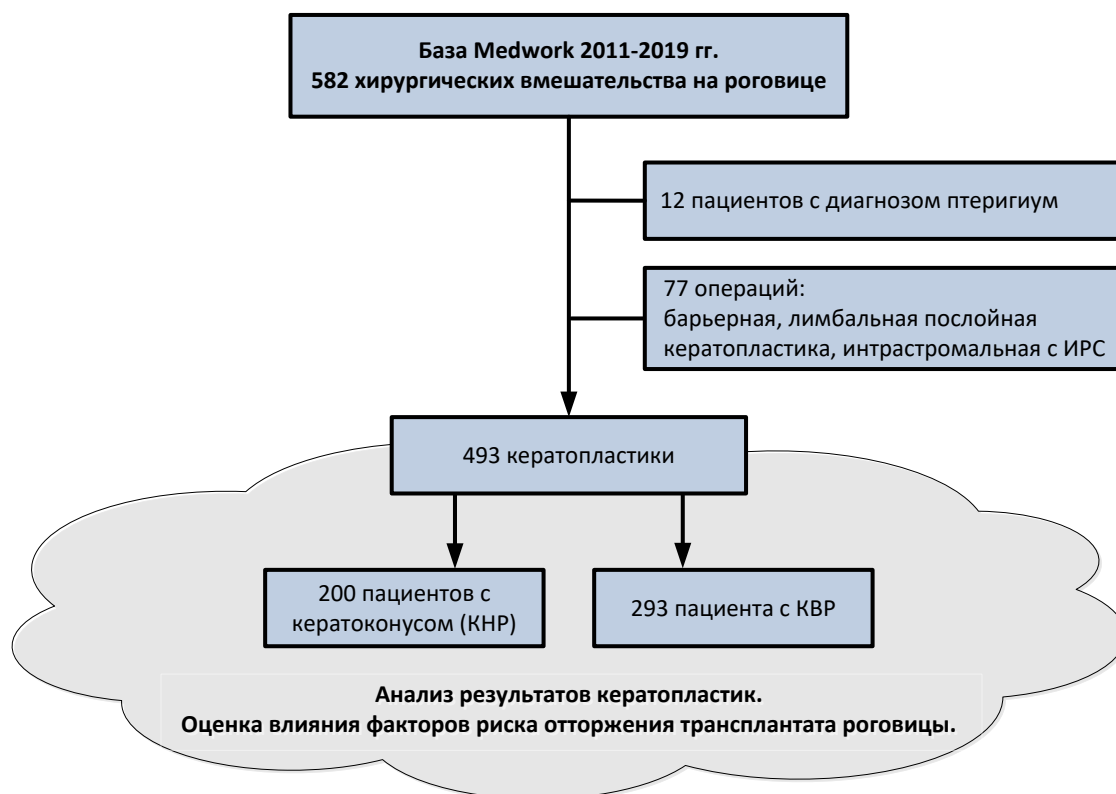


Рисунок 3.1 – Протокол ретроспективного когортного исследования результатов кератопластик, выполненных в 2011-2019 гг.

Наиболее частым показанием к кератопластике являлся кератоконус – эктатическая патология, $n = 200$ (41%), вмешательства по поводу которого традиционно относятся к кератопластике низкого риска (КНР).

Патология роговицы, которая, по литературным данным, чаще ассоциируется с более высоким риском развития послеоперационных осложнений – дистрофии роговицы (псевдофакичная буллезная кератопатия, эндотелиальная дистрофия), исходы воспалительной патологии (язвы, фистулы роговицы, слипчивые лейкомы), а также рекератопластика, в сумме составляла 59% всех случаев трансплантации роговицы (n = 293). Кератопластика у пациентов с такими диагнозами считается кератопластикой высокого риска, и в дальнейшем обозначалась как КВР.

Характеристика основных и сопутствующих диагнозов у пациентов исследуемых групп

На Рисунке 3.2 и в Таблице 3.1 представлены первичные диагнозы 493 пациентов, которым была выполнена СКП в период 2011-2019 гг. Самым частым показанием для кератопластики среди исследуемых случаев, как уже было показано, был кератоконус (КНР) (41% случаев).



Рисунок 3.2 – Первичные диагнозы всех пациентов, которым была выполнена кератопластика (2011-2019 гг.)

На втором месте по частоте была псевдофакичная буллезная кератопатия (21%). Необходимость повторной кератопластики была показанием в 10% случаев. Вместе с дистрофией, язвой, фистулой и помутнением роговицы эта группа диагнозов определяла кератопластику высокого риска (КВР) и в сумме составляла 59% всех случаев трансплантации роговицы (n = 293).

Таблица 3.1 – Основные диагнозы и их частота у пациентов с кератопластикой, выполненной в период 2011-2019 гг.

Группы	Основные диагнозы перед операцией	Всего
КНР	Эктазии	
	Кератоконус	200 (41%)
КВР	Дистрофии роговицы	
	Псевдофакичная буллезная кератопатия	102 (21%)
	Дистрофия роговицы	28 (6%)
	Эпителиально-эндотелиальная дистрофия первичная	7 (1%)
	Исходы воспалительной патологии роговицы	
	Язва роговицы	41 (8%)
	Помутнение роговицы	19 (4%)
	Бельмо роговицы	16 (3%)
	Слипчивая лейкома	16 (3%)
	Фистула роговицы	11 (2%)
	Пигментации и отложения в роговице	3 (0,5%)
	Деформации роговой оболочки	3 (0,5%)
	Рекератопластика	
	Болезнь трансплантата роговицы	47 (10%)
Всего	493 (100%)	

Необходимо уточнить, что именно по первичному диагнозу, определяющему степень риска развития послеоперационных осложнений после СКП, все пациенты когортного исследования были разделены на две группы:

- 1(Р) КНР (n = 200) – пациенты с диагнозом кератоконус, которым была выполнена СКП;

- 2(Р) КВР (n = 293) – пациенты, которым была выполнена СКП по поводу дистрофии роговицы (псевдофакичная буллезная кератопатия, эндотелиальная дистрофия), исходов воспалительной патологии (эрозия, язва, фистула, помутнение роговицы), а также при необходимости рекератопластики.

Все последующие сравнения проводились между этими группами.

Наиболее частыми сопутствующими диагнозами у пациентов с КВР, кроме патологии роговицы, были: артефакция – 98 (33%), осложненная катаракта – 77 (26 %), глаукома – 17 (5,8%), неоваскуляризация – 15 (5,1%). Эти диагнозы достоверно чаще сочетались с КВР, чем у пациентов с кератоконусом, $p \leq 0,005$ (Таблице 3.2).

Таблица 3.2 – Сопутствующие диагнозы и их частота у пациентов с кератопластикой в период 2011-2019 гг.

Сопутствующие диагнозы перед операцией	Всего (n = 493)	1(P) КНР (n = 200)	2(P) КВР (n = 293)
Артефакция	98 (19,8%)	0	98 (33%)*
Катаракта (осложненная, старческая, травматическая)	83 (16,8%)	6 (3%)	77 (26%)*
Глаукома	17 (3,4%)	0	17 (5,8%)*
Неоваскуляризация	15 (3%)	0	15 (5,1%)*
Миопия и астигматизм миопический	10 (2%)	4 (7%)	2 (0,6%)

Примечание: * достоверность различий 1(P) и 2(P) – хи-квадрат Пирсона: 208,14, $p \leq 0,00005$.

3.1.2. Анализ результатов кератопластик, выполненных в 2011-2019 гг.

Характеристика спектра оперативных вмешательств у пациентов исследуемых групп

Из 493 пациентов у 348 (66%) была выполнена сквозная кератопластика; у 62 (12%) – сквозная фемтолазерная кератопластика; у 74 (15%) – комбинированная сквозная кератопластика + имплантация ИОЛ; сочетание

сквозной кератопластики с антиглаукомным вмешательством было в 1 случае (Таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Виды проведенных кератопластик у пациентов в ретроспективных группах

Вид кератопластики	1(Р) КНР (n = 200)	2(Р) КВР (n = 293)	Всего (n = 493)
<i>Сквозные кератопластики</i>			
СКП	153 (76%)	196 (67%)	349 (71%)
СКП с фемтосопровождением	46 (23,5%)	16 (5,5%)	62 (12%)
СКП + имплантация ИОЛ	0 (0%)	74 (25,2%)	74 (15%)
СКП + фемтосопровождение + имплантация ИОЛ	1 (0,5%)	6 (2%)	7 (1,8%)
СКП + антиглаукоматозная операция	0 (0%)	1 (0,3%)	1 (0,2%)

Не было достоверных различий в частоте выбора той или иной методики операции у пациентов с кератоконусом или КВР.

В обеих группах было выполнено 44 рекератопластики. Получены следующие данные о частоте выполнения повторных кератопластик на одном глазу: 7 (3%) рекератопластик проведено в группе 1(Р) КНР; в группе 2(Р) КВР в 30 случаях (10%) была сделана рекератопластика, из них в 6 (2%) – потребовалась 3-я кератопластика, в 1-м случае (0,5%) – 4-я кератопластика.

Сравнение методом кросстабуляции показало значительно худшую выживаемость трансплантата при повторной кератопластике (хи-квадрат Пирсона: 32,9, $p \leq 0,00005$).

Частота операций, выполненных на парном глазу, составляет 37 (8%), из них 21 кератопластика (11%) на обоих глазах выполнена у пациентов с кератоконусом и 16 (5%) – у пациентов с кератопластикой высокого риска. Значение хи-квадрата Пирсона: 4,3 при $p \leq 0,05$ показывает достоверность различий этих данных. Успешное приживление трансплантата при первой кератопластике, которое значительно чаще происходит у пациентов с

неосложненным кератоконусом, дает хирургу больше гарантий на успешный исход операции на парном глазу.

Анализ частоты развития болезни трансплантата

Наибольший интерес и практическую значимость имеет решение вопроса: какова связь риска развития послеоперационных осложнений, в частности – послеоперационного помутнения трансплантата (ППТ) роговицы, или болезни трансплантата, как кодировалось это осложнение в базе данных Medwork – от исходных условий, возраста, первичного диагноза и сопутствующей патологии, особенностей оперативного вмешательства.

Для анализа зависимости исхода трансплантации роговицы от клинических данных и выявления значимых факторов были применены расчет t-критерия независимых выборок и метод кросстабуляции.

Из массива всех 493 случаев кератопластики, выполненных с 2011 по 2019 гг., развитие болезни трансплантата было выявлено в 136 случаях (28%). У пациентов с кератоконусом она развилась в 18 случаях (9%); в группе пациентов с КВР – в 118 случаях (40%) (Таблица 3.4).

Таблица 3.4 – Частота развития послеоперационного помутнения трансплантата роговицы в группах КНР и КВР за 10-летний период

Группы пациентов с кератопластикой (2011-2019г.)	Прозрачное приживление трансплантата	Помутнение трансплантата	Всего
1(Р) КНР	182 (91%)	18 (9%)	200
2(Р) КВР	175 (60%)	118 (40%)*	293
Среднее для обеих групп	357 (72%)	136 (28%)	493

Примечание: *достоверность различий между группами: хи-квадрат Пирсона: 58,2, $p \leq 0,000005$.

Был проведен анализ сроков развития послеоперационного помутнения трансплантата методом кросстабуляции в общей когортной группе (Таблица 3.5).

Таблица 3.5 – Частота и сроки развития послеоперационного помутнения трансплантата при различной патологии роговицы в когортной ретроспективной группе

Сроки развития ППТ (дней)	Исходная патология роговицы				
	исходы воспалительной патологии	эктазии (кератоконус)	дистрофии роговицы	рекерато-пластика	всего
1-14	5 (14%)	1 (5%)	2 (4%)	3 (8%)	11 (8%)
15-28	2 (5%)	2 (11%)	1 (2%)	6 (17%)	11 (8%)
29-60	6 (17%)	3 (16%)	4 (8%)	7 (20%)	20 (15%)
61-180	11 (32%)*	5 (27%)	12 (24%)	8 (23%)	36 (26%)
181-361	4 (11%)	3 (16%)	10 (20%)	6 (17%)	23 (17%)
362 и больше	6 (17%)	4 (22%)	21 (42%)*	4 (11%)	35 (26%)
Общая частота ППТ	34 (25%)	18 (13%)	50 (36%)	34 (25%)	136

Примечание: *достоверность различий между группами: хи-квадрат Пирсона: 22,33, $p = 0,09$.

Случаи постановки диагноза «болезнь трансплантата» в первые 14 дней рассматривались как ранняя несостоятельность, характеризующаяся помутнением трансплантата с первого дня после операции вследствие дефектного эндотелия донора или операционной травмы. Результаты анализа показали, что частота ранней несостоятельности трансплантата составляла 8% и была сравнима во всех группах патологии.

Если диагноз болезнь трансплантата устанавливался в более поздних сроках (т.н. поздняя несостоятельность трансплантата), причинами его помутнения, скорее всего, являлась иммунная реакция отторжения. У пациентов с исходами воспалительной патологии роговицы частота таких случаев была относительно выше в сроки 3-6 месяцев после операции (32%). Поздняя несостоятельность трансплантата у пациентов с дистрофической патологией роговицы чаще развивалась в сроки более 1 года после кератопластики (42%), $p = 0,09$. После выполнения рекерато-пластики частота развития ППТ практически не отличалась по срокам выявления.

3.1.3. Оценка влияния факторов риска послеоперационного помутнения трансплантата роговицы

С помощью статистического анализа выживаемости на нашей базе данных пациентов с кератопластикой, выполненной с 2011 по 2019 гг., мы провели оценку времени выживания (прозрачного приживления) трансплантата роговицы в данной когорте. Также нами были изучены факторы, влияющие на длительность выживания трансплантата.

Анализ выживаемости с помощью таблиц времен жизни и Каплан-Мейера

На основании даты проведения оперативного вмешательства (кератопластики) и даты первого упоминания о развитии болезни трансплантата в послеоперационном периоде в медицинской карте была построена таблица времен жизни, по которой были оценены функции выживаемости и функции риска.

Функция выживаемости показывает вероятность пережить любой из моментов времени после некоторого начального события. На графике функции выживаемости три линии обозначают теоретические распределения, полученные с помощью различных процедур оценивания (Рисунок 3.3).

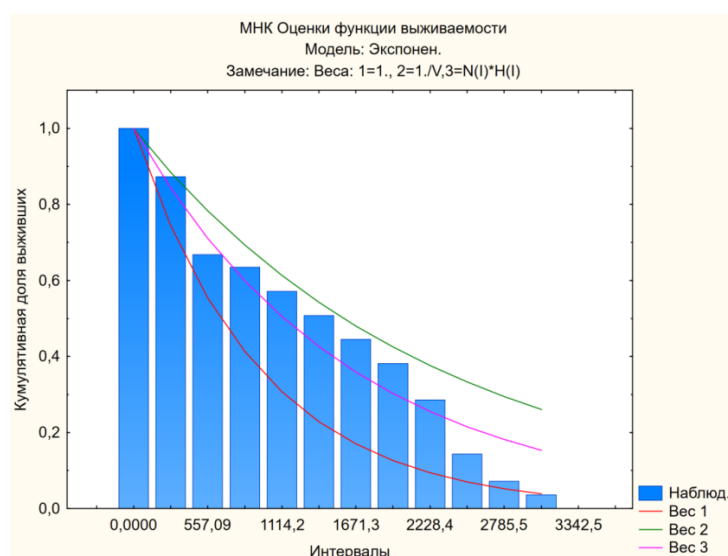


Рисунок 3.3 – График функции выживаемости трансплантата в 10-летний период (по оси X – интервалы указаны в днях)

Функция риска равна вероятности отторжения роговицы в следующем интервале наблюдения, при условии, что вначале осложнения не наблюдалось.

На Рисунке 3.4 график оценки функции риска показывает, что в первые месяцы после кератопластики риск отторжения трансплантата роговицы увеличивается, затем, в период после одного года он падает, и спустя 1,5 года вновь начинает возрастать.

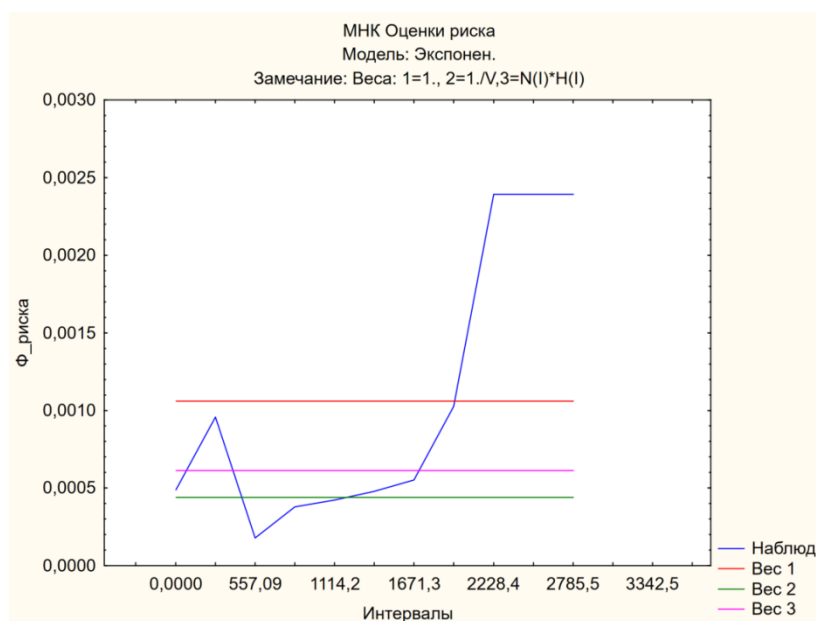


Рисунок 3.4 – График оценки риска отторжения трансплантата роговицы (интервалы – в днях)

Метод Каплан-Мейера позволяет оценить функцию выживаемости без построения таблиц времен жизни, т.е. оценки не зависят от разбиения времени наблюдения на интервалы. На графике функции выживаемости Каплан-Мейера точками обозначены завершённые наблюдения (зарегистрированная болезнь трансплантата роговицы), крестами – цензурированные (незавершённые) наблюдения (Рисунок 3.5). Последние могут обозначать, что отторжение не произошло, но могут свидетельствовать и о том, что не было визитов пациента в клинику.

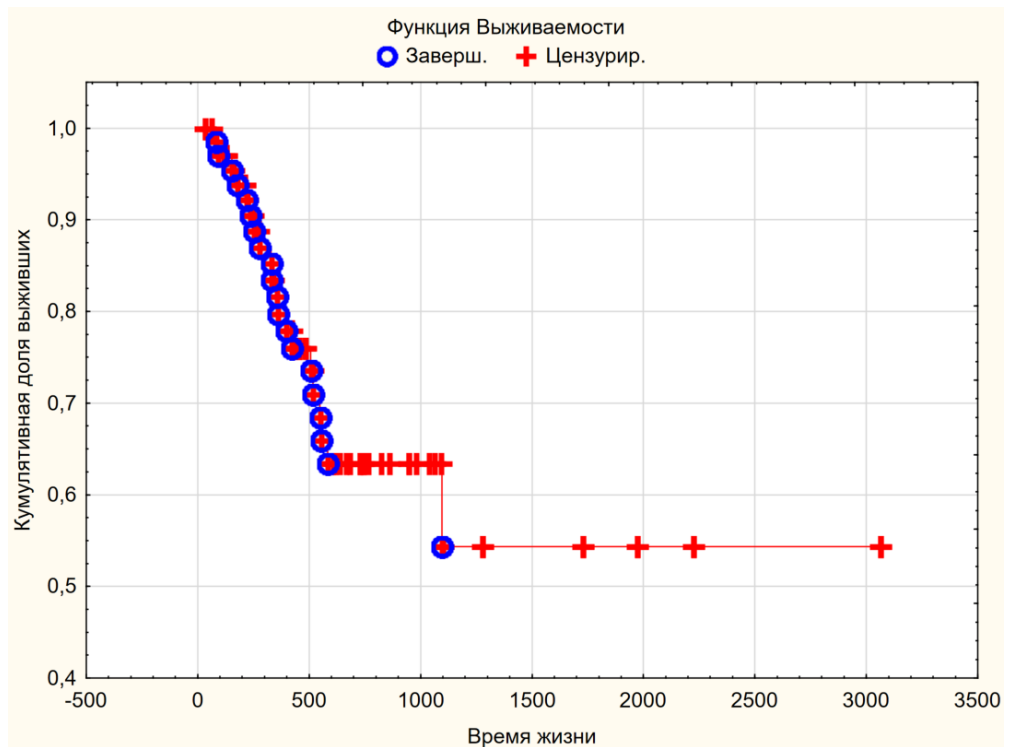
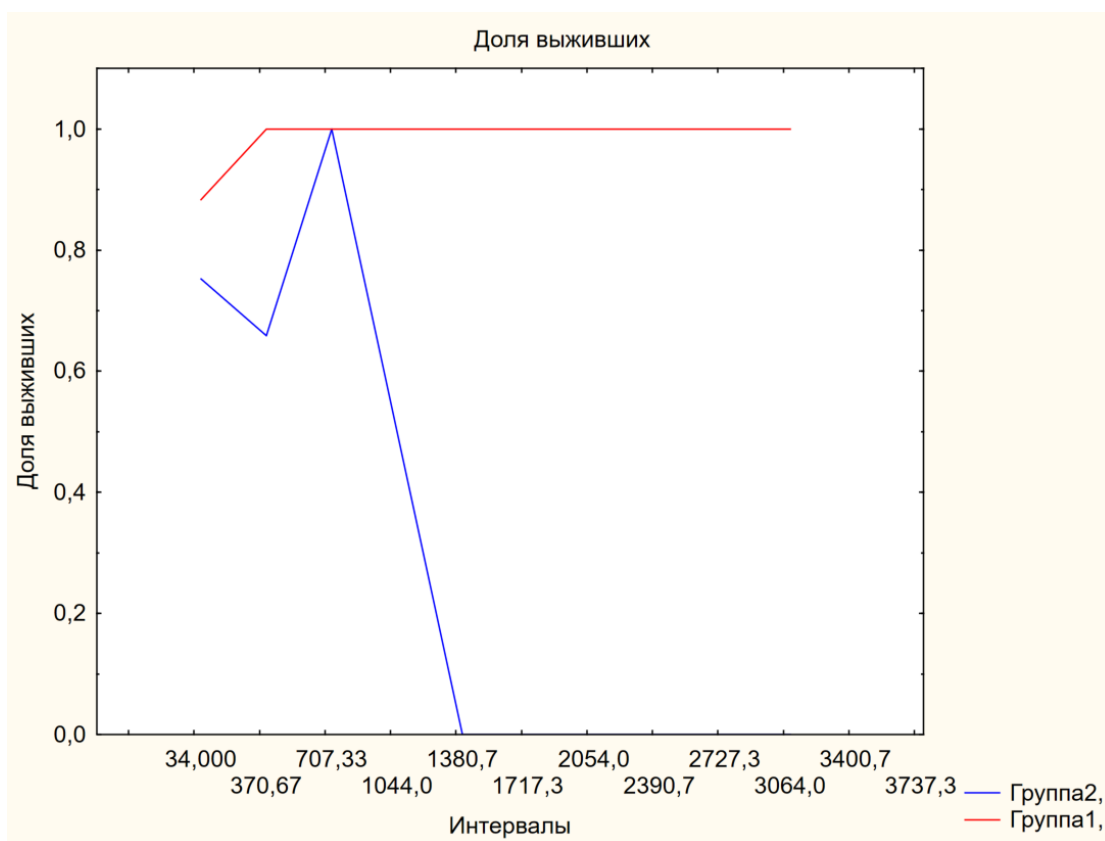


Рисунок 3.5 – Общий график выживаемости трансплантата Каплан-Мейера у пациентов со всеми первичными диагнозами (по оси X – дни жизни)

Анализ функции выживаемости Каплан-Мейера, проведенный для всей группы (493 кератопластики), показал, что 3-летняя выживаемость трансплантата (до 1100-го дня) составила 63%, 5-летняя выживаемость трансплантата зафиксирована на уровне 54%. Расчет *процентилей функции выживаемости* показал, что 25% всех случаев отторжения развиваются в первые 456,2 дня.

Анализ выживаемости Каплан-Мейера для нескольких выборок показал влияние исходных факторов (возраста, пола, первичного диагноза и вида кератопластики) на исход кератопластики. Для сравнения выживаемости в двух группах 1(Р) КНР и 2(Р) КВР использовали критерий Гехана-Вилкоксона, который показал, что выживаемость трансплантата роговицы в группах КНР и КВР достоверно отличается (стат. крит.=-2,50, $p=0,01$): 10-летние оценки показали разницу в прогнозе между операциями по поводу кератоконуса (КНР) и по поводу остальных диагнозов (КВР) (Рисунок 3.6).

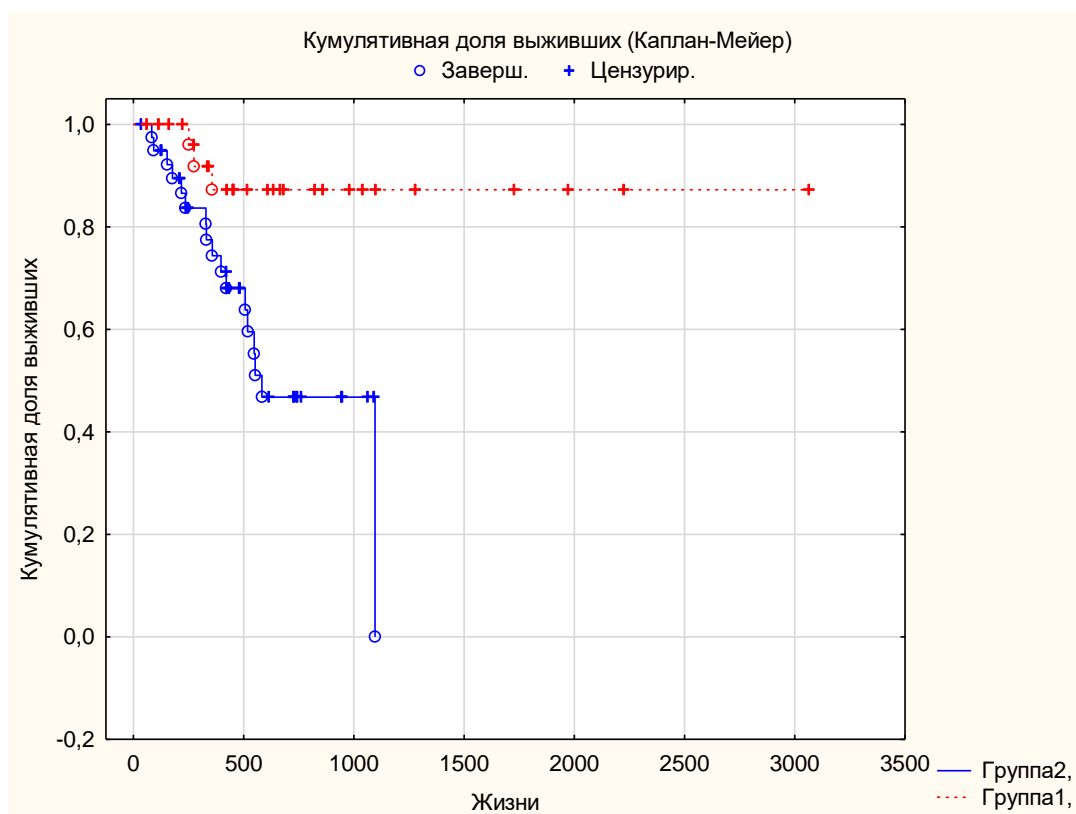


1 – КНР, 2 – КВР.

Рисунок 3.6 – Графики функции выживаемости трансплантата для групп 1(P) и 2(P) (по оси X – дни жизни)

На графике функции выживаемости для пациентов группы 1(P) КНР наибольший риск отторжения трансплантата наблюдается только в первый год после операции. Затем, вплоть до окончания периода наблюдения (9 лет), выживаемость была 100%. Для пациентов группы 2(P) КВР в течение первого года (до 370 дней) после операции риск отторжения также высокий, в течение 2-го года риск отторжения снижается, но затем, в течение 3-го и 4-го года риск становится максимальным (см. Рисунок 3.6).

Аналогичные тренды представлены на Рисунке 3.7 – графике кумулятивной доли выживаемости трансплантата. Максимальное количество нормального (прозрачного) приживления трансплантата фиксируется в группе 1(P) КНР, начиная со второго года и до конца периода наблюдения, в группе 2(P) КВР доля нормального приживления ежегодно падает на 25% и достигает минимума к 4-му году послеоперационного периода.



1 – КНР; 2 – КВР

Рисунок 3.7 – Графики кумулятивной доли выживаемости трансплантата от времени у пациентов обеих групп (по оси X – дни жизни)

Достоверная зависимость риска развития болезни трансплантата от первичного диагноза выявлена и при сравнении количества пациентов с указанной патологией и с прозрачным приживлением трансплантата методом кросстабуляции (хи-квадрат Пирсона: 98,1, $p \leq 0,005$).

Влияние возраста пациента на успешность приживления трансплантата

В группах ретроспективного исследования находились пациенты в возрасте от 13 до 89 лет, достоверно отличавшиеся по возрасту: в среднем, $33 \pm 12,1$ лет было тем, кому выполнялось вмешательство по поводу кератоконуса, и $57 \pm 15,8$ лет было пациентам с кератопластикой высокого риска (t -знач.=17,6, $p \leq 0,05$).

Применение метода кросстабуляции показало, что кератопластика по поводу кератоконуса выполнялась чаще всего молодым людям в 24-27 лет, а

КВР – пожилым пациентам в 60-76 лет: хи-квадрат Пирсона: 232,8, $p=0,00005$. Выявлен также возраст пациентов, когда вероятность успешного исхода операции максимальна: от 24 до 40 лет частота прозрачного приживления составляла от 75 до 100%, что ожидаемо, поскольку соответствовало возрасту пациентов с кератоконусом (хи-квадрат Пирсона: 119,3, $p=0,0005$).

Для анализа Каплан-Мейера мы выделили 4 возрастных периода в группах пациентов: до 30 лет, 31-50 лет, 51-70 лет, старше 70 лет.

Как видно на Рисунке 3.8, максимальная 3-летняя выживаемость (1000 дней) трансплантата наблюдается у пациентов в возрасте 13-30 лет (87%), минимальная – у пациентов 51 года – 70 лет (37%). Интересно, что у пациентов 70-89 лет доля нормального приживления трансплантата в 3-летнем периоде также достаточно высока – 71%. Этот результат может объясняться снижением интенсивности иммунного ответа, и соответственно, низким риском отторжения трансплантата у пожилых людей.

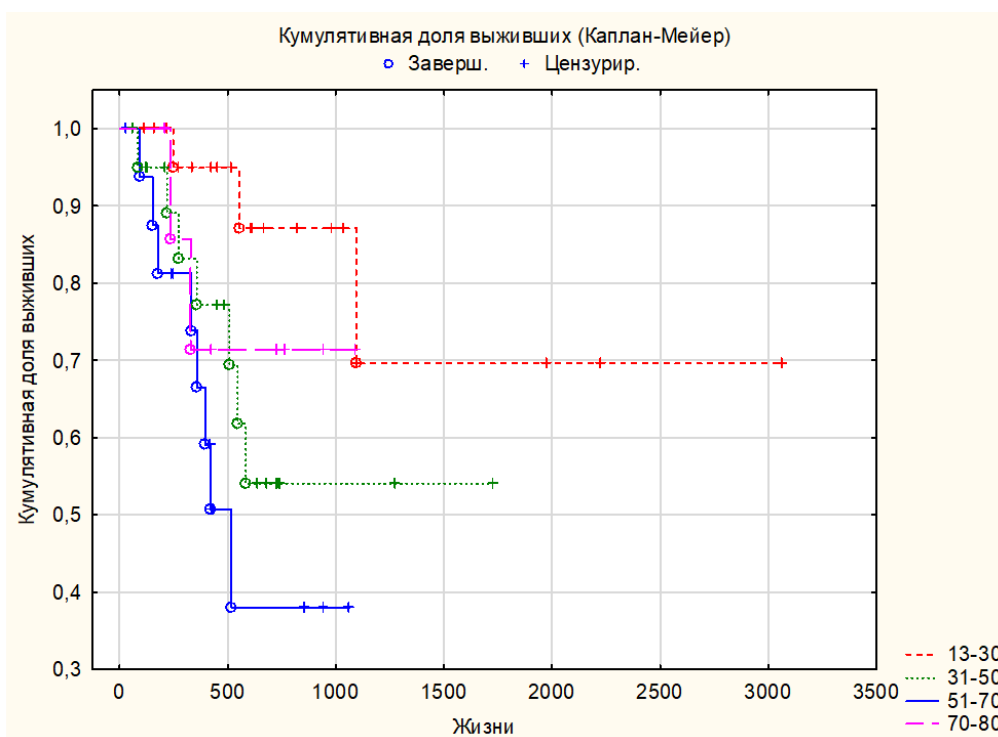


Рисунок 3.8 – Графики кумулятивной доли выживаемости трансплантата в зависимости от времени для пациентов различного возраста: 13-30 лет, 31-50 лет, 51-70 лет, 71-89 лет

Зависимость времени жизни трансплантата от пола реципиента

Всего в когортном исследовании было 287 мужчин (58%) и 206 женщин (42%). При анализе выживаемости трансплантатов в зависимости от пола отмечается, что тренды кумулятивной доли выживших трансплантатов у мужчин и женщин совпадают до конца 2-го года после кератопластики. Однако затем у женщин отмечается снижение доли прозрачного приживления – с 70 до 35%, практически за 3-й год, в то время как у мужчин сохраняется 70% выживаемость трансплантатов в течение более 8 лет наблюдения (Рисунок 3.9).

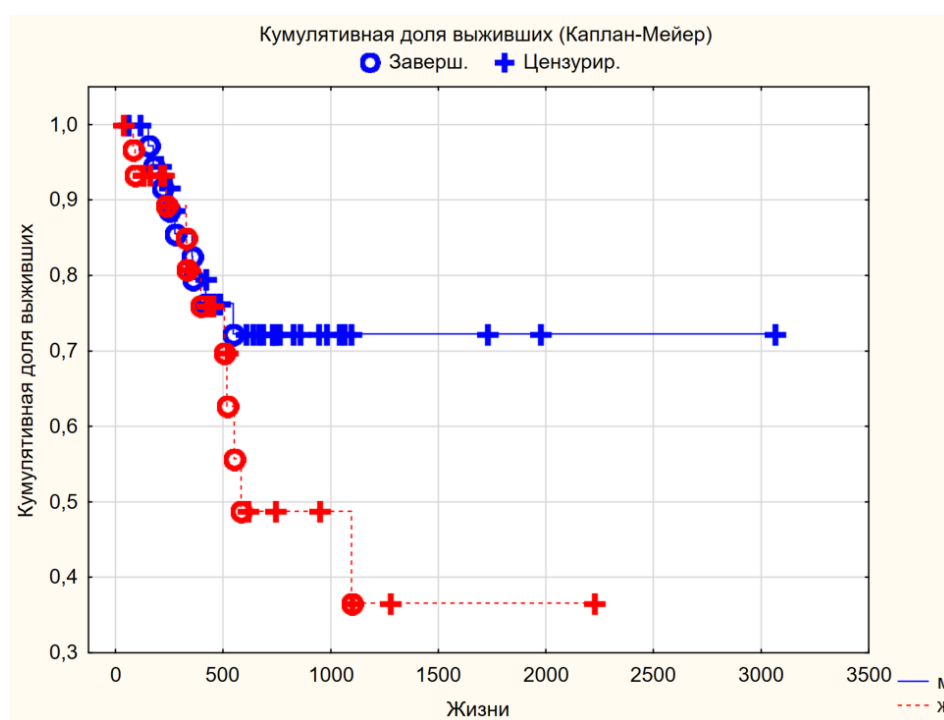


Рисунок 3.9 – Графики кумулятивной доли выживаемости трансплантата в зависимости от пола реципиента (на графике: муж. – Группа 1, жен. – Группа 2, по оси X – дни жизни)

Зависимость риска развития болезни трансплантата от первичного диагноза

Была выявлена достоверная устойчивая связь между первичным диагнозом и риском отторжения роговицы, как с помощью метода кросстабуляции (Chi-квадрат), так и при анализе выживаемости.

В Таблице 3.6 представлены частоты развития болезни трансплантата при разных первоначальных диагнозах.

При сравнении группы с болезнью трансплантата и группы с прозрачным приживлением трансплантата методом кросстабуляции получено достоверное доказательство зависимости риска отторжения трансплантата роговицы от первичного диагноза: хи-квадрат Пирсона: 98,1, $p \leq 0,005$. При этом прозрачное приживление роговицы достоверно чаще было у пациентов с кератоконусом (91%), слипчивой лейкомой (81%), помутнением роговицы (79%), буллезной кератопатией (67%), дистрофией роговицы (64%). В то же время, отторжение трансплантированной роговицы достоверно чаще развивалось у пациентов, которым кератопластика выполнялась по поводу уже имеющейся болезни трансплантата предыдущей кератопластики (72%).

Таблица 3.6 – Зависимость частоты болезни трансплантата от первичного диагноза у пациентов в ретроспективных группах

Первичный (основной) диагноз	Прозрачное приживление трансплантата (% от количества случаев)	Болезнь трансплантата (% от количества случаев)	Всего пациентов с таким первичным диагнозом
Фистула роговицы	8 (73%)	3 (27%)	11 (2%)
Кератоконус	182 (91%)*	18 (9%)	200 (42%)
Буллезная кератопатия	69 (67%)*	33 (33%)	102 (21%)
Болезнь трансплантата роговицы	13 (28%)	34 (72%)*	47 (10%)
Язва роговицы	21 (51%)	20 (49%)	41 (8%)
Бельмо роговицы	9 (56%)	7 (44%)	16 (4%)
Дистрофия роговицы	18 (64%)*	10 (36%)	28 (6%)
Помутнение роговицы	15 (79%)*	4 (21%)	19 (4%)
Слипчивая лейкома	13 (81%)*	3 (19%)	16 (3%)
Всего	357 (72%)	136 (28%)	493 (100%)

Примечание: *достоверность различий между группами: хи-квадрат Пирсона: 98,1, $p \leq 0,005$.

Статистический анализ выживаемости, примененный к определению различия между группами с разным первичным диагнозом, показал достоверную разницу при использовании критерия Вилкоксона-Гехана-Пето (Chi кв. = 9,8, $p \leq 0,05$).

График кумулятивной доли успешного приживления роговиц у пациентов с разным первичным диагнозом от времени для каждой группы (язва роговицы, болезнь трансплантата, буллезная кератопатия, дистрофия роговицы, кератоконус) показан на Рисунке 3.10.

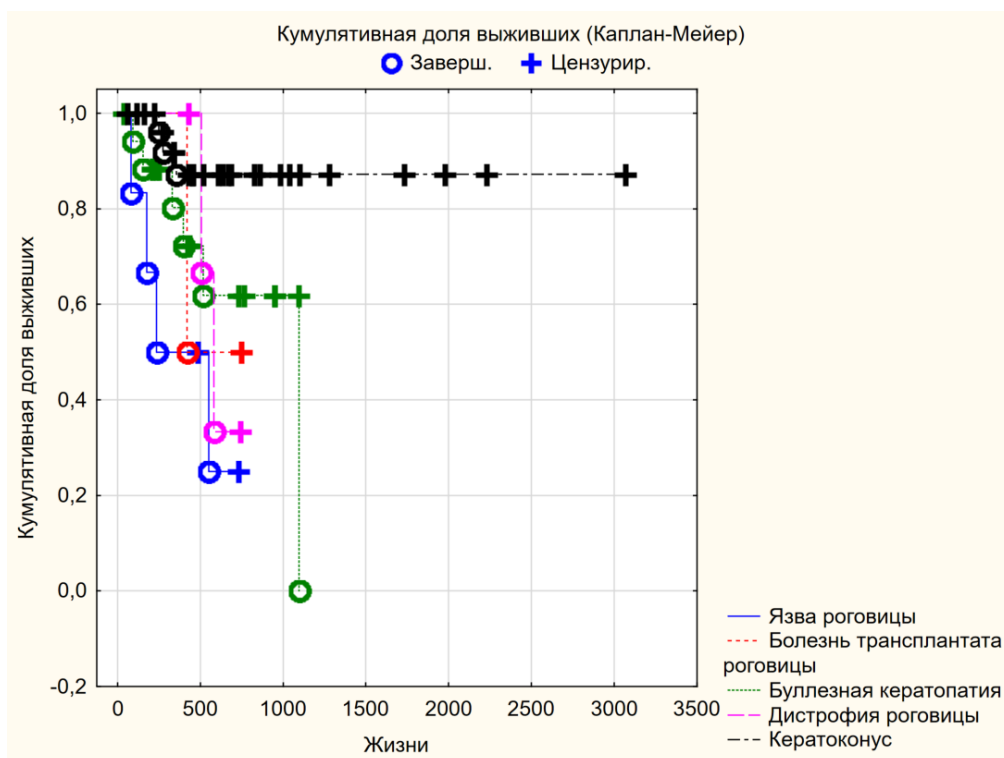


Рисунок 3.10 – Графики кумулятивной доли выживаемости трансплантата от времени для групп пациентов с различным диагнозом: язвой роговицы, болезнью трансплантата, буллезной кератопатией, дистрофией роговицы, кератоконусом: завершённые наблюдения отмечены кружками, цензурированные – крестиками

В Таблице 3.7 показаны средние значения длительности выживания трансплантата роговицы по данным анализа выживаемости в группах с различным первичным диагнозом: от 770 ± 399 дней при кератоконусе до 376 ± 249 дней при язве роговицы.

Таблица 3.7 – Длительность прозрачного приживления (выживания) трансплантата в зависимости от исходного диагноза

Группа	Описательные статистики для каждой группы (успешность приживления трансплантата в зависимости от исходного диагноза)					
	медиана (дней)	среднее (дней)	стд. от.	Н неценз	Н цен.	общее N
Кератоконус	517	770	699	3	26	29
Язва роговицы	360	376	249	4	2	6
Болезнь трансплантата роговицы	582	582	227	1	1	2
Буллезная кератопатия	408	491	349	6	12	18
Дистрофия роговицы	545	564	134	2	2	4
Итого	455	625	549	16	43	59

Рекератопластика

Ожидаемо было увеличение частоты отторжения трансплантата при повторных кератопластиках. Так, если при первичной кератопластике частота болезни трансплантата составляла 23%, то при повторной кератопластике (рекератопластике) – 70%, а при 3-й и 4-й – 100% (Таблица 3.8).

Таблица 3.8 – Частота болезни трансплантата роговицы при повторных кератопластиках

Кератопластика	Прозрачное приживление трансплантата	Болезнь трансплантата	Всего кератопластик
1-я кератопластика	346 (77%)	103 (23%)*	449 (100%)
2-я кератопластика	11 (30%)	26 (70%)*	37 (100%)
3-я кератопластика	0	6 (100%)	6 (100%)
4-я кератопластика	0	1 (100%)	1 (100%)
Общий процент	357 (72%)	136 (28%)	493 (100%)

Примечание: *достоверность различий между группами: хи-квадрат Пирсона: 56,9, $p \leq 0,005$.

Анализ выживаемости Каплана-Мейера подтвердил значительно худшую выживаемость трансплантата при повторной кератопластике (Рисунок 3.11).

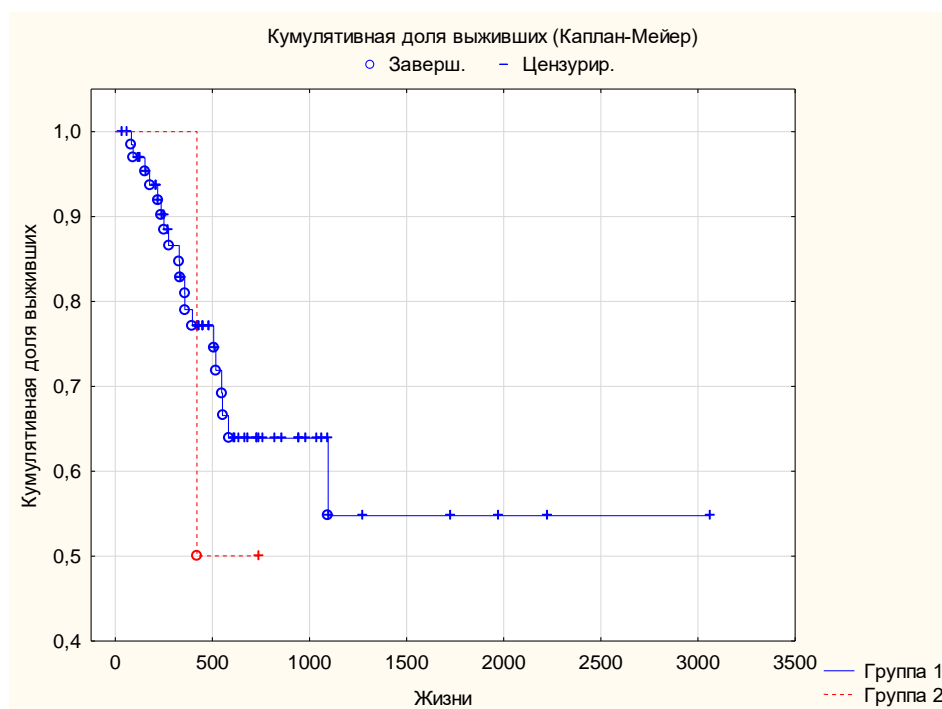


Рисунок 3.11 – Графики кумулятивной доли выживаемости трансплантата от времени для групп пациентов с кератопластикой (группа 1) и рекератопластикой (группа 2)

Операции на парном глазу

Из 493 кератопластик 456 были выполнены на одном глазу и 37 – при повторной операции на парном. Кератопластика на парном глазу, как правило, выполнялась с соблюдением интервала между вмешательствами не менее 10 мес., при этом не было выявлено достоверного изменения частоты болезни трансплантата. При первой операции она составляла 28%, при операции на парном глазу – 19%, $p \geq 0,05$ (Рисунок 3.12).

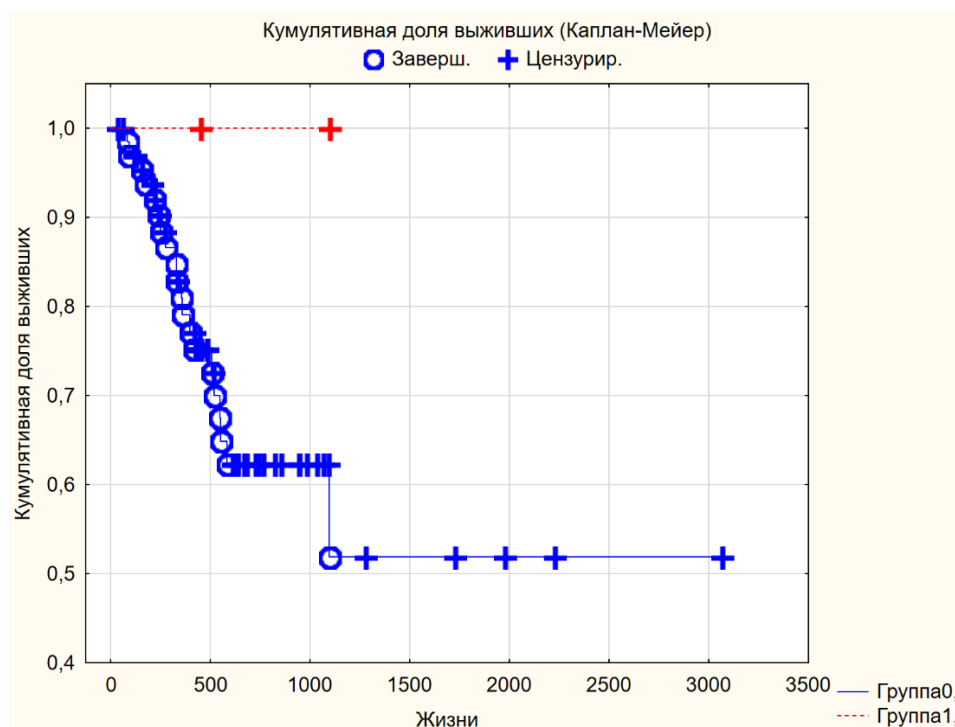


Рисунок 3.12 – Графики кумулятивной доли выживаемости трансплантата от времени: группа 0 – пациенты с кератопластикой одного глаза; группа 1 – с кератопластикой обоих глаз

Анализ выживаемости показал 100% 3-летнюю выживаемость трансплантата роговицы при выполнении предыдущей кератопластики на контрлатеральном глазу, что было значительно выше 62% при кератопластике, выполненной только на одном глазу.

Зависимость риска болезнь трансплантата от сопутствующего диагноза

Менее сильная связь выявлена между риском отторжения трансплантата и сопутствующим диагнозом, достоверной связи болезни трансплантата с другими сопутствующими диагнозами не выявлялось, однако при наличии у пациента неоваскуляризации роговицы частота реакции отторжения трансплантата была в 2 раза выше (Таблица 3.9).

Таблица 3.9 – Количество случаев болезни трансплантата у пациентов с различными сопутствующими диагнозами в ретроспективной группе

Сопутствующий диагноз	Прозрачное приживление (количество, %)	Болезнь трансплантата (количество, %)	Всего пациентов с таким диагнозом
Катаракта	57 (69%)	26 (31%)	83 (26%)
Артифакия	53 (54%)	45 (46%)	98 (31%)
Миопия, астигматизм миопический	6 (100%)	0 (0%)	6 (2%)
Глаукома оперированная	11 (65%)	6 (35%)	17 (11%)
Неоваскуляризация	5 (33%)	10 (67%)	15 (22%)

Примечание: *достоверность различия между группами хи-квадрат Пирсона: 45,6, $p \geq 0,05$.

Тип хирургической техники и развитие болезни трансплантата

При сравнении группы с болезнью трансплантата и группы прозрачным приживлением трансплантата методом кросстабуляции не обнаружено достоверной зависимости между частотой развития болезни трансплантата и видом оперативного вмешательства (хи-квадрат Пирсона: 9,0, $p \geq 0,05$), что может объясняться преобладанием вариантов сквозной кератопластики в нашем исследовании среди всех видов оперативных вмешательств (Таблица 3.10).

Таблица 3.10 – Виды хирургической техники и частота развития болезни трансплантата у пациентов в ретроспективной группе

Вид кератопластики	Прозрачное приживление (количество случаев, %)	Болезнь трансплантата (количество случаев, %)	Всего пациентов с таким видом СКП
Сквозные кератопластики			
СКП	251 (81%)	97 (19%)	348 (67%)
СКП с фемто-сопровождением	50 (80%)	12 (20%)	62 (12%)

Комбинированные СКП (с имплантацией ИОЛ)			
СКП + имплантация ИОЛ	49 (66%)	25 (34%)	74 (15%)
СКП фемто + имплантация ИОЛ	5 (71%)	2 (29%)	7 (1%)
Комбинированная СКП (с антиглаукоматозной операцией)			
СКП + антиглаукоматозная операция	1 (100%)	0 (0%)	1 (0,2%)

При сравнении частоты развития болезней трансплантата в зависимости от статуса хрусталика можно сделать вывод, что после кератопластики на факичных глазах прозрачное приживление роговицы в течение 8 лет наблюдения регистрируется в 73% случаев, после комбинированной операции (сквозная кератопластика + имплантация ИОЛ) – в 66%.

Многофакторный анализ. Оценка влияния параметров с помощью регрессионных моделей

Регрессионный анализ. Для проведения множественного регрессионного анализа в качестве зависимой переменной была взята категориальная переменная, обозначающая «прозрачное приживление трансплантата» (0) или «болезнь трансплантата» (1). Из 4 независимых переменных (возраста, ВГД до операции, первичного диагноза и рекератопластики) статистически значимую связь с результатом операции показали:

- рекератопластика, $t=5,28$, $p=0,00001$
- первичный диагноз (кератоконус или КВР), $t=2,75$, $p=0,006$.

Для оценки влияния выявленных факторов риска на развитие болезни трансплантата была выбрана ***Регрессионная модель Кокса***. Вычисляемой переменной было время жизни трансплантата. В качестве предикторов были взяты возраст и первичный диагноз (Таблица 3.11).

Таблица 3.11 – Регрессионная модель Кокса. Зависимость времени прозрачного приживления трансплантата роговицы от возраста и первичного диагноза реципиента

n=493	Зависимая переменная: Времена жизни в днях									
	Хи-квадрат: 52,26, df 2, p=0,00000									
	Бета	σ	Бета 95% нижн.	Бета 95% верх.	t-знач.	Вальда (стат.)	p	Отн. рисков	Отн. рисков 95% нижн.	Отн. рисков 95% верх.
Возраст	0,001	0,005	-0,01	0,0	0,15	0,02	0,87	1,00	0,99	1,01
Диагноз (КНР/КВР)	1,53	0,28	0,97	2,0	5,37	29,01	0,00	4,62	2,64	8,0

Элементы регрессионной модели Кокса:

- зависимые переменные: число дней, вычисленное по данным;
- независимые переменные: возраст пациента, первичный диагноз (КНР/КВР);
- индикатор цензурирования: COMPLETE;
- число допустимых наблюдений: 493;
 - из них – нецензур.: 136 (27,59%), цензур.: 357 (72,41%);
- Log-правдоподобие окончат. решения: -801,136;
- Log-правдоподобие нулевой модели (все коэф. = 0): -827,268;
- Хи-квадрат (нулевая модель – окончат. решения): 52,26321, $ss = 2$, $p = 0,000001$.

В многофакторном анализе зависимая переменная, сочетающая первичный (предоперационный) диагноз ($p < 0,001$) и возраст реципиента продемонстрировала значительную связь с послеоперационным помутнением трансплантата (Таблица 3.12).

Таблица 3.12 – Регрессионная модель Кокса времени выживания трансплантата роговицы. Средние и стандартные отклонения переменных

Переменные	Средние и Стандартные отклонения			
	среднее	ст. отк.	минимум	максимум
Возраст	47,703	18,484	13	89
Диагноз (КНР/КВР)	1,594	0,491	1	2
Количество дней	596,797	194,109	34	3064

3.1.4. Анализ функциональных результатов кератопластики

Основные цели выполнения кератопластики – это улучшение остроты зрения, восстановление структурных нарушений роговицы, решение косметических проблем, облегчение болевого синдрома.

При этом в большинстве случаев именно решение первого вопроса является самым актуальным для пациента.

В рамках когортной группы исследования (493 человека) мы провели анализ динамики основных показателей зрительных функций пациентов – остроты зрения и уровня внутриглазного давления (ВГД).

Динамика остроты зрения у пациентов после кератопластики

Было проведено сравнение НКОЗ и КОЗ на этапах: до операции, после кератопластики при выписке, через 1 год после операции и при последнем посещении клиники. Для оценки достоверности различий применялся Т-критерий для зависимых выборок (Таблица 3.13, Рисунок 3.13).

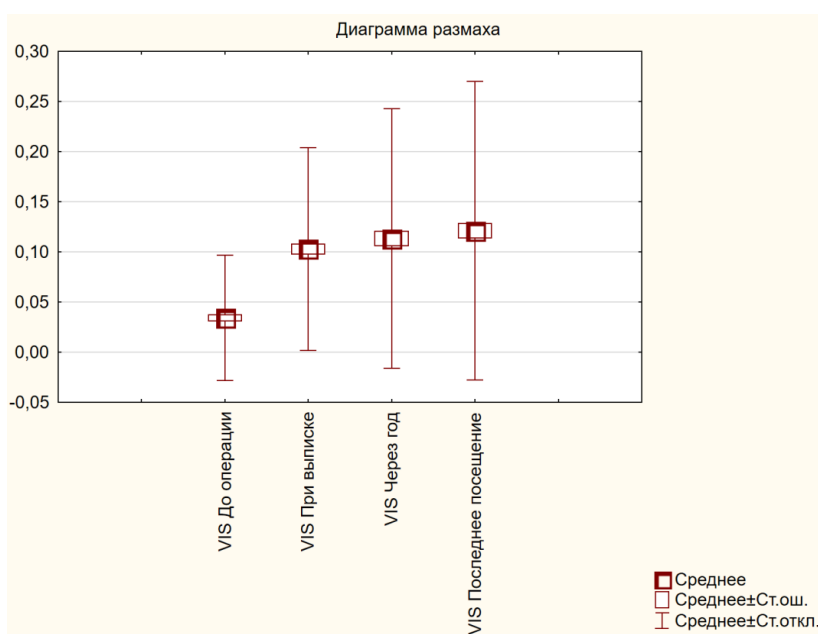
Таблица 3.13 – Повышение НКОЗ у пациентов когортной группы после СКП

Этапы обследования	НКОЗ/КОЗ						
	среднее	σ	N	разница с исходным	σ (разн.)	t	p
До операции	0,03 / 0,10	0,06/ 0,14	451/ -				
При выписке	0,11*/ 0,13*	0,10/ 0,11	397/ 168	0,07/ 0,03	0,12/ 0,16	-12,19/ -2,09	0,005/ 0,038

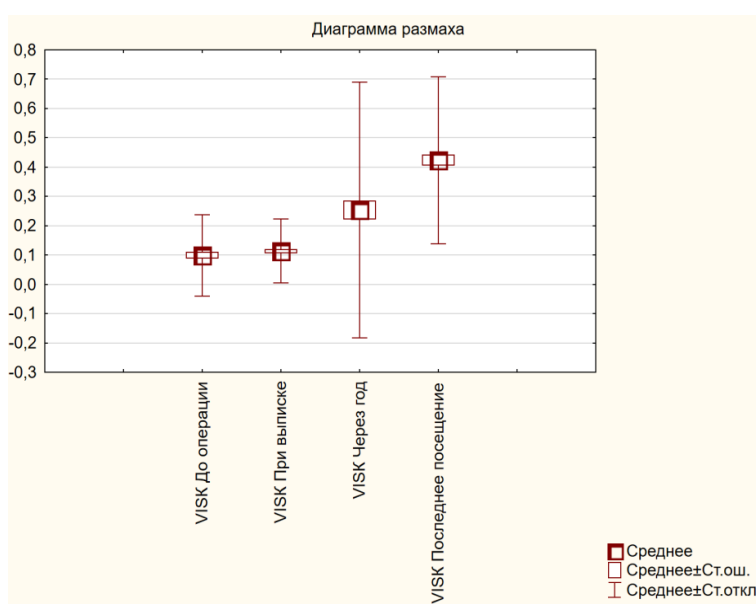
Через 1 год	0,12*/ 0,26* **	0,13/ 0,44	294/ 87	0,09/ 0,17	0,13/ 0,43	-11,49/ -3,61	0,005/ 0,001
Последнее посещение	0,12* **/ 0,41* **	0,15/ 0,31	398/ 115	0,09/ 0,30	0,15/ 0,32	-11,6/ - 9,85	0,005/ 0,000

Примечание: Т-критерий для зависимых выборок. *различие достоверно по сравнению со значением до операции; **со значением при выписке.

В результате проведенных операций в общей когортной группе при последнем визите были зафиксированы следующие результаты: повышение НКОЗ на 0,09 и КОЗ – на 0,3.



А



Б

А – НКОЗ, Б – КОЗ

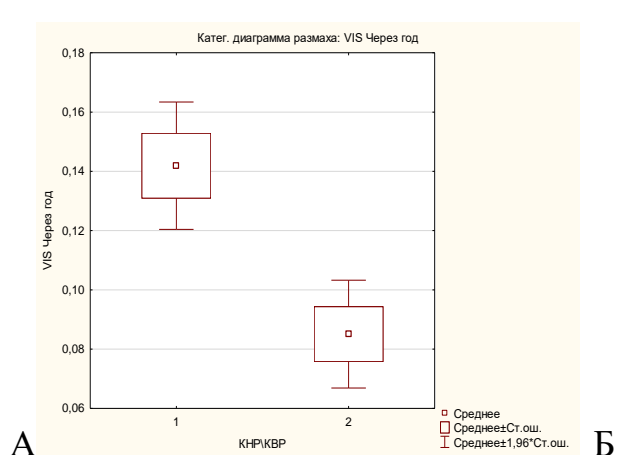
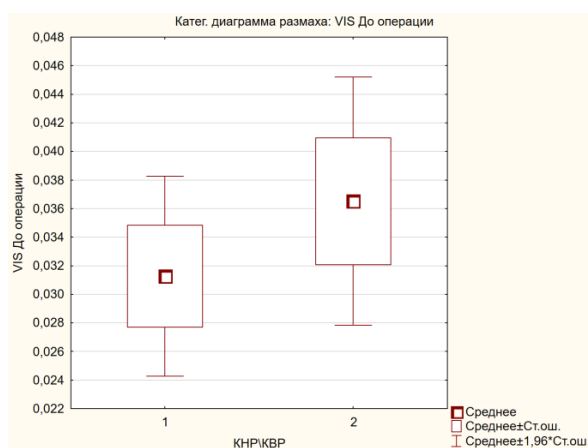
Рисунок 3.13 – Динамика остроты зрения до и после кератопластики

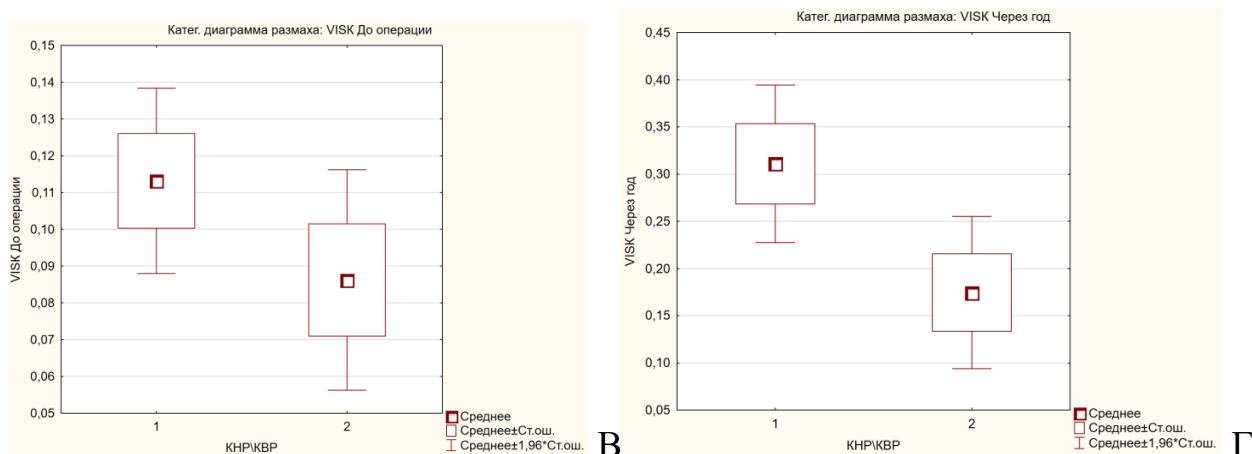
При этом если анализировать степень улучшения НКОЗ отдельно в группах 1(Р) КНР и 2(Р) КВР, то у пациентов группы 1(Р) КНР функциональные результаты по остроте зрения через 1 год после кератопластики можно оценить как хорошие: повышение НКОЗ на 11% (с $0,03\pm 0,05$ до $0,14\pm 0,14$) и КОЗ – на 20% (с $0,11\pm 0,12$ до $0,31\pm 0,46$) (Таблица 3.14, Рисунок 3.14).

Таблица 3.14 – НКОЗ у пациентов 1(Р) КНР и 2(Р) КВР в результате СКП

Этапы обследования (количество пациентов)	НКОЗ, $M \pm \sigma$		
	1(Р) КНР	2(Р) КВР	в общей группе
До операции (N)	$0,03\pm 0,05$ (198)	$0,04\pm 0,07$ (253)	$0,03\pm 0,06$ (451)
При выписке (N)	$0,13\pm 0,11$ (197)	$0,08\pm 0,09$ (228)	$0,10\pm 0,10$ (425)
Через 1 год (N)	$0,14\pm 0,14$ (155)	$0,09\pm 0,12$ (156)	$0,11\pm 0,13$ (311)
Последнее посещение (N)	$0,15\pm 0,16$ (194)	$0,10\pm 0,14$ (225)	$0,12\pm 0,15$ (419)

Однако при этом в группе 2(Р) КВР результаты повышения НКОЗ оцениваются только как удовлетворительные: НКОЗ увеличилась на 5% (с $0,04\pm 0,07$ до $0,09\pm 0,12$) и КОЗ – на 8% (с $0,09\pm 0,15$ до $0,17\pm 0,38$).





А – НКОЗ до операции; Б – КОЗ до операции;

В – НКОЗ через 1 год после СКП; Г – КОЗ через 1 год после СКП

Рисунок 3.14 – Динамика остроты зрения в группах 1(Р) КНР и 2(Р) КВР

Измерение остроты зрения с коррекцией показало, что к концу периода наблюдения КОЗ повысилась до $0,48 \pm 0,27$ у пациентов группы 1(Р) КНР и до $0,34 \pm 0,29$ – в группе 2(Р) КВР (Рисунок 3.14 В, Г, Таблица 3.15).

Таблица 3.15 – Повышение КОЗ у пациентов групп 1(Р) КНР и 2(Р) КВР в результате СКП

Этапы обследования (количество пациентов)	КОЗ, М±σ		
	1(Р) КНР	2(Р) КВР	всего
До операции (N)	0,11±0,12 (90)	0,09±0,15 (98)	0,10±0,14 (188)
При выписке (N)	0,15±0,12 (197)	0,08±0,09 (229)	0,11±0,11 (426)
Через 1 год (N)	0,31±0,46 (119)	0,17±0,38 (86)	0,25±0,44 (205)
Последнее посещение (N)	0,48±0,27 (156)	0,34±0,29 (114)	0,42±0,28 (270)

Динамика офтальмотонуса у пациентов с СКП

Одним из критериев осложненного течения послеоперационного периода было повышение ВГД после операции. Как видно в Таблице 3.16 и

на Рисунке 3.15, в общей группе в раннем послеоперационном периоде произошло повышение ВГД с $15,25 \pm 7,79$ до $17,73 \pm 2,44$ мм рт.ст. ($p \leq 0,05$).

Таблица 3.16 – ВГД у пациентов всей когортной группы на этапах обследования

Этапы обследования	ВГД, мм р.ст.						
	среднее	σ	N	разн.	σ (разн.)	t	p
До операции	15,25	7,79					
При выписке	17,73*	2,44	73	2,48	8,10	-2,62	0,011
Через 1 год	15,01**	6,18	157	1,60	8,76	-2,29	0,024
Последнее посещение	15,29**	6,06	241	1,22	8,31	-2,28	0,024

Примечание: Т-критерий для зависимых выборок. *различие достоверно по сравнению со значением до операции; **со значением при выписке.

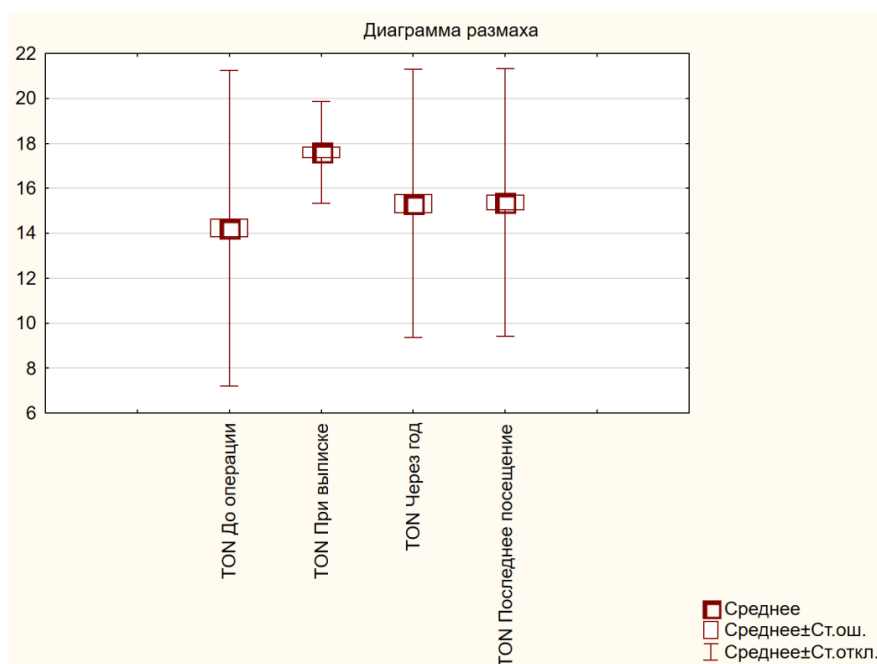


Рисунок 3.15 – Динамика ВГД до и после кератопластики в общей когортной группе пациентов

При этом при анализе результатов тонометрии отдельно в группе 1(Р) КНР отмечалось исходно более низкое ВГД – $10,90 \pm 5,80$ мм рт.ст., по сравнению с группой 2(Р) КВР – $16,29 \pm 6,94$ мм рт.ст. (Таблица 3.17).

Таблица 3.17 – ВГД у пациентов с КНР и КВР на этапах обследования

Этапы обследования (количество пациентов)	ВГД, мм рт.ст., $M \pm \sigma$		
	1 (Р) КНР	2 (Р) КВР	всего
До операции (N)	$10,90 \pm 5,80$ (125)	$16,29 \pm 6,94$ (203)	$14,23 \pm 7,02$ (328)
При выписке (N)	$17,82 \pm 2,07$ (33)	$17,49 \pm 2,37$ (67)	$17,60 \pm 2,27$ (100)
Через 1 год (N)	$14,72 \pm 4,77$ (102)	$15,87 \pm 6,82$ (115)	$15,33 \pm 5,96$ (217)
Последнее посещение (N)	$14,51 \pm 4,24$ (158)	$16,12 \pm 7,04$ (185)	$15,38 \pm 5,96$ (343)

К концу 1-го года отмечается стабилизация ВГД: в группе 1(Р) КНР до $14,72 \pm 4,77$, в группе 2(Р) КВР – до $15,87 \pm 6,82$ мм рт.ст. Однако у отдельных пациентов регистрировалось стабильное повышение офтальмотонуса на фоне развившейся после СКП глаукомы.

Таким образом, на основании ретроспективного когортного анализа результатов кератопластик, оценки влияния факторов риска послеоперационных осложнений и анализа функциональных результатов кератопластики обнаружено, что проведение СКП позволяет получить хороший функциональный результат и высокую частоту прозрачного приживления трансплантата (91%) только при неосложненном кератоконусе. Однако функциональные результаты СКП у пациентов с дистрофией, поствоспалительными помутнениями роговицы или с рекератопластиками были значительно хуже, а частота прозрачного приживления трансплантата роговицы при КВР составила только 60%.

Анализ выживаемости показал максимальную статистически значимую связь развития болезни трансплантата с предоперационным диагнозом и

повторной кератопластикой. Выживаемость трансплантата была достоверно выше в случае неосложненной кератопластики на контрлатеральном глазу в анамнезе.

Прослеживается связь риска болезни трансплантата с возрастом реципиента (минимальный – у пациентов до 30 лет, максимальный – у пациентов от 50 до 70 лет) и с полом (лучше показатели выживаемости трансплантата у мужчин).

Не было выявлено значимой зависимости частоты развития болезни трансплантата от сопутствующего диагноза. Однако при исходной васкуляризации ложа реципиента частота реакции отторжения трансплантата была в 2 раза выше. Прозрачное приживание трансплантата чаще наблюдалось при операциях с факичным статусом глаз (73%) и при послойной кератопластике (66%).

3.2. Сравнительное исследование данных пациентов ретроспективных групп с кератопластикой низкого и высокого риска

Исследование включало следующие разделы:

- анализ клинических данных пациентов ретроспективных групп сравнения;
- исследование характера и частоты послеоперационных осложнений;
- анализ времени жизни трансплантата роговицы;
- выявление предикторов послеоперационного помутнения трансплантата;
- построение регрессионной модели времени жизни трансплантата.

3.2.1. Анализ клинических данных пациентов ретроспективных групп сравнения

Из общей когорты пациентов, которым была выполнена СКП в период с 2011 по 2019 гг. (n = 493), с учетом полноты данных и записей были выбраны

93 медицинские карты, включающие пациентов с кератоконусом, дистрофией, исходами воспалительной патологии роговицы, болезнью трансплантата.

Достаточную величину выборки определили с помощью анализа мощности для двух независимых выборок (требуемое значение – $n = 42$). Выборка составляет 18% от объема генеральной совокупности, что позволяет обеспечить необходимую точность результатов наблюдения.

Среди выбранных 93 карт имели место следующие первичные диагнозы пациентов (Рисунок 3.16, Таблица 3.18).



Рисунок 3.18 – Первичные диагнозы пациентов

Таблица 3.18 – Первичные диагнозы пациентов ретроспективных групп сравнения

Основные диагнозы перед операцией	Всего
Эктазии	
Кератоконус	47 (51%)
Дистрофии роговицы	
Псевдофакичная буллезная кератопатия	7 (8%)
Дистрофия роговицы	5 (5%)
Исходы воспалительной патологии роговицы	
Язва роговицы	15 (16%)
Помутнение роговицы	8 (5%)
Бельмо роговицы	2 (2%)
Слипчивая лейкома	5 (5%)
Фистула роговицы	4 (4%)

Эрозия роговицы	1 (1%)
Рекератоластика	
Болезнь трансплантата роговицы	2 (2%)
Всего	93 (100%)

В зависимости от первичного диагноза, являвшегося показанием к кератоластике, 93 случая кератоластики без рандомизации были разделены на две группы:

- группа 1С (сравнения) – кератоластика низкого риска (КНР) – если пациенту был выставлен диагноз кератоконус, и при этом не было сопутствующих осложняющих диагнозов (n = 42);

- группа 2С (сравнения) – кератоластика высокого риска (КВР) – при наличии дистрофии роговицы (псевдофакичной буллезной кератопатии, первичной дистрофии), исходов воспалительной патологии роговицы (эрозии, роговицы, язвы, фистулы роговицы, слипчивые лейкомы), осложненного кератоконуса или рекератоластики (n = 51).

Из электронных медицинских карт из базы Medwork и архивных медицинских карт были получены диагностические данные офтальмологических обследований пациентов: осмотр и консультация офтальмологом, рефрактометрия, кератометрия, визометрия, тонометрия, величина ПЭК, теста Ширмера, данные ОКТ переднего отрезка, ЭФИ, КЧСМ.

Как видно из Таблицы 3.19, средний возраст пациентов на момент трансплантации составлял 41 ± 17 лет в группе 1(С) КНР и 52 ± 15 лет – в группе 2(С) КВР, $p \leq 0,05$. Разница возраста в группах объясняется тем, что кератоконус обычно выявляется и оперируется в молодом возрасте, а КВР: эрозии, фистулы, буллезные кератопатии – в зрелом возрасте.

Всего в группах исследования было 55 мужчин (59%) и 38 женщин (41%). При сравнении гендерного состава групп 1(С) и 2(С) выявлено различие по полу: в группе 1(С) преобладали мужчины (68%), $p \geq 0,05$, в группе 2(С) – женщины (56%).

Таблица 3.19 – Гендерный состав ретроспективных групп сравнения

Показатель	Количество (%) в группах		Достоверность	
	1(С) КНР (n=42)	2(С) КВР (n=51)	p	t-зн. Стьюдента*
Возраст	41,12±17,60	52,74±13,36	0,04	-3,33
Пол:				
- мужской	40 (68%)	15 (44%)	0,02	Хи-кв. Пирсона**
- женский	19 (32%)	19 (56%)		

Примечания: *метод кросстабуляции; **Т-критерий для независимых выборок.

Необходимо отметить, что аналогичное возрастное и гендерное соотношение было выявлено и в когортной группе пациентов с кератопластикой (n = 493): 58% мужчин и 42% женщин. Возраст в группах КНР и КВР также различался – 33±12,1 и 57±15,8 лет соответственно, $p \leq 0,05$.

Результаты офтальмологического обследования пациентов ретроспективных групп сравнения

В Таблице 3.20 представлено сравнение номинальных показателей офтальмологических обследований пациентов ретроспективных группы сравнения на этапе госпитализации перед кератопластикой.

Таблица 3.20 – Средние значения (M) и достоверность различий клинических показателей в группах КНР и КВР до СКП

Показатель	Группа 1(С) КНР, Группа 2(С) КВР					
	M (1С), n = 42	M (2С), n = 51	t-знач.	p	σ (1С)	σ (2С)
Тест Ширмера, мм	13,96	9,77*	2,39	0,020	6,25	7,71
ПЭК, кл/мм ²	2388,27	2499,50	-0,21	0,836	714,13	238,29
Глубина передней камеры, мм	3,44	2,76*	3,75	0,001	0,62	0,90
НКОЗ	0,02	0,03	-0,94	0,349	0,02	0,07
КОЗ	0,10	0,19	-1,45	0,160	0,06	0,25
ВГД, мм рт. ст.	13,37	18,83*	-2,93	0,005	5,29	8,60
Глубина передней камеры (UZV), мм	4,32	2,98	1,89	0,199	0,62	0,00

Толщина хрусталика (UZV), мм	3,45	3,61	-0,52	0,657	0,27	0,00
Длина глаза (UZV), мм	24,53	24,19	0,43	0,674	1,98	1,74
КЧСМ, Гц	37,90	34,44	1,00	0,333	6,54	8,53
Минимальная толщина роговицы (кератотопограф), мм	364,77	578,00*	-3,37	0,002	73,91	272,16
Максимальная толщина роговицы (кератотопограф), мм	658,68	621,00	0,41	0,688	157,79	37,40

Примечание: *достоверность различий между группами КНР и КВР (Т-критерий для независимых выборок), $p \leq 0,05$.

При сравнении исходных дооперационных показателей пациентов исследуемых групп сделаны следующие заключения.

Значительно отличаются показатели теста Ширмера: у пациентов с КВР они на 30% ниже, чем при неосложненном кератоконусе ($p \leq 0,05$). При кератоконусе не наблюдается значимой связи с синдромом сухого глаза, в отличие от КВР, где данный синдром является фактором риска развития патологии.

Глубина передней камеры у пациентов группы 2(С) КВР на 20% ($p \leq 0,05$) меньше, чем у пациентов группы 1(С) КНР, т.к. при кератоконусе происходит конусовидное выпячивание роговицы, в результате чего она углубляется. При КВР имеют место спаечные и воспалительные процессы, при которых передняя камера мелкая.

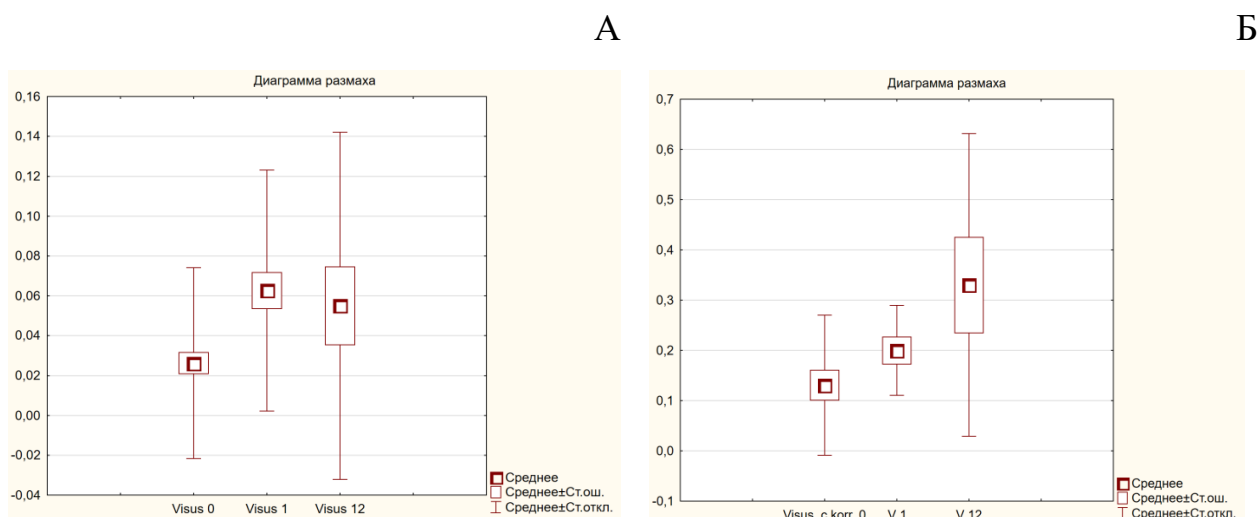
Среднее значение ВГД достоверно ниже у пациентов с кератоконусом ($13,37 \pm 5,29$), по сравнению с группой КВР ($18,83 \pm 8,60$ мм рт.ст.). Возможной причиной гипертензии могут быть сопутствующее воспалительные заболевания увеального тракта, наличие синехий и спаек. Повышенное ВГД как фактор риска развития недостаточности трансплантата указывается в публикациях [79, 93].

Минимальная толщина роговицы у пациентов с кератоконусом составляет 63% от этого показателя у пациентов группы КВР ($p \leq 0,05$), что объясняется истончением роговицы при этой патологии. Это предсказуемо,

поскольку при кератоконусе происходит истончение за счет дегенеративных процессов, тогда как при КВР возможно утолщение роговицы в случае рубцов и помутнений.

Различие показателя плотности эндотелиальных клеток (ПЭК) составляет 4% в группах 1(С) КНР и 2(С) КВР и не достигает статистической значимости. Остальные показатели также достоверно не отличаются в ретроспективных группах сравнения.

На Рисунке 3.17 представлена динамика показателей НКОЗ и КОЗ при предоперационном осмотре, через 1 мес. и 1 год после кератопластики у пациентов групп 1(С) КНР и 2(С) КВР.



А – НКОЗ, Б – КОЗ

Рисунок 3.17 – Динамика остроты зрения до операции (0), через 1 месяц после кератопластики (1) и 1 год после операции (12) в общей ретроспективной группе сравнения (n = 93)

В Таблице 3.21 показаны функциональные результаты СКП в ретроспективных группах сравнения 1(С) КНР и 2(С) КВР: острота зрения, данные тонометрии, ПЭК до кератопластики, через 3 и 12 мес. после операции.

Таблица 3.21 – Динамика функциональных результатов СКП в ретроспективных группах сравнения

Показатели	Группа 1(С) КНР, Группа 2(С) КВР до и после операции						
	этапы	М (1С), n = 42	М (2С), n = 51	t-знач.	P	σ (1С)	σ (2С)
НКОЗ	0	0,02	0,03	-0,94	0,349	0,02	0,07
НКОЗ	12	0,07*	0,04	0,83	0,419	0,10	0,04
КОЗ	0	0,10	0,19	-1,45	0,160	0,06	0,25
КОЗ	12	0,36*	0,20	0,66	0,527	0,33	0,14
ВГД, мм рт. ст.	0	13,37	18,83	-2,93	0,005**	5,29	8,60
ВГД, мм рт. ст.	12	19,29*	18,00	0,31	0,761	7,76	7,72
ПЭК, кл/мм ²	0	2388,27	2499,50	0,21	0,50	714,13	238,29
ПЭК, кл/мм ²	3	2325,00	2045,00	1,01	0,80	257,21	354,56
ПЭК, кл/мм ²	12	1779,50*	1459,50*	1,90	0,89	247,57	227,22

Примечания: *достоверность различий с показателем до операции ($p \leq 0,05$), Т-критерий для зависимых выборок; **достоверность различий между группами 1(С) КНР и 2(С) КВР, Т-критерий для независимых выборок.

Этапы: 0 – госпитализация перед кератопластикой; 3 – через 3 мес. после операции; 12 – через 12 мес. после операции.

До проведения операции выявляется достоверное различие показателя ВГД между группами 1(С) КНР и 2(С) КВР, такой же результат был получен в когортной ретроспективной группе.

При сравнении показателей до и после операции получен хороший функциональный результат по остроте зрения у пациентов с кератоконусом (группа 1(С) КНР): повышение НКОЗ в 3,5 раза, КОЗ – на 0,26. В группе 2(С) КВР практически не получено прироста остроты зрения: КОЗ составляет 0,2 после операции.

Через 1 год после кератопластики в общей группе сравнения НКОЗ повысилась на 0,11, КОЗ – на 0,20, однако в группе 2(С) КВР прирост НКОЗ был в 4 раза меньше, а КОЗ – в 1,3 раза меньше, чем в группе 1(С) КНР.

Снижение показателя ПЭК к 3-му мес. после операции было минимальным (до 3%) в группе 1(С) КНР, но было значительнее в группе 2(С) КНР, составив 19%. Потеря эндотелиальных клеток за 1-й год после операции, оцениваемая по показателю ПЭК, составила 26% в группе КНР и 42% в группе КВР, в среднем для всей группы сравнения – 33%.

Так же, как в когортной группе, перед операцией наблюдается достоверно более низкое ВГД в группе 1(С) КНР – $13,37 \pm 5,29$, по сравнению с $18,83 \pm 8,60$ мм рт.ст. Через 1 год после кератопластики в обеих группах ВГД на сравнимом уровне: $19,29 \pm 7,76$ в группе 1(С) КНР и $18,00 \pm 7,72$ мм рт.ст. в группе 2(С) КВР.

Средние показатели офтальмотонуса в общей ретроспективной группе представлены на Рисунке 3.18 и показывают умеренное повышение показателя на 6% через 1 мес. и на 20% – через 1 год после операции.

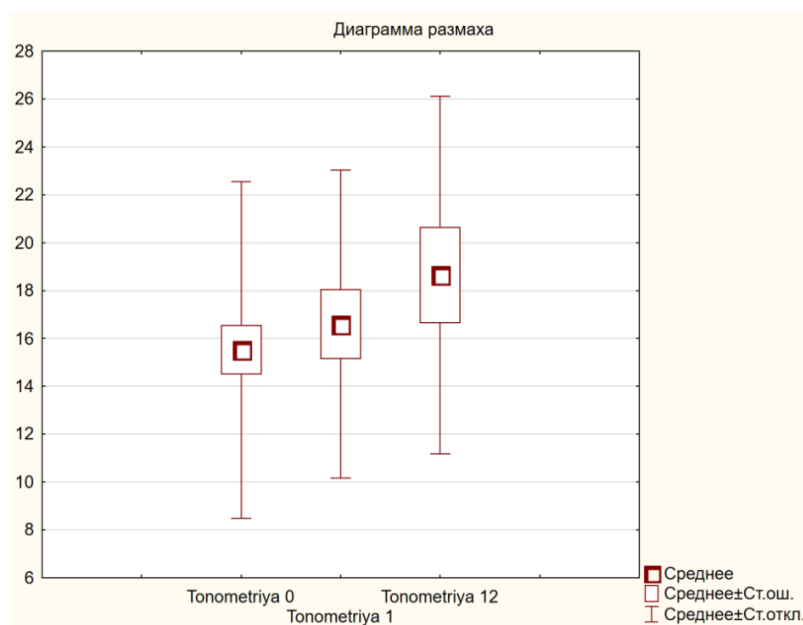


Рисунок 3.18 – Показатели ВГД в общей группе сравнения до операции (0), через 1 мес. после кератопластики (1) и через 1 год после операции (12)

Из всех пациентов через 1 год после СКП у одного пациента отмечается умеренное повышение ВГД до 24 мм рт.ст. и значимое повышение – до 34 и 35 мм рт. ст. у двоих пациентов. У последних офтальмогипертензия сочетается с развитием послеоперационных осложнений: помутнением трансплантата и неоваскуляризацией.

Характеристика донорского материала в группах сравнения

Время от момента смерти до энуклеации с целью получения донорского материала составляло до 12 часов. Одновременно производили забор венозной крови для проведения экспресс анализов на ВИЧ, гепатиты В и С.

Не выявлено достоверных различий в характеристиках донорского материала для пациентов в группах сравнения 1(С) и 2(С). Возраст донора, а также временные показатели забора и консервации донорской роговицы достоверно не отличались (Таблица 3.22).

Таблица 3.22 – Средние значения и достоверность различий параметров донорского материала в группах 1(С) КНР и 2(С) КВР (Т-критерий для независимых выборок)

Номинальные переменные	М (1С)	σ (1С)	М (2С)	σ (2С)	t-знач.	p
Возраст донора, лет	38,69	14,39	41,50	9,87	-0,58	0,56
Время от момента смерти до энуклеации, ч	13,43	6,96	11,40	4,20	0,88	0,38
Время от момента смерти до консервации, ч	16,78	6,92	15,00	4,88	0,76	0,45
Срок консервации, ч	50,81	27,57	43,20	31,09	0,75	0,45
ПЭК (клеток/мм ²)	3078,38	263,53	3017,00	85,21	0,72	0,47
Категориальная переменная						
Показатель трансплантабельности, n			p			
3А	30	6	≥0,05		86%	86%
3В	5	1			14%	14%

Показатель трансплантабельности донорской роговицы также не отличался в обеих группах ($p \geq 0,05$). Нижний предел плотности эндотелиальных клеток донорской роговицы составлял 2200 клеток/мм².

Виды кератопластики, применявшиеся в ретроспективных группах сравнения

В группах 1(С) КНР и 2(С) КВР применялись следующие хирургические методики: сквозная кератопластика, СКП с фемтосопровождением и СКП, комбинированные с имплантацией ИОЛ. Не было выявлено статистически значимого преобладания какого-либо типа оперативного вмешательства между группами сравнения, $p \geq 0,05$ (Таблица 3.23).

Таблица 3.23 – Виды кератопластик, выполненных в ретроспективных группах сравнения

Виды кератопластик	1(С) КНР (n = 42)	2(С) КВР (n = 51)	Всего (n = 93)
СКП	29 (69%)	29 (58%)	58 (63%)
СКП (фемто)	8 (19%)	7 (13%)	15 (16%)
СКП + факоэмульсификация катаракты + имплантация ИОЛ	5 (12%)	7 (13%)	12 (13%)
СКП + экстракапсулярная экстракция катаракты	0	4 (8%)	4 (4%)
СКП + экстракапсулярная экстракция катаракты + имплантация ИОЛ	0	1 (2%)	1 (1%)
СКП (фемто) + экстракапсулярная экстракция катаракты + имплантация ИОЛ	0	1 (2%)	1 (1%)
СКП + удаление ИОЛ	0	1 (2%)	1 (1%)
СКП + пластика радужки	0	1 (2%)	1 (1%)

Наиболее часто выполнялась СКП – в 69% случаев в группе 1(С) и в 58% – в группе 2(С). У 6 пациентов в анамнезе уже была успешная кератопластика на контралатеральном глазу. Фемтосопровождение СКП

применялось в 16% случаев. У пациентов с показаниями к СКП в сочетании с осложненной или травматической катарактой в 20% случаев были выполнены комбинированные операции.

Послеоперационное фармакологическое сопровождение включало антибиотики, антисептики, кератопротекторы, увлажняющие препараты в виде капель и гелей. Дозировка противовоспалительных препаратов или назначение дополнительных методов лечения, таких как глюкокортикоиды или иммунодепрессанты, зависели от исходного фона и клинического состояния каждого пациента. Плановые визиты пациентов в послеоперационном периоде осуществлялись каждые 2 месяца в 1-й год наблюдения и затем ежегодно.

3.2.2. Исследование характера и частоты послеоперационных осложнений

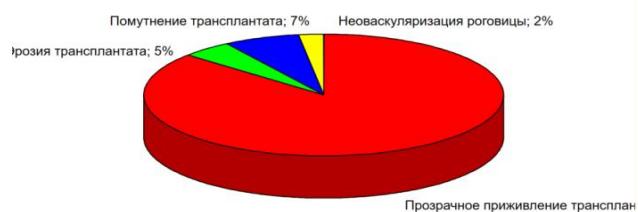
На основании данных архивных медицинских карт было проанализировано развитие послеоперационных осложнений в группах 1(С) КНР и 2(С) КВР в течение послеоперационного периода наблюдения (через 1, 3, 5, 7, 9, 12 месяцев).

Как показано на Рисунках 3.19 и 3.20, уже в раннем послеоперационном периоде осложнения в 2 раза чаще регистрировались у пациентов с КВР. В обеих группах одинаково часто у пациентов развивался увеит (2%), помутнение роговицы (2-5%). Однако наиболее тяжелые поражения – язва, фистула роговицы и болезнь трансплантата – были в группе 2 (С) КВР. Наибольшее количество осложнений, включая язву, фистулу, увеит, помутнение трансплантата роговицы, регистрировалось к 5-му месяцу послеоперационного периода: 11% в группе 1(С) КНР и 18% – в группе 2(С) КВР. В это же время частота развития болезни трансплантата увеличивается уже до 5% в группе 2(С) КВР и до 7% – в группе 1(С) КНР.

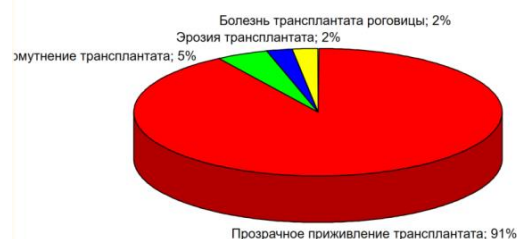
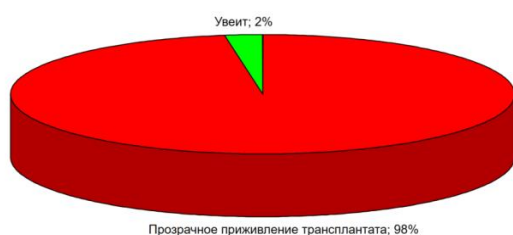
Группа 1(С) КНР, n = 42



Группа 2(С) КВР, n = 51



1-й месяц послеоперационного периода



3-й месяц послеоперационного периода

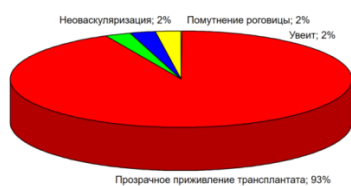


5-й месяц послеоперационного периода

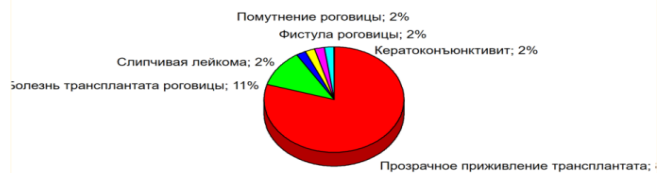
Рисунок 3.19 – Виды и частота осложнений в период 1-5 месяцев послеоперационного периода в группе 1(С) КНР и 2(С) КВР

К 7-му месяцу в группе 2(С) КВР также отмечается максимальное количество осложнений (19%), в т.ч. болезнь трансплантата в 11% случаев (см. Рисунок 3.20).

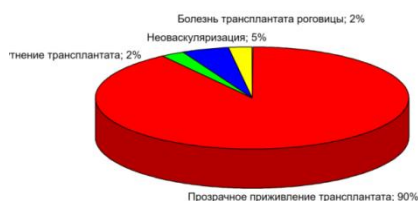
Группа 1(С) КНР, n = 42



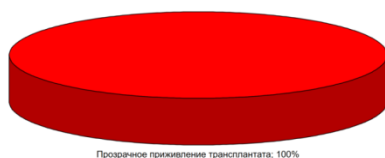
Группа 2(С) КВР, n = 51



7-й месяц послеоперационного периода



9-й месяц послеоперационного периода



12-й месяц послеоперационного периода

Рисунок 3.20 – Виды и частота осложнений в период 7-12 месяцев послеоперационного периода в группах 1(С) КНР и 2(С) КВР

К концу 1-го года наблюдения большая часть осложненных случаев все также была в группе 2(С) КВР: помутнение трансплантата, буллезная кератопатия, неоваскуляризация и болезнь трансплантата (Таблица 3.24).

Таблица 3.24 – Характер и частота осложнений послеоперационного периода в исследуемых группах в течение 1-го года после кератопластики

Прозрачное приживление / Осложнения	Группа	Этап наблюдения после операции (мес.)					
		1	3	5	7	9	12
Прозрачное приживление	1(С) КНР	93%	98%	88%	94%	90%	95%
	2(С) КВР	86%	91%	82%	81%	98%	81%
Рубцы и помутнение трансплантата	1(С) КНР			2%	2%	2%	
	2(С) КВР	7%	5%	5%	2%		2%

Увеит	1(С) КНР	5%	2%	2%	2%		
	2(С) КВР			2%			
Эрозия трансплантата роговицы	1(С) КНР	2%					
	2(С) КВР	5%	2%				
Язва трансплантата роговицы	1(С) КНР						
	2(С) КВР			2%			
Фистула трансплантата роговицы	1(С) КНР						
	2(С) КВР			2%	2%	2%	
Неоваскуляризация трансплантата	1(С) КНР				2%	5%	5%
	2(С) КВР	2%					
Истончение бельма роговицы	1(С) КНР						
	2(С) КВР			2%			
Слипчивая лейкома	1(С) КНР						
	2(С) КВР				2%		
Кератоконъюнктивит	1(С) КНР						
	2(С) КВР				2%		
Буллезная кератопатия	1(С) КНР						
	2(С) КВР						5%
Болезнь трансплантата роговицы	1(С) КНР			7%		2%	
	2(С) КВР		2%	5%	11%		7%

Предметом исследования в данной работе были случаи послеоперационного помутнения (болезни трансплантата). В медицинской документации отслеживалась оценка прозрачности трансплантата при каждом визите и регистрация болезни трансплантата. Она определялась также в случае проведения рекератоластики и при потере центральной прозрачности трансплантата, вызвавшей ухудшение зрения в течение, как минимум, трех месяцев подряд. Кроме того, если пациент получал курс консервативной терапии болезни трансплантата, то это тоже расценивалось как случай начавшейся или законченной болезни трансплантата и ППТ.

В результате найдены данные о 25 случаях развития болезни трансплантата из общего числа пациентов ретроспективных групп сравнения (n = 93). Данные о соотношении количества осложнений в группах приведены в Таблице 3.25.

Таблица 3.25 – Частота развития болезни трансплантата в ретроспективных группах сравнения

Группы сравнения	Прозрачное приживление	Помутнение трансплантата
1(С) КНР, n = 42	36 (86%)	6 (14%)*
2(С) КВР, n = 51	32 (63%)	19 (37%)*
Среднее для общей группы, n = 93	68 (73%)	25 (27%)

Примечание: *достоверность различий между группами: хи-квадрат Пирсона: 18,2, $p \leq 0,05$.

В осложненных случаях послеоперационная терапия дополнительно включала введение кортикостероидов, кератопротекторов – в виде форсажа; физиопроцедуры, парентерально – антибиотиков, кортикостероидов, даларгина, глюкозо-витаминной смеси; иммунодепрессанта циклоспорина (рестасис 2 раза в день 2-3 мес.) в каплях. Тактика лечения при развитии ПШТ определялась на основании решения лечащего врача-офтальмохирурга или консилиумом и могла включать рекератопластику или курсы консервативной терапии болезни трансплантата роговицы.

Как показал анализ медицинских карт, при развитии осложнений пациентам исследуемых групп назначались: курсы консервативной терапии – в 21 случае; выполнялись снятие непрерывного или узловых швов – в 3 случаях; аутоконъюнктивопластика – в 3 случаях; лазерная вазодемаркация – в 2 случаях; кератопластика послойная лимбальная – в 1 случае.

Рекератопластика по поводу болезни трансплантата была выполнена в 10 случаях: 2 – в группе 1(С) КНР и 8 – в группе 2(С) КВР. В том числе, у

двоих пациентов – в течение 1-го месяца после операции (рекератоластика и пластика радужки).

3.2.3. Анализ времени жизни трансплантата роговицы

Представленный анализ результатов кератоластики в когортном исследовании 493 случаев показал максимальную статистически значимую связь развития болезни трансплантата с кератоластикой высокого риска, предоперационным диагнозом и рекератоластикой. В аналогичном анализе Каплан-Мейера для ретроспективных групп сравнения, и в этой части нашего исследования, несмотря на 5-кратно меньший объем группы, полученный результат подтвердился.

Анализ Каплан-Мейера подтвердил статистически значимую связь принадлежности пациента к группе 1 (С) КНР или 2 (С) КВР и риска развития отторжения трансплантата (Рисунок 3.21). Как видно на графике и подтверждается значением критерия Гехана-Вилкоксона (Стат. крит. = 2,38, $p=0,01$), различие трендов ретроспективных групп сравнения статистически достоверно.

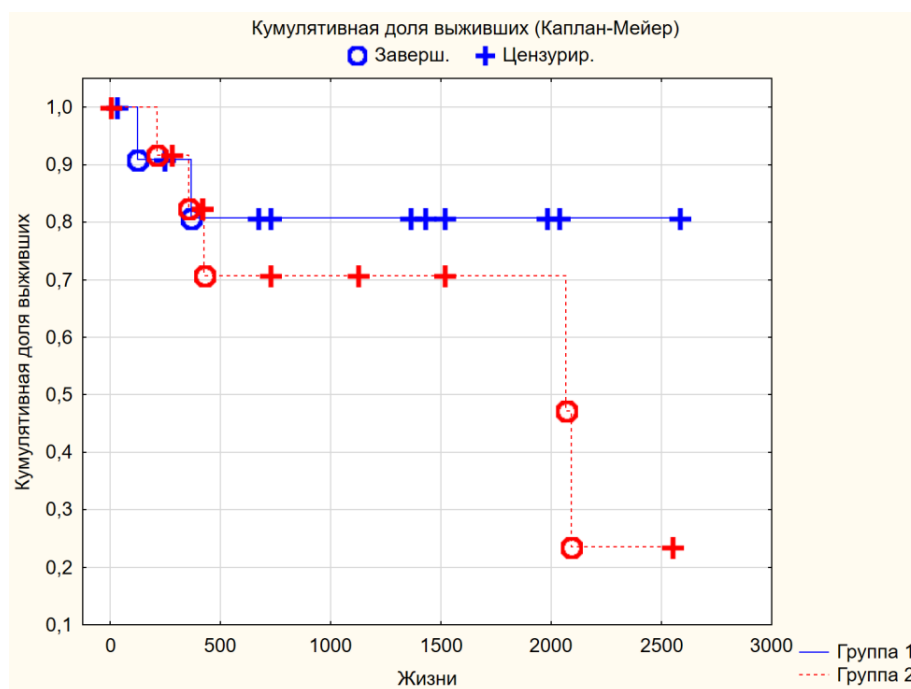


Рисунок 3.21 – Анализ выживаемости трансплантата в группах 1(С) КНР (Группа 1) и 2(С) КВР (Группа 2): кумулятивная доля выживших по группам

Средние значения времени выживания трансплантатов в группах представлены в Таблице 3.26.

Таблица 3.26 – Длительность прозрачного приживления трансплантата роговицы (в днях) у пациентов в ретроспективных группах сравнения

Группа	Пациенты групп сравнения 1(С) КНР и 2(С) КВР. Число дней прозрачного приживления трансплантата					
	медиана	М (среднее)	σ	N ценз.	N цен.	общее N
1(С) КНР	1043	1088	846	2	10	12
2(С) КВР	425	936	846	5	8	13
Итого	726	1009	832	7	18	25

Была подтверждена также значимая связь первичного диагноза и риска развития болезни трансплантата (Рисунок 3.22).

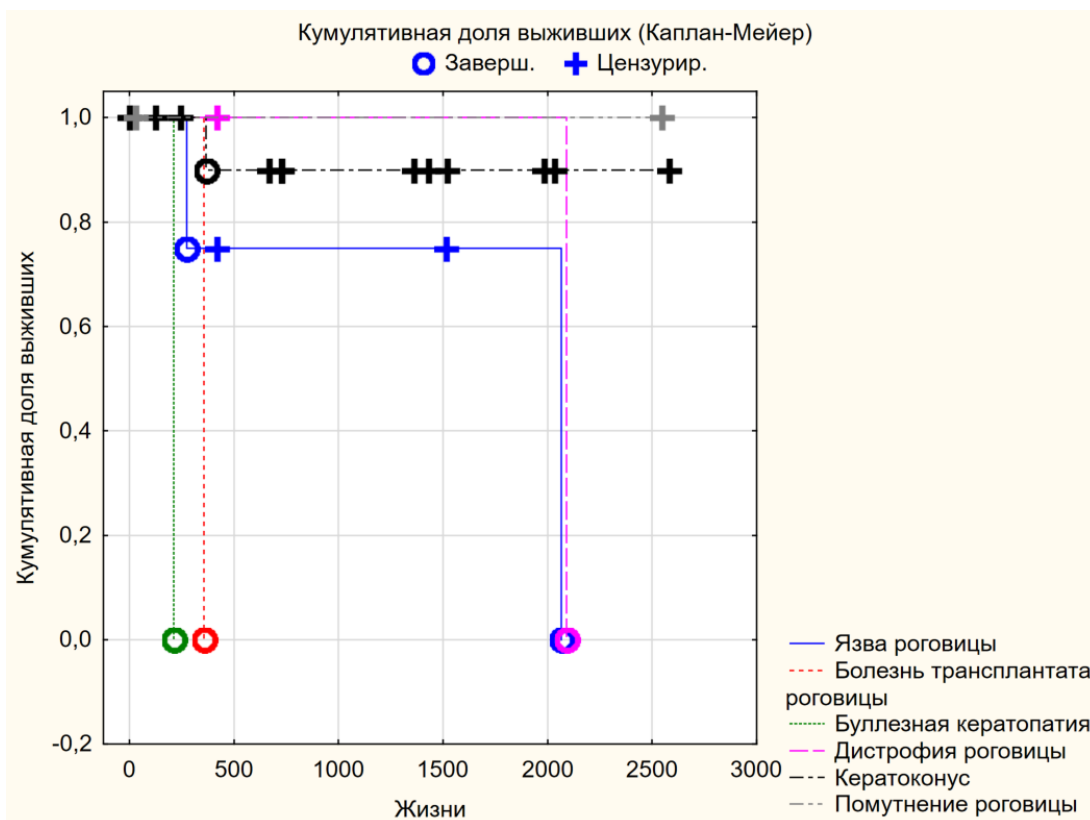


Рисунок 3.22 – Анализ выживаемости трансплантата в группах с разным первичным диагнозом. Хи-квадрат = 10,35; p = 0,06

Более длительное время прозрачного приживления зафиксировано для кератоконуса и помутнения роговицы, меньшее – при рекератопластике и буллезной кератопатии.

3.2.4. Выявление предикторов послеоперационного помутнения трансплантата

Для выявления факторов (предикторов), ассоциированных с последующим развитием ППТ, сравнивалась встречаемость различных клинических признаков в периоперационном периоде у пациентов с прозрачным приживлением трансплантата, а также случаи развившегося впоследствии помутнения трансплантата и проверялась гипотеза о влиянии того или иного фактора на развитие болезни трансплантата.

Поскольку большинство исследуемых переменных имело категориальный характер, для их сравнения использовался метод кросстабуляции. Для двух независимых выборок при номинальном характере переменных применялся Т-тест. Из всех имеющихся в документации номинальных показателей (тест Ширмера, ПЭК, глубина передней камеры, НКОЗ, тонометрия, КЧСМ, минимальная и максимальная толщина роговицы) только тест Ширмера показал достоверное различие между группами пациентов с прозрачным приживлением и ППТ (Таблица 3.27).

Таблица 3.27 – Достоверность различия дооперационного значения теста Ширмера при прозрачном приживлении (0) и при развитии ППТ (1)

Переменная	Средние значения и достоверность различия*					
	М (0)	М (1)	t-знач.	p	σ (0)	σ(1)
Тест Ширмера (мм)	14,38	8,62	3,38	0,001	7,14	4,70

Примечание: *Т-критерий для независимых выборок.

Проанализированы также послеоперационные факторы, обычно рассматриваемые как имеющие влияние на дальнейшее развитие болезни трансплантата. Однако в 1-й месяц после операции достоверных различий

исследуемых показателей у пациентов с прозрачным приживлением и с послеоперационным помутнением трансплантата не было выявлено (Таблица 3.28).

Таблица 3.28 – Сравнение послеоперационных показателей при прозрачном приживлении (0) и при развитии ППТ (1)

Показатели	Средние значения и достоверность различия*					
	М (0)	М (1)	t-знач.	p	σ (1)	σ (0)
Количество швов на роговице	10,56	8,50	0,70	0,49	7,18	7,71
Диаметр трансплантата, мм	8,20	8,22	-0,64	0,53	0,10	0,09
Эпителизация трансплантата на (сут.)	6,71	8,00	-0,56	0,58	4,19	5,41
Неоваскуляризация (квадранты)	1,60	2,00	-0,52	0,62	0,89	1,41
Глубина передней камеры, мм	2,76	2,40	-1,48	0,15	0,84	0,60

Примечание: *Т-критерий для независимых выборок.

В Таблице 3.29 представлена частота клинических признаков патологии переднего и заднего отделов глаза, выявляемых при предоперационном офтальмологическом обследовании у пациентов с последующим прозрачным приживлением трансплантата роговицы и с развитием ППТ.

Таблица 3.29 – Клинические признаки патологии глаза в предоперационном периоде у пациентов с последующим прозрачным приживлением трансплантата (0) и при развитии ППТ (1)

Показатель	Частота встречаемости показателя (%)		Достоверность различий	
	прозрачное приживление, 68 (73%)	ППТ, 25 (27%)	p	хи-кв. Пирсона
Веки и глазная поверхность				
Патология век	5 (8%)	5 (19%)	$\geq 0,05$	2,09
Конъюнктивальная инъекция	14 (22%)	5 (17%)	$\geq 0,05$	0,87

Наличие отделяемого с конъюнктивы	53 (82%)	22 (76%)	$\geq 0,05$	0,61
Синдром сухого глаза 2-4 ст.	6 (9%)	9 (36%)*	0,04	4,2
Роговица				
Гиперплазия эпителия (количество квадрантов)	14 (22%)	16 (55%)*	0,02	11,4
Центральные рубцы эпителия	2 (3%)	5 (17%)*	0,04	6,24
Отек стромы роговицы	22 (34%)	19 (66%)*	0,005	7,85
Тотальное помутнение роговицы	16 (25%)	15 (52%)*	0,03	6,44
Неоваскуляризация (количество квадрантов)	20 (32%)	14 (54%)	$\geq 0,05$	5,85
Эрозия роговицы	3 (5%)	2 (7%)	$\geq 0,05$	0,19
Язва роговицы	8 (13%)	5 (17%)	$\geq 0,05$	0,37
Фистула роговицы	4 (6%)	6 (21%)	$\geq 0,05$	4,33
Эндотелиальная дистрофия	11 (17%)	15 (52%)*	0,0005	11,81
Патология десцеметовой мембраны	14 (22%)	7 (25%)	$\geq 0,05$	0,19
Передняя камера, радужка				
Синехии передней камеры	3 (5%)	1 (4%)	$\geq 0,05$	0,07
Радужка светлая	43 (68%)	21 (75%)	$\geq 0,05$	0,42
Радужка темная	20 (31%)	7 (25%)		
Субатрофия радужки	14 (22%)	12 (42%)	$\geq 0,05$	6,9
Хрусталик				
Катаракта	6 (9%)	4 (14%)*	0,01	10,6
Афакия	2 (3%)	6 (21%)		
Наличие ИОЛ	2 (3%)	5 (17%)*	0,01	5,7
Витреальная патология				
Деструкция, помутнения	17 (26%)	8 (27%)	$\geq 0,05$	0,01

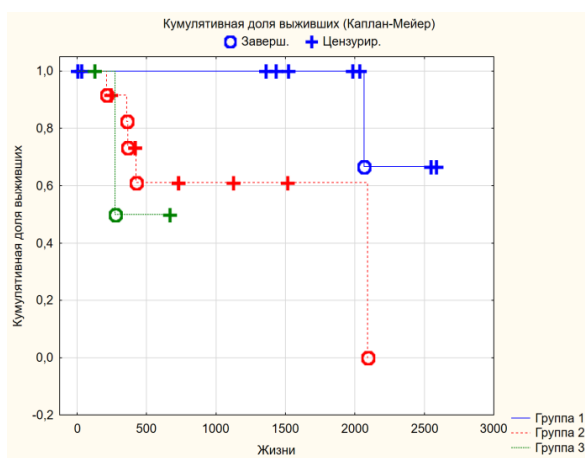
Примечание: *достоверность различий с группой с прозрачным приживлением трансплантата, $p \leq 0,05$.

Из Таблицы 3.29 следует, что частота указанных показателей в дооперационном периоде у пациентов с ППТ достоверно отличается от пациентов с прозрачным приживлением трансплантата: Наличие синдрома сухого глаза, Гиперплазия эпителия, Центральные рубцы эпителия, Отек стромы роговицы, Тотальное помутнение роговицы, Эндотелиальная дистрофия, Катаракта, Афакия, Наличие ИОЛ.

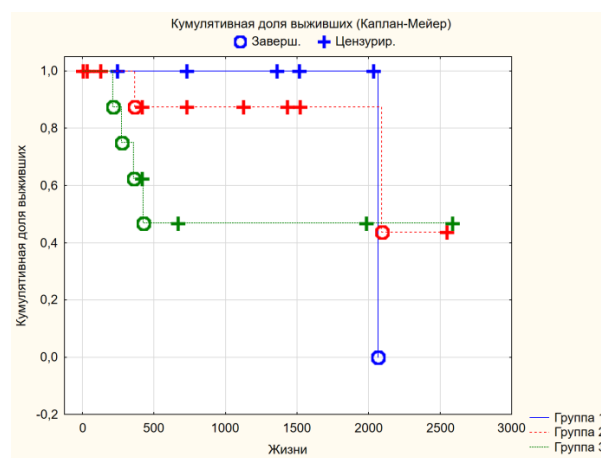
Для подтверждения гипотезы о значимости этих факторов был проведен анализ Каплан-Мейера. Значимость показателя теста Ширмера и диагноза ССГ определяли по времени выживания трансплантата роговицы с группирующей переменной – ССГ. При этом мы выделили три значения этой категориальной переменной: 1 – нет ССГ или 1-я ст. ССГ; 2 – ССГ 2-3 ст.; 3 – ССГ 4 ст.

График кумулятивной доли выживания трансплантата в группах с ССГ разной степени показан на Рисунке 3.26А.

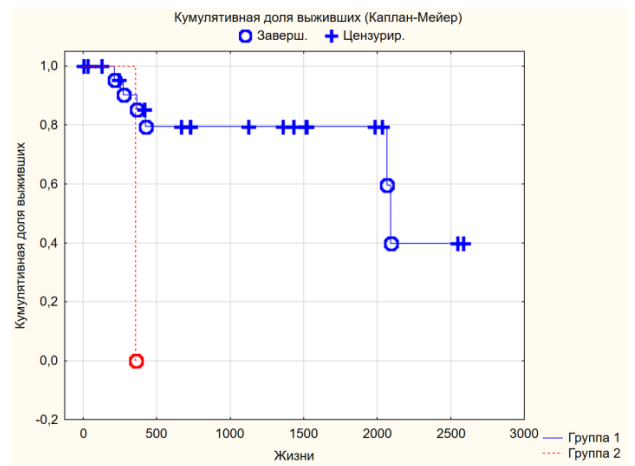
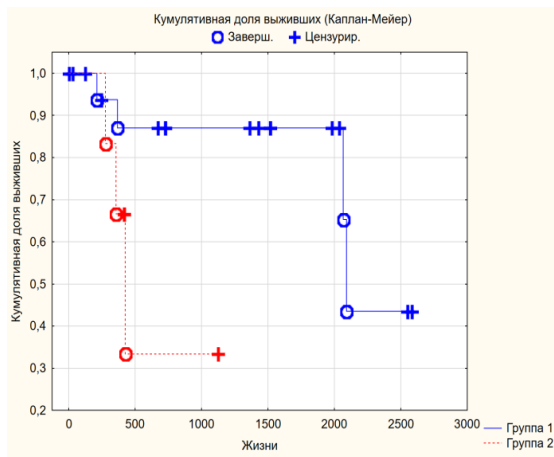
Как видно на графиках Рисунка 3.26 и представлено в Таблице 3.30, наличие ССГ, глубокого тотального помутнения роговицы, дистрофии эндотелия или имплантации ИОЛ до кератопластики у пациента до операции значительно ухудшало прогноз выживания трансплантата. Значимость предиктора определялась уровнем Хи-квадрата и p .



А. Синдром сухого глаза. Группа 1 – ССГ 0 или 1-я ст.; Группа 2 – ССГ 2-3 ст.; Группа 3 – ССГ 4 ст.



Б. Помутнение роговицы. Группа 1 – нет; Группа 2 – центральное помутнение; Группа 3 – глубокое тотальное помутнение роговицы



В. Дистрофия эндотелия. Группа 1 – нет дистрофии; Группа 2 – есть дистрофия
 Г. Наличие ИОЛ до кератопластики. Группа 1 – нет; Группа 2 – есть

А. – с синдромом сухого глаза; Б. – с помутнением роговицы;

В. – с дистрофией эндотелия; Г. – с наличием ИОЛ

Рисунок 3.26 – Анализ выживаемости трансплантата по группам с дооперационной патологией

Таблица 3.30 – Длительность прозрачного приживления трансплантата роговицы (в днях) у пациентов, в зависимости от наличия или степени выраженности анализируемых предикторов

Предиктор	Число дней прозрачного приживления трансплантата (статистические показатели)					
	Me	M (среднее)	σ	N (неценз)	N (ценз.)	N
Синдром сухого глаза						
ССГ 0 или 1 ст.	1749	1554	913	1	9	10
ССГ 2-3 ст	421	718	579	5	7	12
ССГ 4 ст.	275	356	280	1	2	3
Хи-квадрат = 4,04; p = 0,13						
Помутнение роговицы						
1 – нет помутнения	1437	1324	723	1	5	6
2 – центральное	726	943	868	2	9	11
3 – глубокое стромальное	421	864	899	4	4	8

Хи-квадрат = 5,17; p = 0,07						
Дистрофия эндотелия						
1. Нет дистрофии	1359	1169	885	4	15	19
2. Есть дистрофия	416	502	310	3	3	6
Z = 1,68; p = 0,09						
Наличие ИОЛ до СКП						
1. Нет ИОЛ	726	1036	839	6	18	24
2. Есть ИОЛ	0	357		1	0	1
Z = 1,867; p = 0,06						

Исследование следующих дооперационных клинических параметров: гиперплазии эпителия, наличия неоваскуляризации или катаракты, не показало их достоверной значимой связи с риском послеоперационного помутнения трансплантата. Такой результат может объясняться относительно небольшим объемом выборки в ретроспективной группе.

Кроме того, был проведен анализ с применением метода кросстабуляции для выявления соматических и анестезиологических факторов, влияющих на развитие осложнений кератопластики (Таблица 3.31). Единственным показателем из исследованных, связанным с большей частотой развития болезни трансплантата, был возраст. Пациенты, у которых развилось это осложнение, были в среднем на 10 лет старше, чем в случаях с прозрачным приживлением трансплантата.

Таблица 3.31 – Соматические и анестезиологические факторы у пациентов с прозрачным приживлением и с помутнением трансплантата после СКП

Показатель	Прозрачное приживление, 68 (73%)	ПШТ, 25 (27%)	Достоверность различий	
			p	t-знач.
Номинальные показатели, (M±σ)				
Возраст, лет	42,02±16,94	52,76±15,09	0,004	-2,92
Вес, кг	81,58±20,17	80,37±17,09	≥0,05	0,23

<i>Соматическая патология</i> , категориальные переменные, частота встречаемости показателя (%)			p	хи-кв. Пирсона
Гипертоническая болезнь	17 (26%)	12 (41%)	0,15	2,04
Ишемическая болезнь сердца	18 (28%)	7 (24%)	0,68	0,16
Сахарный диабет	9 (14%)	3 (10%)	0,62	0,24
Хронические заболевания	26 (40%)	12 (41%)	0,94	0,04
<i>Применяемые анестетики</i>				
Галогенизированные анестетики	48 (75%)	17 (58%)	0,11	2,5
Ксенон	16 (25%)	12 (41%)		
<i>Течение анестезии</i>				
Артериальная гипотензия	4 (6%)	1 (3%)	0,57	0,30

Нам не удалось выявить предикторы развития болезни трансплантата, связанные с соматическим статусом пациента (наличие воспалительных заболеваний, сахарного диабета, гипертонической болезни, сердечной патологии) или анестезией.

Статистический анализ параметров донорской роговицы не показал достоверного различия временных и качественных характеристик материала в случаях нормального или осложненного послеоперационного периода.

3.2.5. Построение регрессионной модели времени жизни трансплантата

В регрессионной модели зависимой переменной было время жизни трансплантата, вычисленное по данным пациентов групп 1(С) КНР и 2(С) КВР. Независимыми переменными, влияние которых мы хотели оценить, были: возраст и пол пациента, первичный диагноз (КВР/КНР), рекератопластика, показатель теста Ширмера, отек или помутнение роговицы, площадь неоваскуляризации роговицы реципиента, статус хрусталика и др. в предоперационном периоде; количество часов от момента смерти донора до энуклеации. Стратификация выполнялась по наличию или отсутствию болезни трансплантата в послеоперационном периоде.

Модели пропорциональной интенсивности Кокса (1) и экспоненциальной регрессии (2, 3):

1.	<p>Модель: Регрессионная модель Кокса</p> <p>Переменные: зависимая – число дней, вычисленное по данным независимые – возраст, тест Ширмера, площадь неоваскуляризации, количество часов от смерти донора до энуклеации</p> <p>Индикатор цензурирования: COMPLETE</p> <p>Число допустимых наблюдений: 93, нецензур.: – 25 (27%), цензур.: – 68 (73%)</p> <p>Log-правдоподобие окончат. решения: -94,05</p> <p>Log-правдоподобие нулевой модели -99,39</p> <p>Хи-квадрат (нулевая модель – оконч. реш.): 10,66, $p = 0,03$</p>
2.	<p>Модель: Экспоненциальная регрессия</p> <p>Переменные: зависимая – число дней, вычисленное по данным независимые – возраст, тест Ширмера, площадь неоваскуляризации, количество часов от смерти донора до энуклеации</p> <p>Индикатор цензурирования: COMPLETE</p> <p>Число допустимых наблюдений: 93, нецензур.: – 25 (27%), цензур.: – 68 (73%)</p> <p>Log-правдоподобие окончат. решения: -256,79</p> <p>Log-правдоподобие нулевой модели -263,37</p> <p>Хи-квадрат (нулевая модель – оконч. реш.): 13,16 $p = 0,01$</p>
3.	<p>Модель: Экспоненциальная регрессия</p> <p>Переменные: зависимые: число дней, вычисленное по данным независимые: Возраст, пол, рекератопл. (1,2,3), КНР/КВР</p> <p>Индикатор цензурирования: COMPLETE</p> <p>Число допустимых наблюдений: 93 нецензур.: – 29 (31,18%), цензур.: – 64 (68,82%)</p> <p>Log-правдоподобие окончат. решения: -258,609</p> <p>Log-правдоп. нулевой модели (все коэф.=0): -263,379</p> <p>Хи-квадрат (нулевая модель – оконч. реш.): 9,53 $p = 0,04$</p>

Учитывая, что значение Хи-квадрат статистически значимо ($p \leq 0,05$) и при построении модели Кокса (10,66) и при вычислении экспоненциальной регрессии (13,1; 9,5), нулевая гипотеза отвергается и принимается, что

независимые переменные значимо влияют на время жизни трансплантированной роговицы. Однако, как показано в Таблице 3.32, при оценке параметров регрессионной модели Кокса получены данные о наиболее влиятельной переменной – значении теста Ширмера ($p=0,01$).

Таблица 3.32 – Регрессионная модель Кокса: зависимость времен жизни трансплантата в днях от независимых переменных ($n = 93$)

Независимые переменные	Зависимая переменная: Времена жизни в днях Хи кв. 10,66; $p = 0,03$						
	Бета	Станд. ошибка	Бета 95% нижн.	Бета 95% верх.	t-знач.	Вальда стат.	p
Возраст, лет	0,02	0,01	0,00	0,04	1,64	2,69	0,10
Тест Ширмера, мм	-0,10	0,04	-0,18	-0,02	-2,33	5,44	0,01
Площадь неоваск.	-0,10	0,18	-0,45	0,25	-0,55	0,31	0,58
Кол-во часов от момента смерти до энуклеации	-0,04	0,06	-0,16	0,08	-0,66	0,43	0,51

В Таблице 3.33 представлены описательные статистики для времен жизни и независимыми переменными для расчетного количества дней выживания трансплантата.

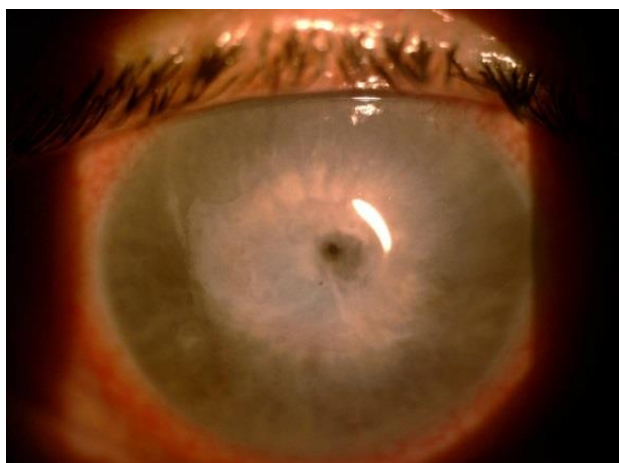
Таблица 3.33 – Времена жизни и независимые переменные для расчетного количества дней выживания трансплантата

Независимые переменные	Среднее и стандартные отклонения			
	М	σ	min	max
Возраст,	45,36	17,05	13,00	87,00
Тест Ширмера, мм	12,60	5,96	1,00	35,00
Неоваскуляризация роговицы (квадранты)	0,84	1,13	0,00	4,00
Кол-во часов от момента смерти до энуклеации	13,02	4,75	4,00	32,00
N дней	1009,00	425,00	0,00	2581,00

Регрессионная модель показала, что у пациентов усредненного возраста (45 лет) с нормальными показателями теста Ширмера, без выраженной васкуляризации роговицы и с оптимальными сроками энуклеации донорского материала среднее количество дней прозрачного приживления трансплантата составляет 1000 дней.

Клинический пример

Пациенту Р. (47 лет) проводилось консервативное лечение герпетического кератита по месту жительства. В Краснодарский филиал «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» поступил с перфорацией роговицы (Рисунок 3.24).



11.03.2019 г. выполнена операция: СКП + разделение синехий + пластика радужки + частичная блефарорафия.
Через 1 месяц диагностирована эрозия трансплантата.
Консервативное лечение + форсажная контактная линза



Через 2 месяца трансплантат эпителизирован, гладкий, прозрачный. Дефектов радужки практически не видно, но появилась катаракта, по поводу которой успешно прооперирован с высоким визуальным эффектом

Рис. 3.24 – Клинический случай болезни трансплантата у пациента Р. 47 лет, с перфорацией роговицы на фоне герпетического кератита

Через 12 месяцев после операции у пациента Р. 03.03.2021 г. зафиксировано прозрачное приживление трансплантата, он эпителизирован, гладкий, прозрачный, парацентрально единичные новообразованные сосуды. Дефектов радужки практически не видно, ИОЛ центрирована, глазное дно не офтальмоскопируется.

Таким образом, на основании сравнительного ретроспективного исследования клинических данных пациентов групп сравнения, характера и частоты послеоперационных осложнений, выявленных предикторов ППТ, показано, что в сравнительных ретроспективных группах клинико-функциональный результат по остроте зрения у пациентов с кератоконусом можно оценить как хороший – повышение НКОЗ в 3,5 раза, КОЗ – на 0,26. Однако в группе 2(С) КВР практически не получено прироста НКОЗ; КОЗ составляет 0,2 после операции.

Потеря эндотелиальных клеток за 1-й год после операции, оцениваемая по показателю ПЭК, составила 26% в группе 1(С) КНР и 42% в группе 2(С) КВР, в среднем для всей группы сравнения – 33% ($p \leq 0,05$). Перед операцией наблюдается достоверно более низкое ВГД в группе 1(С) КНР – $13,37 \pm 5,29$ мм рт. ст., по сравнению с $18,83 \pm 8,60$ мм рт.ст. в группе 2(С) КВР. Через 1 год после кератопластики в обеих группах ВГД составляет $19,29 \pm 7,76$ и $18,00 \pm 7,72$ мм рт.ст. соответственно.

Ретроспективное сравнительное исследование показало, что в течение 1-го года риск любых послеоперационных осложнений был максимальным на 5-й месяц наблюдения (12% в группе 1(С) КНР и 18% в группе 2(С) КВР). По результатам анализа Каплан-Мейера, дооперационные показатели ССГ, глубокого тотального помутнения роговицы, дистрофии эндотелия или наличия интраокулярной линзы были значимыми предикторами послеоперационного помутнения трансплантата роговицы. Одним из наиболее значимых клинических предоперационных предикторов высокого

риска развития болезни трансплантата у пациентов после кератопластики является тест Ширмера ($p=0,001$), и, собственно, само наличие ССГ ($p=0,04$).

Стандартная схема ведения пациентов с СКП позволяет получить хороший функциональный результат только у пациентов с кератоконусом, в группе высокого риска частота успешного результата СКП значительно ниже, что требует комплексного подхода к решению этой проблемы.

ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА КОМПЛЕКСНОЙ СИСТЕМЫ ДИАГНОСТИКИ, ХИРУРГИИ И ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ РОГОВИЦЫ

Целью данной части исследования являлась разработка технологии – комплексной системы периоперационного ведения пациентов с хирургической патологией роговицы, включающей персонифицированную диагностику, предоперационную подготовку пациента на амбулаторном и госпитальном этапе, а также современную оптико-реконструктивную хирургию роговицы.

Для достижения поставленных целей необходимо было:

- создать алгоритм диагностики и определения тактики лечения кератоконуса с использованием методов машинного обучения;
- обосновать этапы комплексной системы периоперационного ведения пациентов с хирургической патологией роговицы.

4.1. Разработка цифрового алгоритма диагностики и определения тактики лечения кератоконуса

Разработка алгоритма включала следующие этапы:

- формирование базы клинических и кератотопографических данных пациентов с кератоконусом;
- уменьшение размерности данных и выбор наиболее значимых параметров;
- разработка модели машинного обучения и оценка ее точности;
- создание алгоритма определения тактики лечения кератоконуса;
- тестирование работы алгоритма на проспективной группе пациентов.

4.1.1. Формирование базы клинических и кератотопографических данных пациентов с кератоконусом

Выбор именно кератоконуса как предмета задачи создания цифрового алгоритма диагностики и лечения, был обоснован частотой встречаемости этой патологии среди показаний к кератопластике, относительной однородностью данных инструментальных диагностических обследований, а также необходимостью стандартизации подходов к определению тактики ведения пациентов с этой патологией.

Первым этапом работы явилось получение общей базы данных, содержащей сведения о диагностических параметрах кератотопографа Pentacam, а также клинические данные о пациентах с диагнозом кератоконус из электронной базы историй болезни Medwork.

Информация для каждого филиала о количестве строк в базе данных Pentacam, количестве глаз с диагнозом кератоконус, сроках получения данных, а также оставшемся количестве данных после обработки, трансформации и объединения представлена в Таблице 4.1.

Таблица 4.1 – Количественная характеристика полученной базы данных

Количество строк в базах данных	Москва	Санкт-Петербург	Чебоксары	Краснодар	В сумме
Pentacam	25 501 (2018-2020 гг.)	17 319 (2018-2021 гг.)	21 638 (2015-2021 гг.)	16 432 (2016-2020 гг.)	80 890
Pentacam после обработки и трансформации	18 260	11 853	11 266	6040	47 419
Электронных историй болезни	3794 (2016-2020 гг.)	2070 (1988-2021 гг.)	1404 (2013-2020 гг.)	1773 (2012-2020 гг.)	9041
С кератоконусом после объединения данных Pentacam и данных электронных историй болезни	455	440	592	212	1699

После объединения данных кератотопографов с данными электронных историй болезни, достаточное количество было получено только для I и II стадий кератоконуса. В связи с этим все данные были дополнительно промаркированы относительно трех различных классификаций: ABCD, адаптированного алгоритма Amsler-Krumeich (AK), а также алгоритма Измайловой С.Б. Количество данных, полученных в результате маркировки, представлено в Таблице 4.2.

Таблица 4.2 – Количество строк после применения классификаций АК, ABCD, Измайловой С.Б., а также добавления стадий из электронных историй болезни к полученной базе данных

Стадии кератоконуса/Норма	АК	ABCD	Классификация Измайловой С.Б.	База данных Medwork
Норма	7900*	23349*	(ff+norma) 21179*	-
0 стадия	1369*	-		-
I стадия	1060*	41*	2223*	272*
II стадия	1041*	71*	2151*	235*
III стадия	1225*	-	46*	7
IV стадия	52*	-	35*	1

Примечание: *достаточное количество для анализа.

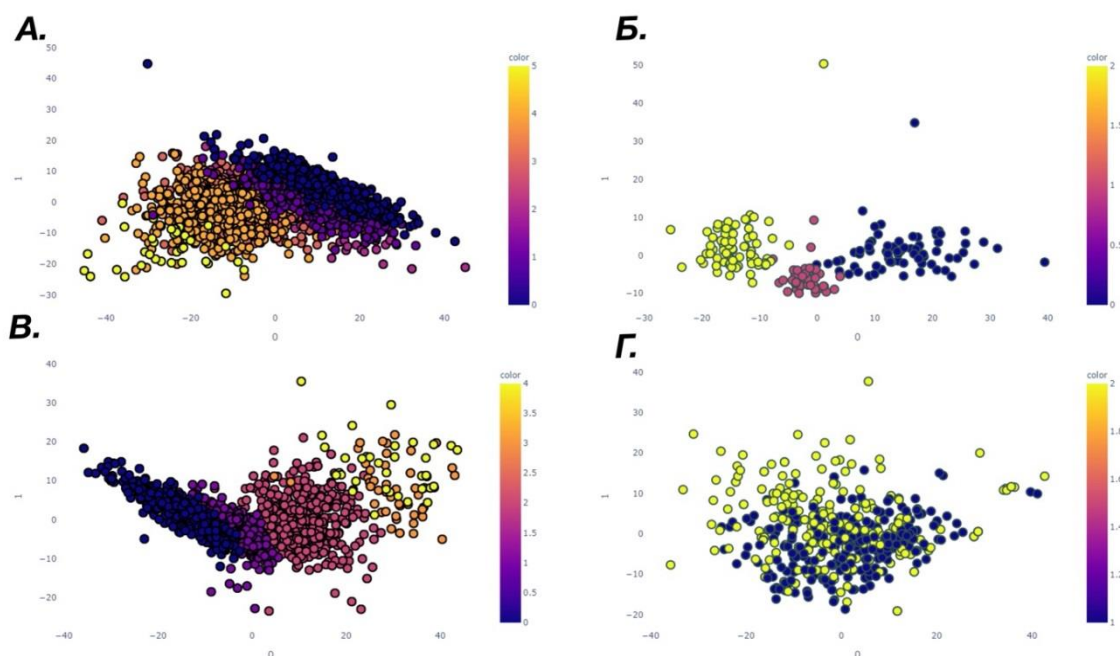
После получения общей базы и маркировки данных следующим этапом создания автоматизированного алгоритма диагностики кератоконуса было уменьшение размерности данных, выбор наиболее подходящей классификации и выделение наиболее значимых диагностических параметров кератотопографа.

4.1.2. Уменьшение размерности данных и выбор наиболее значимых параметров

На следующем этапе общая база маркированных данных была разделена на наборы, относительно классификаций. Для анализа полученных наборов использовался метод визуализации – principal component analysis (PCA).

Перед применением данного метода данные нормализовали с использованием алгоритма Standard Scaler, который преобразует их таким образом, что распределение имеет среднее значение 0 и стандартное отклонение 1.

После нормализации данных к ним применялся метод PCA, с помощью которого из 490 параметров кератотопографа были получены 2 новых линейных параметра, относительно которых их размещали на 2D плоскость, а затем окрашивали в соответствии со стадией кератоконуса. Рисунок 4.1 содержит результат визуализации наборов данных.



А – набор № 1 (содержит стадии по классификации АК); Б – набор № 2 (содержит стадии по классификации ABCD); В – набор № 3 (содержит стадии по классификации Измайловой С.Б.); Г – набор № 4 (содержит стадии из базы данных Medwork)

Рисунок 4.1 – Результат визуализации наборов данных

Результат визуализации набора данных, полученного после классификации по алгоритму АК (см. Рисунок 4.1А), показал отсутствие разделения на группы единичных случаев (точек), соответственно стадиям. Таким же образом, разделения на группы относительно стадий не было показано для наборов данных, полученных при добавлении стадии по ABCD (см. Рисунок 4.1Б), Измайловой (см. Рисунок 4.1В) и при добавлении стадий из базы данных Medwork (см. Рисунок 4.1Г).

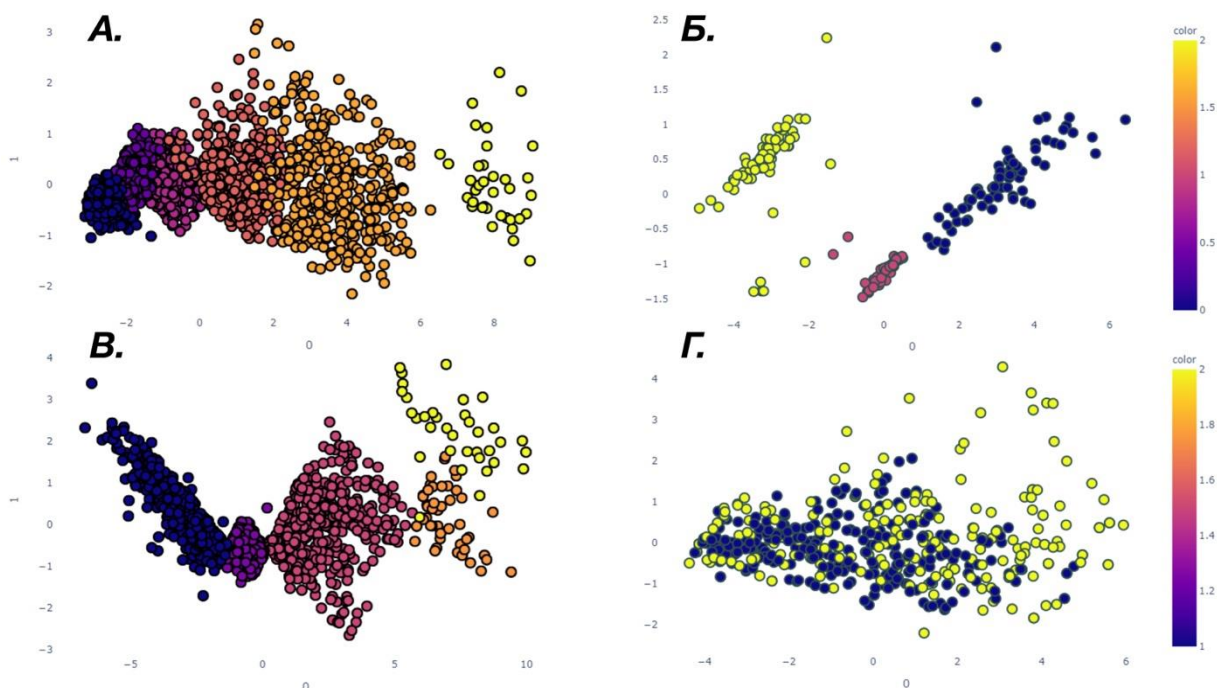
В связи с этим, следующим шагом являлось применение метода рекурсивного исключения функций (RFE) для выделения параметров, оказывающих наибольшее влияние на выбор 0, I и II стадий, с целью уменьшения размерности данных перед применением метода PCA.

В результате, для наборов данных № 1, № 2 и № 3 было показано разделение на группы после выделения наиболее влиятельных параметров. Набор данных № 1 содержал 6 групп – норма, прекератоконус, I, II, III и IV стадии кератоконуса (Рисунок 4.2А), набор данных № 2 – 3 группы, которые соответствовали норме, I и II стадиям (Рисунок 4.2Б), набор данных № 3 – 5 групп – норма, I-IV стадии кератоконуса (Рисунок 4.2В). В свою очередь, визуализация данных с помощью метода PCA, после выделения наиболее значимых параметров показала, что набор данных № 4 не делится на группы согласно стадиям (Рисунок 4.2Г).

В результате выделения наиболее значимых параметров относительно классификации Amsler-Krumeich были отобраны следующие параметры кератотопографа:

- ISV – индекс дисперсии поверхности;
- IVA – индекс вертикальной асимметрии;
- KI – индекс кератоконуса;
- IHD – индекс высотной децентрации;
- RSagMin (mm) – минимальный сагиттальный радиус роговицы;
- R Min (mm) – минимальный радиус роговицы;

- К Max (Front) – максимальная кератометрия передней поверхности роговицы;
- К Max Zonal Mean 3 mm – максимальная кератометрия в области кольца 3 мм;
- IS-Value – топографический индекс децентрации асимметрии;
- Tilt Min (MVP) – минимальная децентрация.



А – набор данных № 1: 6 групп (норма, прекератоконус, I-IV стадии кератоконуса); Б – набор данных № 2: группы, соответствующие норме, I и II стадиям кератоконуса; В – набор данных № 3: 5 групп (норма, I-IV стадии кератоконуса); Г – набор данных № 4: стадии из базы данных Medwork (не делится на группы, согласно стадиям)

Рисунок 4.2 – Визуализация наборов данных после выделения наиболее значимых параметров

В результате выделения наиболее значимых параметров относительно классификации ABCD были получены следующие параметры кератотопографа:

- D 0 mm Pachy – пахиметрия роговицы в области кольца диаметром 0 мм;
- K Max Zonal Mean 4 mm – максимальная кератометрия в области кольца 4 мм;
- K Max Zonal Mean 5 mm – максимальная кератометрия в области кольца 5 мм;
- ARC (ABCD A) – передний радиус кривизны в зоне 3,0 мм с центром в самой тонкой точке роговицы;
- PRC (ABCD B) – задний радиус кривизны в зоне 3,0 мм с центром в самой тонкой точке роговицы;
- Pachy R 2 mm P 90° – пахиметрия роговицы в области кольца радиусом 2 мм с углом 90°;
- C.Vol. D 1.0 mm – объем передней камеры в области кольца диаметром 1 мм;
- D 0.0 mm Pachy – пахиметрия роговицы в области кольца диаметром 0 мм;
- D 0.8 mm Prog – прогрессия в изменении пахиметрии в области кольца диаметром 0,8 мм;
- R 0.0mm HThin – радиус задней поверхности в области 0,0 мм от тончайшей точки.

В результате выделения наиболее значимых параметров относительно классификации Измайловой С.Б. были получены следующие параметры кератотопографа:

- R Min (mm) – минимальный радиус роговицы;
- Pachy Min – минимальная пахиметрия;
- RsagMin (mm) – минимальный сагиттальный радиус роговицы;

- D 0mm Pachy – пахиметрия роговицы в области кольца диаметром 0 мм;
- K Max (Front) – максимальная кератометрия передней поверхности роговицы;
- KMax Zonal Mean 3 mm – максимальная кератометрия в области кольца 3 мм;
- D 0.0 mm Pachy – пахиметрия роговицы в области кольца диаметром 0 мм;
- D 0.4 mm Pachy – пахиметрия роговицы в области кольца диаметром 0,4 мм;
- R 0.0 mm HThin – радиус задней поверхности в области 0,0 мм от тончайшей точки;
- R 0.2 mm HThin – радиус задней поверхности в области 0.2 мм от тончайшей точки.

В результате выделения наиболее значимых параметров относительно стадий кератоконуса из базы данных Medwork, были получены следующие параметры кератотопографа:

- K Max Y (Front) – кератометрия роговицы передней поверхности;
- TNP R 2 mm P 0 – истинная чистая мощность в области кольца диаметром 4 мм, в 0 углу;
- TNP R 4 mm P 0° – истинная чистая мощность в области кольца диаметром 8 мм, в 0 углу;
- ACD R 4 mm P180° – глубина передней камеры в области кольца диаметром 4 мм с углом 180°;
- ACD R 4 mm P216° – глубина передней камеры в области кольца диаметром 4 мм с углом 216°;
- D 1.6 mm StdDev – стандартное отклонение при измерении пахиметрии;

- D 3.2 mm StdDev – стандартное отклонение при измерении пахиметрии;
- R 4.6 mm HThin – радиус задней поверхности в области 4,6 мм от тончайшей точки;
- R 3.0 mm HThin – радиус задней поверхности в области 3,0 мм от тончайшей точки;
- Rv F (mm) – центральный радиус в вертикальном направлении.

Такие параметры, как ISV, IVA, KI, IHD, RSagMin (mm), R Min (mm), K Max (Front), KMax Zonal Mean 3 mm, IS-Value, ARC (ABCD A) используются в диагностике кератоконуса при анализе данных кератотопографа. Кроме того, набор данных № 1, полученный при добавлении стадии по алгоритму АК, содержал все стадии кератоконуса, случаи прекератоконуса, а также норму. Таким образом, для дальнейших этапов разработки модели диагностики были использованы параметры, выделенные с использованием алгоритма АК, кроме повторяющихся параметров (RSagMin, KMax Zonal Mean 3 mm), а также параметра Tilt Min (MVP), применяющегося для расчета интраокулярных линз.

В Таблице 4.3 приведен расчет средних значений параметров, рассчитанных для набора данных № 1. Можно отметить постепенное увеличение значений таких параметров, как: ISV, IVA, KI, IHD, K Max (Front) и IS-Value и уменьшение R Min при переходе от нормы к IV стадии кератоконуса.

Таблица 4.3 – Наиболее значимые параметры, выделенные относительно адаптированного алгоритма АК

Стадии кератоконуса/ Норма	ISV	IVA	KI	IHD	K Max (Front)	IS-Value	R Min (mm)
Normal (Cluster 0)	18.37± 9.66	0.13± 0.09	1.01± 0.03	0.01± 0.001	42.53± 0.96	0.2± 0.73	7.97± 0.13

	(7.0-82.0)	(0.03-0.61)	(0.86-1.06)	(0-0.05)	(39.37-46.8)	(-3.22-2.95)	(7.81-8.57)
Stage 0 (Cluster 1)	26.72± 1.39 (25.0-29.0)	0.19± 0.06 (0.06-0.35)	1.05± 0.01 (1.04-1.07)	0.02± 0.01 (0.0-0.05)	45.87± 1.42 (41.83-50.08)	1.00± 0.56 (-0.77-2.72)	7.37± 0.23 (6.74-7.8)
Stage 1 (Cluster 2)	40.07± 6.54 (30.0-54.0)	0.40± 0.13 (0.10-0.71)	1.10± 0.02 (1.08-1.14)	0.04± 0.02 (0.01-0.08)	47.82± 1.72 (43.25-52.46)	2.48± 0.98 (-0.37-4.94)	7.07± 0.25 (6.50-7.50)
Stage 2 (Cluster 3)	71.39± 9.32 (55.0 - 89.0)	0.78± 0.18 (0.20 - 1.21)	1.18± 0.03 (1.11 - 1.24)	0.10± 0.03 (0.01 - 0.17)	53.10± 2.95 (48.88 - 63.13)	5.06± 1.50 (0 - 8.77)	6.38± 0.34 (5.35 - 6.90)
Stage 3 (Cluster 4)	112.81 ± 15.10 (90.0 - 149.0)	1.24 ± 0.29 (0.23 - 2.04)	1.32 ± 0.06 (1.16 - 1.44)	0.17 ± 0.04 (0.02 - 0.28)	59.12 ± 4.36 (51.28 - 69.68)	8.82 ± 2.27 (2.01 - 15.18)	5.72 ± 0.42 (4.84 - 6.58)
Stage 4 (Cluster 5)	176.36 ± 13.48 (157.0 - 208.0)	1.74 ± 0.27 (1.27 - 2.39)	1.60 ± 0.06 (1.51 - 1.78)	0.31 ± 0.02 (0.26 - 0.36)	72.66 ± 3.98 (67.99 - 84.15)	14.99 ± 1.76 (11.03 - 18.27)	4.66 ± 0.24 (4.01 - 4.96)

Уменьшение размерности данных и выбор наиболее значимых параметров, относительно нескольких классификаций, позволили перейти к разработке модели машинного обучения.

4.1.3. Разработка модели машинного обучения и оценка ее точности

Для дальнейших этапов работы, которые представляли собой разработку модели машинного обучения, использовался набор данных № 1, содержащий параметры ISV, IVA, KI, IHD, R Min (mm), K Max (Front), IS-Value. Этот набор после нормализации всех данных был разделен на тестовый и тренировочный в соотношении 40:60.

Затем к тренировочным данным применяли метод уменьшения размерности PCA, в ходе которого 7 выбранных параметров были линейно

уменьшены до 2 (главных компонент). Полученные данные размещали на 2-D плоскость и окрашивали согласно зависимой переменной – стадии кератоконуса (Рисунок 4.3).

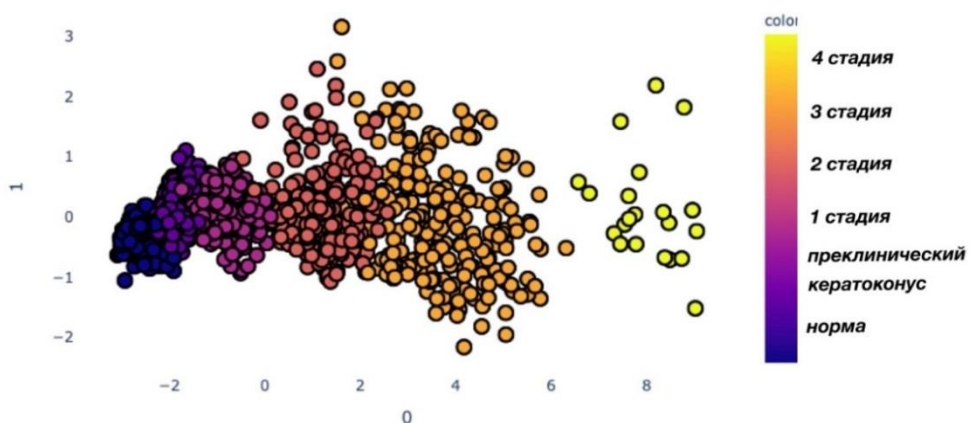


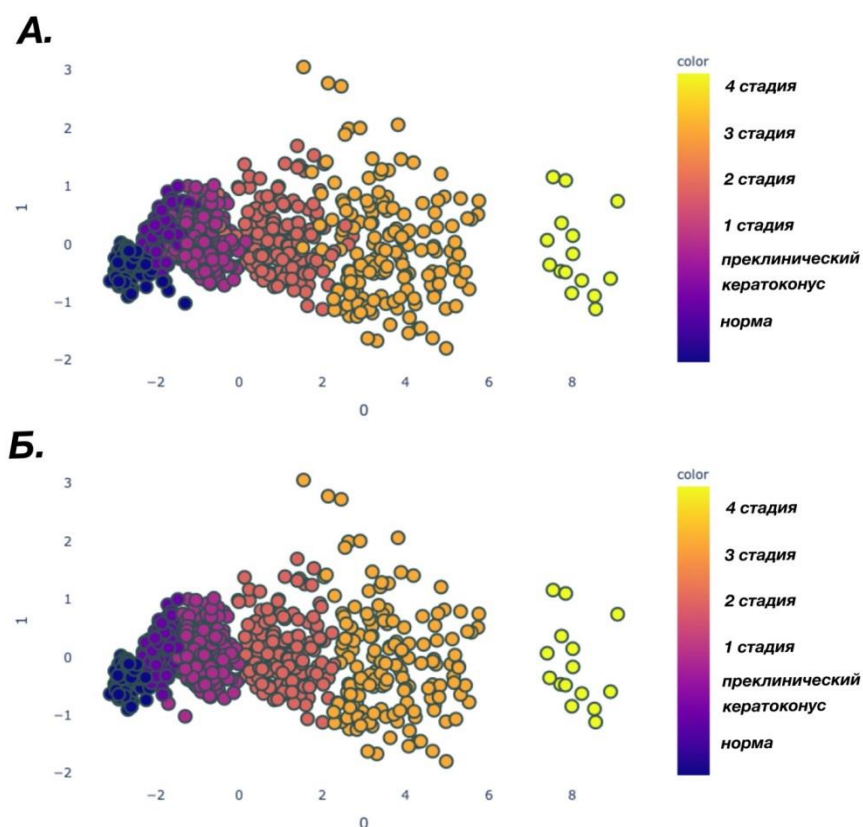
Рисунок 4.3 – Распределение тренировочного набора данных и окрашивание согласно стадиям кератоконуса, определенным при маркировке данных

Объясненная дисперсия полученных компонент составила 97% дисперсии всех данных.

После уменьшения размерности, к данным, содержащим 2 параметра и зависимую переменную, был применен метод классификации QDA – квадратичный дискриминантный анализ, в ходе чего модель училась классифицировать данные самостоятельно.

Таким образом, полученная модель машинного обучения представляла собой алгоритм, который включал уменьшение размерности методом PCA и классификацию методом QDA. Такую модель применяли к тренировочному набору данных, которые были предварительно нормализованы.

Полученный результат визуализировали на стадии применения PCA и окрашивали согласно стадиям кератоконуса, полученным при маркировке данных (Рисунок 4.4А), а также на стадии применения классификации, согласно стадиям, которые определяла модель (Рисунок 4.4Б).



А – распределение данных, согласно стадиям, определенным при маркировке данных (эталонное распределение), Б – с помощью классификации (результат применения модели).

Рисунок 4.4 – Распределение данных относительно двух главных компонент и окрашивание

Можно отметить, что полученное после классификации тестовых данных распределение практически идентично эталонному распределению маркированных данных.

Количественная оценка точности полученной модели, относительно адаптированного алгоритма АК, показала высокие значения AUC при выполнении ROC-анализа (Рисунок 4.5).

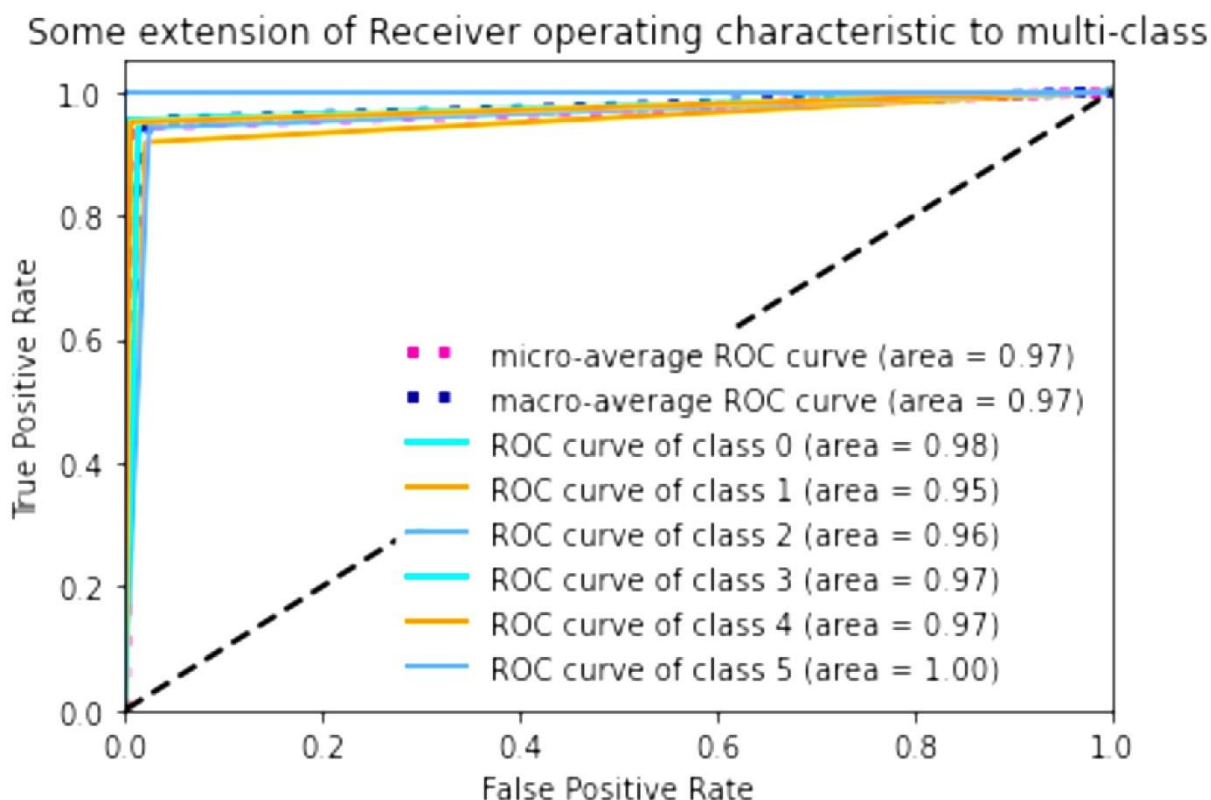


Рисунок 4.5 – Результат ROC-анализа для 6 кластеров и расчет AUC (area) относительно адаптированного алгоритма АК

Значения AUC были самыми высокими для IV стадии (1,00, class 5) и для нормальных глаз (0,98, class 0). Для глаз с II (class 3) и III (class 4) стадиями AUC составила 0,97. Точность определения I стадии (class 2) составила 0,96 AUC. Самый низкий AUC имел прекератоконус (class 1), результат определения стадии для данной группы глаз был равен 0,95.

4.1.4. Создание алгоритма определения тактики лечения кератоконуса

Следующим этапом исследования стало создание алгоритма автоматизированного определения тактики лечения кератоконуса. Для этого на основе общепринятых опубликованных критериев диагностики и рекомендаций по ведению пациентов с кератоконусом, разработанных экспертным сообществом, были выделены дополнительные данные

диагностических исследований роговицы, остроты зрения и анамнеза, необходимые для определения тактики лечения пациентов. С использованием комплекса полученных данных был написан стандартизированный цифровой алгоритм ведения таких пациентов. Параметры и исследования, которые применены в цифровом алгоритме выбора тактики лечения кератоконуса, приведены в Таблице 4.4.

Таблица 4.4 – Параметры и их референсные значения, использующиеся для определения выбора тактики лечения кератоконуса

Тактика лечения	Наблюд.	сССЛ	ИРС	ГППК	СКП
Стадия (*)	норма/0/I	0/I/II	I/II/III	III/IV	III/IV/4
Мин. Толщина роговицы, мм	> 400	> 400	> 350	≤ 400	≤ 300 или < 1800 или да/ нет***
ПЭК, кл/мм ²	> 1800	> 1800	> 1800	> 1800	
Рубцы	нет	нет	нет	нет	
Помутнения	нет	нет	нет	да/ нет	да/ нет
Возм. коррекции	да	да/нет	да/нет	нет	нет
КОЗ	≥ 1	≥ 0,8	< 0,8	≤ 0,2	≤ 0,2
Прогрессия (**)	нет	да	да/нет	да/нет	да/нет

Примечания: сССЛ – роговичный кросслинкинг, ИРС – интрастромальные роговичные сегменты, ГППК – глубокая передняя послойная кератопластика, СКП – сквозная кератопластика. *стадия, определенная с помощью разработанной модели машинного обучения; **учитывается при наличии сведений; ***при наличии одного из трех параметров.

К этим параметрам относятся: стадия кератоконуса, определенная с помощью разработанной модели машинного обучения, минимальная толщина роговицы (измеренная с помощью кератотопографа), плотность эндотелиальных клеток (ПЭК), наличие рубцов или помутнений (биомикроскопия), возможность коррекции зрения с помощью линз или очков (из истории болезни), максимальная острота зрения с коррекцией (из

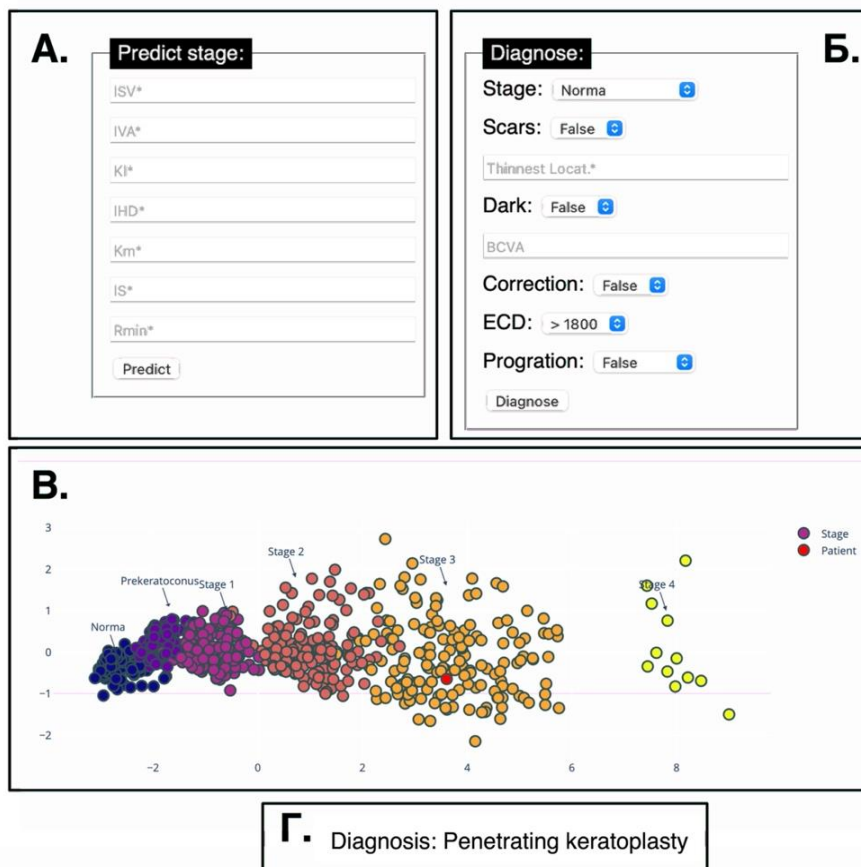
истории болезни), а также наличие прогрессирования кератоконуса (из истории болезни).

4.1.5. Тестирование алгоритма на проспективной группе пациентов

Для тестирования разработанного алгоритма диагностики и определения тактики лечения кератоконуса была сформирована основная группа 3(О) из 20 человек с подозрением на кератоконус. При тестировании алгоритма диагноз кератоконус, стадии кератоконуса, а также тактику ведения определяли, используя алгоритм диагностики. Для этого параметры роговицы пациента с прибора Pentacam и дополнительные клинические данные вносились в автоматизированную программу диагностики и лечения кератоконуса. Проводилась автоматизированная диагностика стадии кератоконуса и выбор тактики ведения пациента на основе алгоритмов машинного обучения. Затем полученные данные сравнивали с решением врача-офтальмолога, согласно принятым в нашей клинике алгоритмам.

Для полученной в ходе исследования модели определения стадии кератоконуса, а также алгоритма определения показаний к проведению хирургического вмешательства был разработан графический интерфейс. Полученное приложение имеет поля ввода информации, для внесения информации об измеренных с помощью Pentacam параметрах (Рисунок 4.6А), а также дополнительных диагностических параметрах (Рисунок 4.6Б). Результат выводится в виде графического представления модели (Рисунок 4.6В) или названия типа оперативного вмешательства (Рисунок 4.6Г).

Keratoldentity V2.1



* - values that can be taken from the OCULUS Pentacam displays (use a dot to write decimal values).

Keratoconus diagnostic and treatment algorithm is not registered as a medical device and cannot replace the final diagnosis and choice of treatment.

А – ввод данных, полученных на приборе Pentacam, для определения стадии кератоконуса, Б – ввод данных для определения типа оперативного вмешательства, В – вывод результата в виде графического отображения модели машинного обучения, Г – вывод результата в виде типа оперативного вмешательства.

Рисунок 4.6. – Графический интерфейс разработанного программного решения

Данное приложение имеет Web-форму и располагается по следующему адресу: **mntk.predictspace.com** (программное решение не зарегистрировано как медицинское изделие и не может заменить врачебный диагноз). На разработанный алгоритм получено Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ (№ 2021662273 от 20.07.2021 г.,

Программа диагностики и лечения кератоконуса / Аксенова Л.Е., Аксенов К.Д., Измайлова С.Б., Мясникова В.В., Сахнов С.Н., опубл. 26.07.2021 г.).

В результате тестирования алгоритма для всех пациентов была определена стадия кератоконуса или подтверждено его отсутствие (Таблица 4.5).

Таблица 4.5 – Значения параметров тестового набора данных, а также результат определения стадии кератоконуса с использованием алгоритма

№	Pentacam							Результат
	ISV	IVA	KI	IHD	Km	IS	Rmin	Стадия
1	99	1,45	1,3	0,165	62	10,8	6,45	III
2	100	1,47	1,45	0,178	64	11,6	7,3	III
3	112	1,52	1,47	0,183	70	11,7	7	III
4	21	0,2	1,05	0,02	44,1	1,29	7,65	0
5	150	1,35	1,08	0,128	56	4,05	6,03	II/III
6	131	0,88	1,22	0,119	55	4,67	6,04	II/III
7	18	0,18	1,05	0,022	45	1,26	7,51	0
8	100	1,35	1,29	0,155	60	10,21	6,35	III
9	88	1,17	1,26	0,129	58	9,04	6,37	III
10	28	0,16	1,03	0,016	43	1,45	7,84	0
11	22	0,13	1,01	0,01	42,8	1,2	7,89	норма
12	62	0,59	1,15	0,085	65	2,8	6,37	II
13	117	0,94	1,29	0,16	66	8,6	5,18	III
14	63	0,82	1,17	0,099	51	6,33	6,75	II
15	24	0,28	1,07	0,03	48	1,51	7,38	0/I
16	66	0,54	1,16	0,082	56	2,77	5,98	II
17	26	0,14	1,07	0,013	49	0,63	7,14	0
18	18	0,2	1,04	0,02	43	1,18	7,86	норма/0
19	83	1,12	1,24	0,125	49	7,1	6,91	II
20	92	1,24	1,15	0,121	61	5,9	6,89	II/III

Полученная стадия кератоконуса вместе с другими диагностическими параметрами использовалась далее в качестве входных данных для алгоритма определения типа оперативного вмешательства.

Согласно алгоритму, 20 пациентам группы 3(О) рекомендованы:

- для 3 человек – сквозная кератопластика (в виду значения ПЭК <1800),
- для 9 человек – имплантация интрастромальных роговичных сегментов (в виду значения КОЗ ≤ 0.8),
- для 2 человек – роговичный кросслинкинг (учитывая прогрессирующее истончение роговицы – менее 500 мкм),
- для 6 человек – наблюдение (Таблица 4.6).

Таблица 4.6 – Значения параметров тестового набора данных, а также результат определения стадии кератоконуса с использованием алгоритма

№	Pent.	Другие источники						Алгоритм	
		мин. толщ.	рубцы*	помутнения*	КОЗ	возможность коррекции*	прогрессия*	ПЭК	стадия
1	302	1	1	0,1	0	1	1350	III	СКП
2	314	1	1	0,1	0	1	1400	III	СКП
3	298	1	1	0,0 5	0	1	1200	III	СКП
4	500	0	0	1	1	2	2600	0	Наблюд
5	472	0	0	0,4	1	2	2100	II/III	ИРС
6	502	0	0	0,6	1	2	2200	II/III	ИРС
7	508	0	0	1	1	2	2800	0	Наблюд.
8	416	0	0	0,3	1	1	2000	III	ИРС
9	408	0	0	0,4	1	1	2100	III	ИРС
10	543	0	0	1	1	0	2800	0	Наблюд.
11	547	0	0	1	1	0	3000	норма	Наблюд.
12	452	0	0	0,4	1	1	2300	II	ИРС

13	390	0	0	0,3	1	1	2100	III	ИРС
14	443	0	0	0,9	1	1	2900	II	сССЛ
15	465	0	0	1	1	2	3000	0/I	Наблюд.
16	471	0	0	0,5	1	1	2500	II	ИРС
17	481	0	0	0,8	1	1	2800	0	сССЛ
18	552	0	0	1	1	2	2850	норм/ 0	Наблюд.
19	504	0	0	0,5	1	1	2950	II	ИРС
20	374	0	0	0,3	1	1	2700	II/III	ИРС

Примечание: сССЛ – роговичный кросслинкинг, ИРС – интрастромальные роговичные сегменты, СКП – сквозная кератопластика.

*: 0 – отсутствие признака, 1 – наличие признака, 2 – отсутствие сведений.

Результаты тестирования программного алгоритма показали его полное соответствие решению врача-офтальмолога, согласно общепринятому алгоритму диагностики и выбору типа оперативного вмешательства.

Таким образом, на основании результатов многоцентрового исследования была получена общая база данных, содержащая диагностические параметры кератотопографов Pentacam пациентов ($n = 47\,419$), а также клинические данные о пациентах с диагнозом кератоконус ($n = 1\,699$). Размерность данных была уменьшена с помощью метода PCA до двух новых линейных параметров. С помощью метода главных компонент и кластеризации были выбраны наиболее значимые параметры. Затем к данным, содержащим новые параметры и зависимую переменную (стадию кератоконуса) был применен метод классификации QDA, в ходе чего разрабатываемая модель училась классифицировать данные самостоятельно.

Созданная программа позволяет на основе данных кератотопограммы различать норму, прекератоконус, а также I, II, III и IV стадии заболевания с точностью AUC от 0,86 до 1,00, относительно адаптированного алгоритма

Amsler-Krumeich. Кроме того, на основе общепринятых критериев диагностики и рекомендаций по ведению пациентов с кератоконусом, разработанных экспертным сообществом, был написан стандартизированный цифровой алгоритм ведения таких пациентов. Программа позволяет определить рекомендуемый вид вмешательства или наблюдение, основываясь на диагностированной стадии кератоконуса и дополнительных клинических показателях (КОЗ, ПЭК, возможности коррекции остроты зрения, наличия рубцов, помутнений роговицы и прогрессии кератоконуса).

Тестирование алгоритма на проспективной группе пациентов (n = 20) показало полное соответствие выбора программы – выставленной стадии кератоконуса и выбранной тактики лечения – и решения врача-офтальмолога.

4.2. Этапы комплексной медико-технологической системы периоперационного ведения пациентов с хирургической патологией роговицы

Разработка комплексной системы диагностики, хирургии и периоперационного ведения пациентов с хирургической патологией роговицы включала следующие этапы:

- обследование пациентов и коррекция факторов риска послеоперационных осложнений на этапе планирования кератопластики;
- предоперационная подготовка на этапе госпитализации, проведение курса плазмафереза;
- технологии фемтосопровождения сквозной кератопластики;
- выбор анестезиологического сопровождения кератопластики;
- послеоперационное ведение пациентов с кератопластикой.

4.2.1. Обследование пациентов и коррекция факторов риска послеоперационных осложнений на этапе планирования кератопластики

Стандартное обследование на этапе определения показаний к кератопластике включало в себя осмотр офтальмологом, инструментальные

обследования (биомикроскопия, тонометрия, визо- и периметрия), дополнительные методы обследования (электрофизиологические, ультразвуковые, иммунологические и биофизические методы, кератометрия). Помимо стандартных методов, комплексное обследование пациентов включало ОКТ, ультразвуковую биомикроскопию, исследования зрительных вызванных потенциалов, фоторегистрацию переднего отрезка.

У пациентов, обратившихся в нашу клинику в 2019-2021 гг. с хирургической патологией роговицы и подписавших информированное добровольное согласие на участие в проспективном клиническом исследовании («Комплексная система периоперационного ведения пациентов при хирургическом лечении патологии роговицы»), на этапе первичного обследования выявлялись возможные факторы риска послеоперационных осложнений кератопластики.

При определении показаний к кератопластике пациенты консультировались терапевтом и анестезиологом. Учитывая, что СКП выполняется в условиях общей анестезии, кроме стандартных общеклинических исследований, назначалось УЗИ сердца.

Для выявления факторов риска реакции иммунного отторжения трансплантата, связанных с общим соматическим состоянием и системным иммунитетом, назначались биохимические анализы (креатинин, общий белок крови, печеночные пробы), проводилось определение С-реактивного белка, группы и Rh-фактора крови пациента и донора, исследование крови на вирус простого герпеса (ВПГ), цитомегаловирусы (ЦМВ), гепатит В, кандидоз, COVID-19 (в 2021 г.).

По результатам обследования составлялся план ведения пациента с учетом возможных факторов риска развития послеоперационных осложнений, связанных:

- с наличием сопутствующей хирургической патологии глаза (катаракты, глаукомы) или другой патологии (ССГ, воспаление);
- с сопутствующей соматической патологией (сахарный диабет,

иммунодефицитное состояние или аутоиммунная патология);

- с несовместимостью трансплантируемой роговицы по группе крови и Rh-фактору.

В случае наличия сопутствующих неинфекционных заболеваний назначалась консультация эндокринолога, ревматолога, аллерголога и, при необходимости, дополнительная коррекция (лечение).

Некоторые относительные противопоказания к кератопластике устранялись дополнительным предоперационным лечением – операциями по поводу трихиаза, заворота век, вторичной глаукомы, новообразованных сосудов: коагуляция сосудов и введение подкожно анти-VEGF препаратов при васкуляризированных бельмах, возможно неоднократно.

При выявлении у пациентов значимых факторов риска иммунологического отторжения трансплантата, связанных с локальным иммунным статусом (воспаление, ССГ), предоперационная подготовка пациентов проспективной группы также начиналась на этапе планирования кератопластики.

Так, у пациентов с подозрением на синдром сухого глаза выполнялся тест Ширмера и, при необходимости, назначалось лечение в виде назначения рестасиса.

Если на этапе первичного обращения, при проведении ИФА и сборе анамнеза, выявлялась аутоиммунная патология или хронические инфекции, то после консультации специалистом (инфекционистом, иммунологом) за 4-6 мес. до срока планируемой кератопластики проводилось специфическое лечение и курсы иммунокоррекции (Таблица 4.7).

Таблица 4.7 – План предоперационной подготовки пациентов при определении показаний к плановой кератопластике

	Выявленная патология	Планируемое лечение
1.	Хроническая герпес-вирусная инфекция	- ВЛОК (за 4-6 мес. до кератопластики) - курс плазмафереза, - противовирусная терапия

2.	Хроническая кандидозная инфекция	- ВЛОК (за 4-6 мес. до кератопластики) - курс плазмафереза, - противокандидозная терапия
3.	Цитомегаловирусная инфекция	- ВЛОК (за 4-6 мес. до кератопластики) - курс плазмафереза, - противовирусная терапия
4.	SARS-CoV-2 (COVID-19)	- в остром периоде – перенос операции (через 4-6 мес.) - решение вопроса с вакцинацией не позднее 2 мес. до СКП
5.	Аутоиммунная патология	Курс плазмафереза
6.	Сахарный диабет I, II типа	Компенсация гипергликемии (по уровню гликированного Hb)
7.	Обострение заболеваний ССС, ЖКТ, эндокринной системы	Консультация специалистами, компенсация патологии в стационаре или амбулаторно
8.	ССГ	Рестасис в течение 2 мес. перед операцией

Назначалось внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК) при иммунодефицитных состояниях и хронической вирусной или грибковой инфекции; курс плазмафереза при аутоиммунной патологии или факторах риска развития послеоперационного помутнения трансплантата роговицы.

4.2.2. Предоперационная подготовка на этапе госпитализации, проведение курса плазмафереза

Стандартная подготовка пациентов на этапе госпитализации перед кератопластикой включает следующие мероприятия.

В зависимости от наличия и характера сопутствующих факторов риска развития осложнений возможны следующие сценарии:

- при неосложненных случаях за 3 дня до кератопластики назначались инстилляции антибиотика – вигамокс (сигницеф) – 4 раза в день и витабакт (окомистин) – 4 раза в день;

- при наличии признаков воспаления глаза и придаточного аппарата выполнялось бактериологическое исследование отделяемого с конъюнктивы

для выделения и идентификации возбудителей инфекций глаз с последующим определением чувствительности к антибиотикам. По результатам исследования, с учетом чувствительности патогена к антибиотикам, назначалось лечение;

- в осложненных случаях, при КВР: за 10 дней до кератопластики добавлялись инстиллянии иммуносупрессора рестасиса – 2 раза в день; антибиотики – вигамокс, сигницеф – 4 раза в день и витабакт (окомистин) – 4 раза в день. С целью превентивной иммуносупрессии назначались таблетированные препараты – сандимун неорал (по схеме), метипред (по схеме).

Комплексная система периоперационного ведения пациентов на этапе госпитализации включала, кроме стандартных мероприятий, профилактический курс плазмафереза как способа снижения риска реакции отторжения трансплантата роговицы.

В Краснодарском филиале МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова с 2009 года в комплекс терапевтического лечения офтальмопатологии включены методы эфферентной терапии: внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК), плазмаферез. Они назначаются при иммунодефицитных состояниях и хронической инфекции, острым или хроническом эндотоксикозе, аутоиммунной патологии, метаболических нарушениях, нейродегенерации у пациентов с офтальмологическими заболеваниями. Задачами эфферентных методов являются иммуно-стимуляция или иммунокоррекция, купирование иммуннокомплексного (аутоиммунного) процесса, коррекция реологии и метаболических нарушений, нейропротекция, стимуляция репарации [44].

В Краснодарском филиале МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова с 2011 года имелся опыт применения курсов ВЛОК и плазмафереза у пациентов с реакцией отторжения трансплантата роговицы после СКП, а также пациентам с выявленными на этапе определения

показаний к кератопластике факторами риска (хроническая ЦМВ, герпес-вирусная и кандидозная инфекция) и при несовпадении группы крови и Rh-фактора донора и реципиента перед кератопластикой (Таблица 4.8).

Таблица 4.8 – Опыт применения плазмафереза и ВЛОК у пациентов с хирургического патологией роговицы

п	Глаз	Первичный диагноз	Операция, дата	Показания	Эфферентная терапия
Лечение реакции иммунологического отторжения трансплантата					
1.	OS	Язва роговицы	Сквозная кератопластика, 07.12.2011	Болезнь трансплантата роговицы	Плазмаферез N 3, 01.06.2012
Результат: помутнение трансплантата					
2.	OD	Язва роговицы	Сквозная кератопластика, 04.02.2010	Болезнь трансплантата роговицы	Плазмаферез N 2, 08.11.2011
Результат: помутнение трансплантата					
3.	OS	Язва роговицы	Сквозная кератопластика с экстракцией катаракты с имплантацией ИОЛ, 15.02.2012	Болезнь трансплантата роговицы, рекератопластика	Плазмаферез N 3, 22.05.2012
Результат: после рекератопластики эпителизация на 13-е сутки, прозрачное приживление трансплантата, острота зрения = 0,03					
Профилактика иммунологического отторжения трансплантата					
4.	OS	Кератоконус	Сквозная кератопластика (перед операцией)	ЦМВ (Ig G +); В α (III) / А β (II)	Плазмаферез N 3, 23.01.2018
Результат: прозрачное приживление трансплантата					
5.	OD	Кератоконус	Сквозная кератопластика (перед операцией)	HSV 1,2 Ig G +; ЦМВ Ig G +; В α (III) / А β (II)	Плазмаферез N 2, 24.02.2018
Результат: прозрачное приживление трансплантата					

6.	OS	Кератоконус	Подготовка к операции (за 4 мес. до кератопластики)	HSV 1,2 Ig G +; ЦМВ Ig G +; Candida Ig M +	Плазмаферез N 3, ВЛОК N 5, 29.01.2018
Результат: прозрачное приживление трансплантата					

Как видно из Таблицы 4.8, применение плазмафереза с лечебной целью при уже начавшейся реакции отторжения трансплантата, не смогло купировать развившееся помутнение трансплантата. Однако в тех случаях, когда курс плазмафереза проводился перед рекератопластикой, а также на этапах подготовки к СКП, впоследствии было получено прозрачное приживление трансплантата. Полученный результат, а также данные опубликованных исследований об успешном применении курсов плазмафереза при подготовке к трансплантации других солидных органов, позволили обосновать гипотезу о возможности проведения плазмафереза с целью профилактики ранней реакции отторжения трансплантата роговицы.

Технология проведения плазмафереза с целью профилактики реакции отторжения трансплантата роговицы

Курс плазмафереза проводился с целью профилактики иммунологического отторжения трансплантата и включал 3 процедуры плазмафереза с интервалом 1-2 дня в течение недели, предшествующей кератопластике. В случае технической невозможности выполнения перед операцией (необходимость соблюдения оптимальных сроков консервации донорской роговицы), курс начинался на следующий день после операции. Длительность процедуры составляла 2,5-3 часа. За сеанс удалялось 25% объема циркулирующей плазмы (ОЦП).

Для расчета ОЦП использовались формулы, в которых учитывается масса тела пациента, уровень гемоглобина, гематокрит, количество вводимых антикоагулянтов.

$$\text{ОЦК} = m(\text{кг}) \times 60,$$

где m – масса тела в кг, ОЦК – объем циркулирующей крови

$$\text{ОЦП} = \text{ОЦК} - \frac{\text{Ht} \times \text{ОЦК}}{100}$$

где ОЦП – объем циркулирующей плазмы, Ht – показатель гематокрита (выражен в процентах), объёмы циркулирующей крови и плазмы – в миллилитрах.

В случае, если не производилось прямого измерения гематокрита, возможно условное его вычисление из числа эритроцитов, умноженного на 10 ($3,6 \cdot 10^{12}/\text{л}$ эритроцитов соответствуют гематокриту 36%), либо из содержания гемоглобина, делённого на 3 (гемоглобин 120 г/л примерно соответствует гематокриту 40%).

Одновременно с реинфузией эритроцитарной массы обратно пациенту проводилась компенсация удаленного объёма плазмы путем внутривенного введения изотонического раствора хлорида натрия и раствора глюкозы в суммарном объёме, не менее чем на 20% превышающем объем удаленной плазмы. Выбранный диапазон относительных объёмов удаляемой плазмы позволил отказаться от использования донорской плазмы или ее белковых компонентов, что обеспечивает отсутствие связанных с ними побочных эффектов и осложнений. При выбранном интервале (1-2 дня) между процедурами не наступает существенных сдвигов компонентов внутренней среды (электролитов, белков, жиров, углеводов, гормонов). Объём вводимого физиологического раствора, превышающий объём удаленной плазмы, дает возможность пациенту легче перенести реинфузию эритроцитарной массы и избежать осложнений, связанных с изменениями реологических свойств крови. При выбранном распределении времени и объёмов удаляемых и замещающих сред достигается необходимый терапевтический эффект.

Количество сеансов плазмафереза (3 сеанса) позволяет выполнить максимально возможную элиминацию из жидкой фазы крови нежелательных

компонентов, таких как токсины и антитела к структурам тканей трансплантата. Продолжительность каждой конкретной процедуры зависит от объема удаляемой плазмы. При этом выход за пределы приведенных значений может привести к нежелательным эффектам. Так, при компенсации удаленного объема растворами хлорида натрия и глюкозы суммарным объемом, превышающим объем удаленной плазмы менее чем на 20%, в ряде случаев возможно развитие гиповолемии и увеличение вязкости крови, поскольку на реинфузированную эритроцитарную массу не приходится достаточного количества плазмы. Кроме того, удаление в ходе плазмафереза менее 25% объема циркулирующей плазмы не позволяет обеспечить требуемый уровень удаления из плазмы патологических компонентов, а превышение значения 30% удаляемого объема плазмы может быть сопряжено с риском развития отеков при замещении изотоническим раствором хлорида натрия, либо потребует использования компонентов донорской плазмы.

Получено положительное решение от 24.02.2022 на выдачу патента РФ на изобретение № 2021123993, приоритет от 12.08.2021 г., на применение плазмафереза, как способа терапии и профилактики реакции отторжения трансплантата роговицы.

4.2.3. Технологии фемтосопровождения сквозной кератопластики и выполнения комбинированных вмешательств

Основной хирургической технологией, которая применялась в данном исследовании, была сквозная кератопластика. Несмотря на то, что послойные методы постепенно замещают СКП, нередки ситуации, когда у пациента имеются рубцовые изменения стромы или поверхностных слоев роговицы, не позволяющие получить высокий функциональный результат при послойной кератопластике. Поскольку задачей исследования было показать эффективность предложенной комплексной системы ведения пациентов, как раз в случаях выполнения кератопластики высокого риска развития

иммунного отторжения – у пациентов с дистрофией роговицы, исходами воспалительной патологии или рекератопластиками, то у этих пациентов чаще всего были показания к применению сквозной технологии кератопластики.

Сквозная пересадка роговицы

Операцию выполняли под общей комбинированной анестезией с применением ларингеальной маски. После обработки операционного поля раствором антисептика бетадина 10% дважды и инстилляции антибиотика вигамокс в конъюнктивальный мешок, на поверхности роговицы реципиента наносили разметку с помощью красителя. Ориентируясь на разметку, механическим или вакуумным трепаном Barron производили сквозной разрез слоев роговицы. Дорезание ее, при необходимости, алмазным ножом «Соха» или роговичными ножницами, для получения вертикального профиля.

Трепанацию роговицы донора производили механическим или вакуумным трепаном Barron большего (на 0,1-0,5 мм) или того же размера. Дорезание ее – алмазным ножом «Соха» или роговичными ножницами. В подготовленное ложе укладывали донорский материал. Накладывали 4 провизорных узловых шва нейлон 10-00. После восстановления передней камеры физиологическим раствором или вискоэластиком, накладывали непрерывный или узловые швы нейлон 10-00, с умеренным натяжением. Затем провизорные швы снимали, переднюю камеру промывали и восстанавливали раствором BSS (р-ром NaCl 0,9%, стерильным воздухом).

В конъюнктивальный мешок – инстилляция антибиотика вигамокса, делали субконъюнктивальную инъекцию, закладывали гель-кератопротектор декспантенол 5%. Накладывали асептическую повязку.

Сквозная кератопластика с фемтосопровождением (проводилась на роговицах без грубых помутнений и рубцов).

Применяли фемтосекундный лазер Femto LDV Z8 (Ziemer ophthalmology, Швейцария) на стадии формирования роговичных

трансплантатов, тем самым обеспечивалась более точная геометрическая форма круга (разнообразие форм), почти безупречный боковой срез.

Операцию выполняли под общей комбинированной анестезией с применением ларингеальной маски. После обработки операционного поля раствором антисептика бетадина 10% дважды и инстилляции антибиотика Вигамокс в конъюнктивальный мешок, на поверхности роговицы реципиента наносили разметку с помощью красителя.

Выполняли фиксацию век блефаростатом. Фемтолазером Femto LDV Z8 выкраивали роговичный диск реципиента на всю толщину роговицы заданным диаметром. На подготовленное ложе укладывали роговичный трансплантат, предварительно выкроенный из донорской консервированной роговицы заданным диаметром также с помощью фемтолазера Femto LDV Z8. Накладывали 4 позиционных узловых шва (нить нейлон 10-00), трансплантат фиксировали непрерывным швом (нить нейлон 10-00) к роговице реципиента. Переднюю камеру восстанавливали физиологическим раствором. Позиционные узловые швы удаляли. После инстилляции в конъюнктивальную полость антибиотика блефаростат удаляли и накладывали асептическую повязку.

Характеристики (профиль и глубина прорезания, скорость работы лазера, энергия, диаметр и локация роговичного лоскута) по умолчанию задавались идентичные как для донорского материала, так и для реципиента (Таблица 4.9). Однако глубина прорезания, локация и диаметр роговичного лоскута варьировались персонализировано по данным ОКТ в режиме реального времени.

Таблица 4.9 – Планировка операции СКП на фемтосекундном лазере Ziemer LDV Z8 (Швейцария)

Параметры	Донор	Реципиент
Глубина прорезания (по умолчанию)	1200 микрон	1200 микрон

Передняя поверхность роговицы (Anterior)	Скорость 40 мм/с	Скорость 40 мм/с
	Энергия 1400 мВт	Энергия 1400 мВт
Задняя поверхность роговицы (Posterior)	Скорость 30 мм/с	Скорость 30 мм/с
	Энергия 1650 мВт	Энергия 1650 мВт

У пациентов с кератоконусом (КНР) – фемтоэтап в основном выполнялся как на донорском материале, так и у реципиента. У пациентов с КВР – фемтоэтап в некоторых случаях выполнялся только на донорском материале, так как у реципиента были грубые рубцы, помутнения, новообразованные сосуды.

Кератопластика с удалением хрусталика и имплантацией ИОЛ

Анестезию, подготовку операционного поля, разметку и сквозной разрез проводили аналогично изолированной СКП. Для расширения зрачка и пролонгирования переднекамерной анестезии применяли разработанный способ (Патент РФ на изобретение № 2540007 «Способ пролонгирования переднекамерной анестезии и расширения зрачка глаза в эксперименте»; № 2013156388; заявл. 18.12.2013 г.; опубл. 27.01.2015 г.). Далее к склере реципиента подшивали кольцо Флеринга для профилактики осложнений и облегчения проведения операции.

После сквозного разреза слоев роговицы и дорезания ее, аналогично СКП, выполняли передний капсулорексис с помощью капсулотома (инсулиновой иглы, пинцета). Проводили гидродиссекцию ядра хрусталика, выведение его с помощью шпателя и пинцета. Кортикальные массы убирали аспирационной/ирригационной канюлей «Симко» (-) или автоматической аспирационной/ирригационной системой факоемульсификаторов Infiniti, Centurion (Alcon, США). В капсульный мешок имплантировали монофокальную ИОЛ (разных моделей и производителей) под прикрытием вискоэластика. В подготовленное ложе укладывали донорский материал, накладывали швы и завершали операцию.

СКП + реконструкция передней камеры + удаление передне/задне-камерной ИОЛ + имплантация ИОЛ/или без + передняя витрэктомия

Анестезию, подготовку операционного поля, разметку и сквозной разрез также проводили аналогично изолированной СКП. Для расширения зрачка глаза и пролонгирования переднекамерной анестезии применяли вышеуказанный разработанный способ.

Трепанацию роговицы донора проводили механическим или вакуумным трепаном Barton большего (на 0,1-0,5 мм) или того же размера. Дорезание ее, при необходимости, алмазным ножом «Соха» или роговичными ножницами. Трепанацию роговицы реципиента выполняли механическим или вакуумным трепаном Barton. Дорезание ее, при необходимости, алмазным ножом («Соха») или роговичными ножницами.

Разъединение передних синехий и фиброзной пленки выполняли с помощью шпателя, ирис-пинцета и ножниц «Ванас». Проводили вывихивание опорных элементов ИОЛ или их обрезание с последующим удалением остатков линзы. При необходимости выполняли частичную переднюю витрэктомию и базальную колобому радужки.

Импантировали ИОЛ (модель RSP-3 гриб) в область зрачка с дополнительной фиксацией нитью 10-00 полипропилен к радужке или заднекамерную ИОЛ с фиксацией в цилиарной борозде и дополнительной фиксацией к радужке или склере. При существующих дефектах радужки и зрачкового края накладывали дополнительные узловые швы полипропилен 10-00. В ходе операции возможно диапедезное кровотечение и кровотечение из новообразованных сосудов, которое останавливали путем прикладывания гемостатической губки, высокочастотной коагуляции одиночных сосудов, введением в переднюю камеру глаза и внутривенно гемостатиков.

В подготовленное ложе укладывали донорский материал. Накладывали 4 провизорных узловых шва нейлон 10-00. Переднюю камеру восстанавливали физиологическим раствором или вискоэластиком.

Накладывали непрерывный или узловый швы нейлон 10-00. Провизорные швы удаляли. Переднюю камеру промывали и восстанавливали раствором BSS (физиологическим раствором, стерильным воздухом, раствором вискоэластика). В конъюнктивальный мешок инстиллировали антибиотик, делали субконъюнктивальную инъекцию, закладывали мазь с антибиотиком. Накладывали антисептическую повязку.

4.2.4. Выбор анестезиологического сопровождения кератопластики

Одним из компонентов комплексной системы ведения пациентов с хирургической патологией роговицы является обеспечение наиболее безопасного и эффективного анестезиологического пособия. Необходимость общей анестезии при трансплантации роговицы определяется несколькими факторами: интенсивностью ноцицептивной импульсации, длительностью оперативного вмешательства и безусловным требованием полной акинезии глаза. Значительную часть пациентов с патологией роговицы, требующей хирургического вмешательства, составляют пожилые люди. Пожилой возраст значительно увеличивает риск периоперационной смерти и осложнений в связи с наличием сопутствующих заболеваний: артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сахарного диабета [204].

В Краснодарском филиале МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова в 2016-2017 гг. в рамках проспективного сравнительного исследования «Вазоплегический эффект общей анестезии ксеноном, севофлураном и изофлураном» был проведен анализ эффективности и безопасности анестезии ксеноном, севофлураном и изофлураном при выполнении трансплантации роговицы. Исследовались мониторируемые и расчетные показатели гемодинамики, частота критических инцидентов, объем инфузии и необходимость вазопрессорной поддержки. Были обследованы 32 пациента, которым была выполнена операция СКП (в сочетании с антикатарактальным вмешательством или без) в условиях общей комбинированной ларингомасочной анестезии. В группе I

(Xe) – 12 человек (65 ± 7 лет), в качестве основного анестетика использовался ксенон; в группе II (Sev) – 10 человек (57 ± 8 лет), применялся севоран и в III (Iso) – 10 человек (59 ± 9 лет) – изофлуран.

В результате исследования получены данные о более безопасном гемодинамическом профиле у пациентов в группе I (Xe), меньшей потребности в инфузии и вазопрессорах в этой группе ($p < 0,05$). Полученные данные согласуются с данными литературы [113, 145].

Исследование, проведенное в Краснодарском филиале МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова в 2017-2018 гг. «Сравнение гемодинамического профиля при общей анестезии севораном и десфлураном в офтальмохирургии», показало, что применение галогенизированного анестетика 3-го поколения – десфлурана (группа 1 (Des), $n = 25$) обеспечивает более стабильную гемодинамику и быстрое пробуждение ($p < 0,01$), по сравнению с группой 2 (Sev), $n = 29$, где в качестве основного анестетика использовался севофлуран.

Результаты этих исследований продемонстрировали, что выбор в качестве основного анестетика десфлурана или ксенона, особенно при проведении общей анестезии у пожилых пациентов с сопутствующей кардиальной патологией при длительных кератопластических операциях, обеспечивает наиболее безопасную и комфортную анестезию, характеризующуюся стабильной гемодинамикой, быстрым и комфортным пробуждением.

Поэтому комплексная система периоперационного ведения пациентов с хирургической патологией роговицы включает стандартную методику проведения общей комбинированной анестезии для всех пациентов основной группы с использованием общих анестетиков – десфлурана или ксенона, установкой ларингеальной маски и анальгезией фентанилом и НПВС.

4.2.5. Послеоперационное ведение пациентов с кератопластикой

У пациентов с кератопластикой низкого риска (первичный диагноз –

неосложненный кератоконус) в периоперационном периоде назначали в виде инстилляций:

- антибиотики – тобрекс (вигамокс, сигницеф) 2 нед. от 4 до 6 раз в день;
- антисептики – окомистин (витабакт) до месяца 4 раза в день, по необходимости 6 раз в день 1-3 мес.;
- дексаметазон – по схеме от 6 до 1 раз в день в течение 4 мес.;
- кератопротекторы – гели, мази (актовегин, солкосерил, корнерегель) 3-6 раз в день 1-2 мес.; баларпан 6 раз в день 2-3 мес.;
- увлажняющие препараты – хилокомод (хилопарин комод, теалоз, стиллавит, визмед) – 3 раза в день 6 мес.

У пациентов группы высокого риска и в осложненных случаях к общей схеме добавляли:

- форсажи – кератопротектор (баларпан) + кортикостероид (капли глазные дексаметазон), глюкоза 40% (мед);
- инъекции подкожно – антибиотики, даларгин;
- парентерально – внутривенно антибиотики широкого спектра действия, глюкозо-витаминная смесь;
- кортикостероиды (дексаметазон 8 мг 1 раз в день);
- иммунодепрессанты – циклоспорин (рестасис 2 раза в день 2-3 мес.) в каплях;
- физиопроцедуры (лазерстимуляция, магнитотерапия, биопрон).

При высоком риске иммунологической несостоятельности (болезни трансплантата), наличии факторов риска:

К предыдущей схеме добавлялись per os препараты (в таблетках) до и после операции: иммунодепрессанты (циклоспорин, сандимун неорал, такролимус), кортикостероиды (дексаметазон, метипред, преднизолон), цитостатики + иммунодепрессант (проспидин подкожно).

При развитии болезни трансплантата к стандартному лечению добавляли [66]:

При эпителиальной и субэпителиальной реакции тканевой несовместимости – стероиды: частые закапывания местно, 12-18 месяцев.

При эндотелиальной (эндотелиальной+стромальной) реакции – системное применение этих препаратов.

Пульстерапия следующими препаратами:

- ингибиторы кальцинейрина (иммунодепрессанты) – внутрь до 12 мес. (циклоспорин, токралимус, сиролимус);
- антиметаболиты (микофенолат мофетил).

Кроме того, использовали различные средства борьбы с неоваскуляризацией: фотоабляция, диатермокоагуляция, криотерапия, анти-VEGF (в виде повторных манипуляций).

Дополнительные методы коррекции болезни трансплантата:

При появлении признаков недостаточности трансплантата проводили дополнительные методы лечения в зависимости от тяжести:

- контактная линза – лечебная (форсажная),
- контактная линза + «сферо-око» (гелевый протектор роговицы),
- плазма крови, обогащенная тромбоцитами,
- биологическое покрытие роговицы (амниопластика),
- конъюнктиволастика,
- блефарорафия.

В случае безуспешности перечисленных способов выполнялась рекератоластика.

Таким образом, на основании опыта клинического применения и результатов исследования эффективности и безопасности хирургических, эфферентных и анестезиологических методик, была разработана комплексная система периоперационного ведения пациентов с хирургической патологией роговицы, включающая:

- на этапе планирования кератоластики – углубленное обследование пациентов, выявление и коррекцию факторов риска послеоперационных

осложнений, как локальных (лечение ССГ, воспалительной офтальмопатологии); так и системных (коррекция декомпенсированных соматических заболеваний, иммунокоррекция с применением эфферентных методов – ВЛОК, плазмаферез, противовирусной или противогрибковой терапии);

- на этапе госпитализации – персонализированную предоперационную подготовку, профилактический курс плазмафереза;

- применение технологии фемтолазерного сопровождение сквозной кератопластики, как для донорской роговицы, так и для реципиента;

- выбор наиболее безопасных и эффективных препаратов для проведения общей анестезии пациенту с учетом возраста и сопутствующей соматической патологии;

- ведение послеоперационного периода с применением дополнительных терапевтических и хирургических методик, в зависимости от характера течения послеоперационного периода и наличия риска развития болезни трансплантата.

Результаты применения разработанной комплексной медико-технологической системы ведения пациентов с инвалидизирующей патологией роговицы, включающей цифровой алгоритм диагностики и определения тактики лечения кератоконуса и комбинированную технологию хирургии и периоперационного ведения этой категории пациентов, проанализированы на следующем этапе проспективного исследования и представлены в Главах 5 и 6.

ГЛАВА 5. ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРИМЕНЕНИЯ КОМПЛЕКСНОЙ СИСТЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ РОГОВИЦЫ

Целью проспективной части исследования были анализ клинических и данных в основных группах пациентов с КНР и КВР и доказательство гипотезы об улучшении результатов сквозной кератопластики при применении разработанной **комплексной системы лечения пациентов с хирургической патологией роговицы**, при включении комплекса диагностических и лечебных мероприятий на этапе подготовки пациента к кератопластике и в ходе послеоперационного ведения.

Поставленные цели достигались путем решения следующих задач:

- 1) проанализировать данные, полученные в основных проспективных группах пациентов с КНР и КВР с применением предложенной комплексной системы;
- 2) сравнить результаты кератопластики в основных группах, где применялась разработанная комплексная система, и в группах сравнения со стандартным периоперационным ведением.

5.1. Анализ данных пациентов основных групп с периоперационным ведением, согласно разработанной комплексной системы

Анализ был проведен по следующим разделам:

- оценка результатов офтальмологического обследования пациентов в основных группах у пациентов с КНР и КВР;
- характеристика параметров донорского материала в основных группах;
- выбор хирургической тактики в основных группах;
- анализ послеоперационного периода в основных группах.

5.1.1. Оценка результатов офтальмологического обследования пациентов в основных группах с КНР и КВР

Для решения поставленных задач были сформированы две основные группы пациентов с КНР и КВР:

- в группу 1(О) КНР вошел 21 пациент с неосложненным кератоконусом (50%);

- в группу 2(О) КВР вошел также 21 пациент с дистрофией роговицы (12%), исходами воспалительной патологии роговицы, осложненным кератоконусом (35%) и рекератопластикой (2%).

Из 42 пациентов основных групп первичный диагноз неосложненный кератоконус был у 21 пациента, кератоконус, осложненный неоваскуляризацией, ССГ или увеитом – у 5, помутнения и рубцы роговицы – у 5, дистрофия роговицы – у 5 пациентов, бельмо роговицы – в 2 случаях, по 1 случаю – язва, фистула роговицы, кератит и болезнь трансплантата.

Основные и сопутствующие офтальмологические диагнозы в проспективных группах представлены на Рисунке 5.1.



А – первичные офтальмологические диагнозы

Б – сопутствующие офтальмологические диагнозы

Рисунок 5.1 – Офтальмологические диагнозы пациентов в основных группах (% от всех случаев выявленной патологии)

Пациентам основных групп 1(О) КНР и 2(О) КВР были выполнены клинические и лабораторные исследования с целью выявления факторов

риска отторжения трансплантата, проведена их коррекция на этапе определения показаний к кератопластике и при госпитализации; была применена технология фемтосопровождения сквозной кератопластики и анестезиологическое пособие с использованием ксенона или десфлурана.

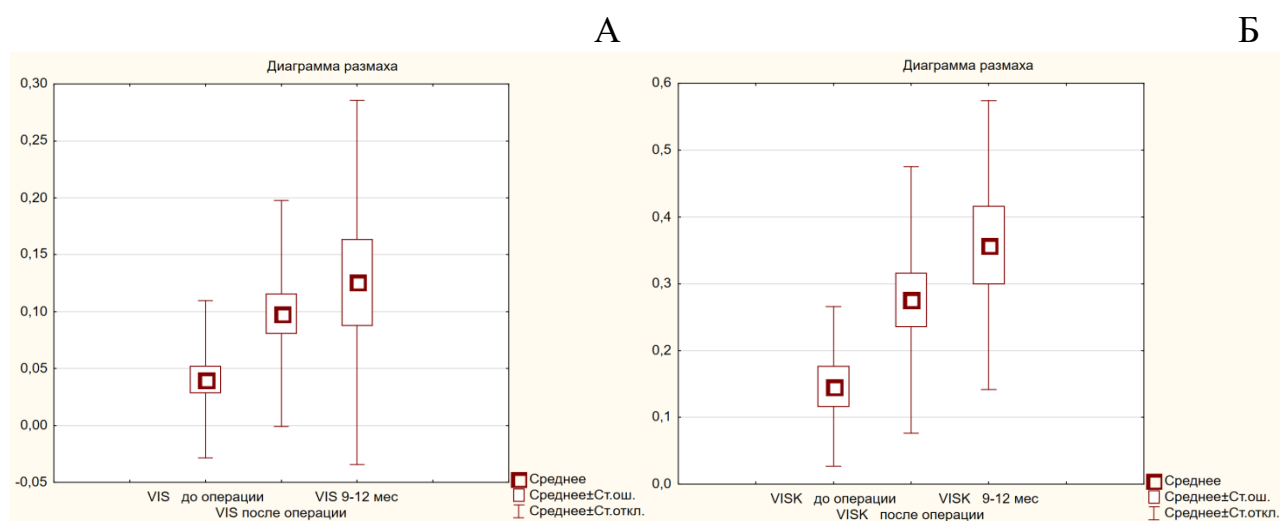
В Таблице 5.1 и на Рисунке 5.2 представлена динамика основных результатов офтальмологических исследований (визометрия и тонометрия) в проспективных группах 1(О) КНР и 2(О) КВР.

Таблица 5.1 – Динамика функциональных результатов кератопластики в основных группах КНР и КВР: визометрия и тонометрия до и после кератопластики

Показатель, этап исследования (месяцы)	Среднее (КНР+КВР), $M \pm \sigma$	1 – группа 1(О) КНР, n = 21; 2 – группа 2(О) КВР, n = 21					
		M (1)	M (2)	t-знач.	p	σ (1)	σ (2)
НКОЗ, 0	0,04±0,07	0,05	0,03	0,74	0,462	0,08	0,05
КОЗ, 0	0,11±0,07	0,18	0,09	1,57	0,138	0,14	0,06
ВГД, мм рт. ст.	9,5±4,0	7,85	11,18**	-2,16	0,042	3,63	3,92
НКОЗ, 1	0,09±0,1*	0,09	0,10	-0,32	0,749	0,06	0,13
КОЗ, 1	0,21±0,12	0,28	0,27	0,18	0,857	0,17	0,23
ВГД, мм рт. ст.	16,1±5,8*	15,64	16,00	-0,18	0,861	2,38	6,45
НКОЗ, 12	0,14±0,08*	0,21	0,07	1,90	0,075	0,22	0,09
КОЗ, 12	0,40±0,17*	0,46	0,30	1,36	0,199	0,24	0,19
ВГД, мм рт. ст.	13,8±3,2	15,80	12,80	1,81	0,093	1,64	3,46

Примечание: *статистически значимые отличия от показателя до операции; **от показателя в группе 1(О) КНР, $p \leq 0,05$ (Т-критерий для зависимых выборок).

Динамика остроты зрения. Как показано в Таблице 5.1 и на Рисунке 5.2, в группе 1(О) КНР: НКОЗ через 1 месяц после операции увеличилась на 80% (до 0,09), по сравнению с показателями до операции (0,05). Через 1 год НКОЗ улучшилась на 320% (до 0,21) от исходного. В группе 2(О) КВР: НКОЗ через 1 месяц после операции увеличилась на 233% (до 0,1), по сравнению с НКОЗ до операции (0,03). К концу 1-го года наблюдения показатель снизился до 0,07 и составил 133% от дооперационного значения.



А – острота зрения в обеих группах: до СКП, после операции ($p = 0,02$) и через 1 год после операции ($p = 0,02$);

Б – КОЗ в обеих группах: до СКП, после операции ($p = 0,22$) и через 1 год после операции ($p = 0,01$).

Рисунок 5.2 – Динамика среднего значения НКОЗ (VIS) и КОЗ (VISK) в общей основной группе

Корригированная острота зрения (КОЗ) в группе 1(О) КНР через 1 месяц после операции увеличилась на 56% и составила 0,28, по сравнению с предоперационным периодом (0,18). Через 1 год после кератопластики показатель КОЗ увеличился на 156% (до 0,46) от дооперационного уровня.

У пациентов с кератоконусом острота зрения в большинстве случаев поддавалась коррекции, в отличие от пациентов группы 2(О) КВР, где рубцы,

помутнения и дистрофии роговицы не позволяют провести адекватную коррекцию. В группе 2(О) КВР улучшение показателей КОЗ через 1 месяц после операции составило 200%: 0,27 по сравнению с 0,09 до операции. Через 1 год увеличение КОЗ в этой группе составило 230% (до 0,3).

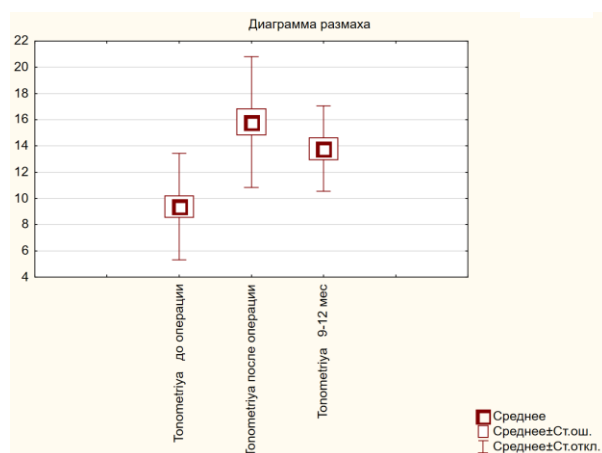
Через 1 год после кератопластики в основной группе средняя НКОЗ повысилась на 0,10 и КОЗ – на 0,29. Однако в группе 2(О) КВР прирост НКОЗ был в 4 раза, а КОЗ – в 1,3 раза меньше, чем в группе 1(О) КНР.

Изменения ВГД в основных группах. Анализ динамики офтальмотонуса после операции показал, что в группе 1(О) КНР через 1 месяц после операции показатели ВГД ($15,6 \pm 2,3$ мм рт.ст.) увеличились в 2 раза, практически до нормы, по сравнению с предоперационным периодом ($7,8 \pm 3,6$ мм рт.ст.). В группе 2(О) КВР через 1 месяц после кератопластики показатель ВГД увеличился на 43% (с $11,1 \pm 3,9$ до $16,0 \pm 6,4$ мм рт.ст.). Через 1 год после операции ВГД также оставалось в пределах нормы, как в группе 1(О) КНР ($15,8 \pm 1,6$ мм рт.ст.), так и в группе 2(О) КВР ($12,8 \pm 3,4$ мм рт.ст.).

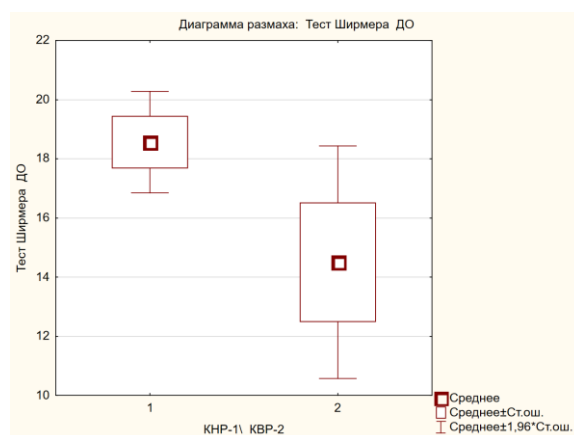
Средние показатели ВГД в общей группе представлены на Рисунке 5.3А и показывают повышение показателя с исходного $9,5 \pm 4,5$ до $16,1 \pm 5,8$ мм рт.ст. ($p=0,004$) через 1 мес. после операции и снижение до $13,5 \pm 3,9$ мм рт.ст. через 1 год после операции.

В Таблице 5.2 видно, что показатели *теста Ширмера* в группе 2(О) КВР были на 22% ниже, чем в 1 (О) КНР, но достоверной разницы между группами, как в ретроспективных исследованиях, не выявлено. В группе 1(О) КНР имеется тенденция к снижению времени теста после операции на 32% (с $18,56 \pm 3,50$ до $12,67 \pm 8,90$ мм), не найдено значимой разницы между этими показателями до и после кератопластики ($p \geq 0,05$), что связано с недостаточным количеством измерений в послеоперационном периоде (см. Рисунок 5.3Б).

А



Б



А – Сравнение исходного ВГД со значением после операции ($p=0,004$) и через 1 год после операции ($p=0,12$) в общей основной группе;

Б – Результат теста Ширмера до операции в основных группах: 1(О) КНР и 2(О) КВР ($p=0,08$).

Рисунок 5.3 – Показатели ВГД и теста Ширмера у пациентов основной группы

При сравнении результатов исследования ПЭК достоверных различий между группами 1(О) КНР и 2(О) КВР не наблюдается, как на догоспитальном этапе, так и в течение периода наблюдения после операции (см. Таблицу 5.2). Значительное снижение исходного уровня ПЭК – на 58% от среднего значения – выявлено только у пациентов с первичной эндотелиальной дистрофией роговицы.

Таблица 5.2 – Показатели теста Ширмера, ПЭК, глубина передней камеры, до и после кератопластики

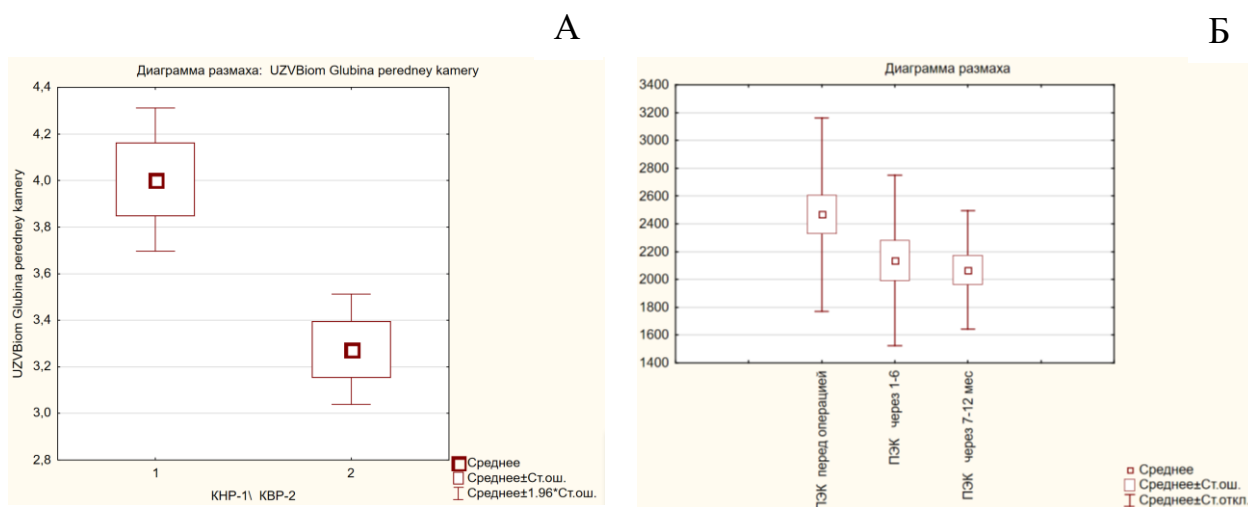
Показатели, этап (месяцы)	Среднее (КНР+КВР), $M \pm \sigma$	1 – группа 1(О) КНР, $n = 21$; 2 – группа 2(О) КВР, $n = 21$					
		M (1)	M (2)	t-знач.	p	σ (1)	σ (2)
Тест Ширмера, мм, 0	16,41±6,86	18,56	14,50	1,78	0,085	3,50	8,51

Тест Ширмера, мм, 1	14,58±8,15	12,67	15,22	-0,45	0,660	6,43	8,90
ПЭК, кл/мм ² , 0	2468,12±695,74	2539,60	2503,88	0,12	0,89	619,87	725,12
ПЭК, кл/мм ² , 1-3	2137,50±612,93*	2070,90*	2242,14*	-0,56	0,57	651,88	579,06
ПЭК, кл/мм ² , 7-12	2068,68±426,13*	2039,88*	2105,71*	-0,29	0,77	457,08	415,41
Глубина ПК, мм, 0	3,59±0,58	4,01	3,24***	3,88	0,001	0,50	0,33
Глубина ПК, мм, 1	2,86±0,70*	2,71	3,02	-1,23	0,227	0,63	0,76
Глубина ПК, мм, 12	3,24±0,36	2,96	3,33	-1,33	0,226	0,06	0,37

Примечания: *статистически значимые отличия от показателя до операции, **с показателем через 1 мес. после операции, $p \leq 0,05$ (Т-критерий для зависимых выборок); ***статистически значимые различия между группами КНР и КВР (Т-критерий для независимых выборок); этапы: 0 – госпитализация перед кератопластикой; 1, 1-3, 7-12 – месяцы после операции.

У пациентов с кератоконусом исходно показатель *глубины передней камеры* на 20% больше, за счет конусовидного выпячивания роговицы ($p=0,001$); при КВР имеют место спаечные и вялотекущие хронические воспалительные процессы, при которых передняя камера мельче средней (Рисунок 5.4А). Глубина передней камеры в группе 1(О) КНР в первый месяц после СКП уменьшилась на 32%, до $2,71 \pm 0,63$ мм, по сравнению с увеличенным показателем до операции ($4,01 \pm 0,5$ мм); к концу 1-го года наблюдения глубина передней камеры составила $2,96 \pm 0,06$ мм. В группе 2(О) КВР не было значительных колебаний показателя в послеоперационном периоде, и к концу 1-го года он был сравним с исходным: $3,33 \pm 0,37$ мм (см. Таблицу 5.2).

После кератопластики ПЭК снижается в первые месяцы наблюдения в основной группе на 13%, через 1 год наблюдения – на 17% (Рисунок 5.4Б).



А – глубина передней камеры до операции в основных группах: 1(О) КНР и 2(О) КВР ($p = 0,001$); Б – значения ПЭК у пациентов основной группы до операции, через 1-6 и через 7-12 месяцев после СКП.

Рисунок 5.4 – Показатели глубины передней камеры и динамика ПЭК в основных группах

Пациентам основных групп проводилось измерение толщины роговицы с помощью различных приборов (кератотопограф, ОКТ). На Рисунке 5.5 и в Таблице 5.3 представлены данные о *толщине роговицы* в группах 1(О) КНР и 2(О) КВР. Истончение роговицы встречалось в группе с кератоконусом чаще, чем в группе с КВР, так как при рубцах и эндотелиальных дистрофиях характерно утолщение роговицы.

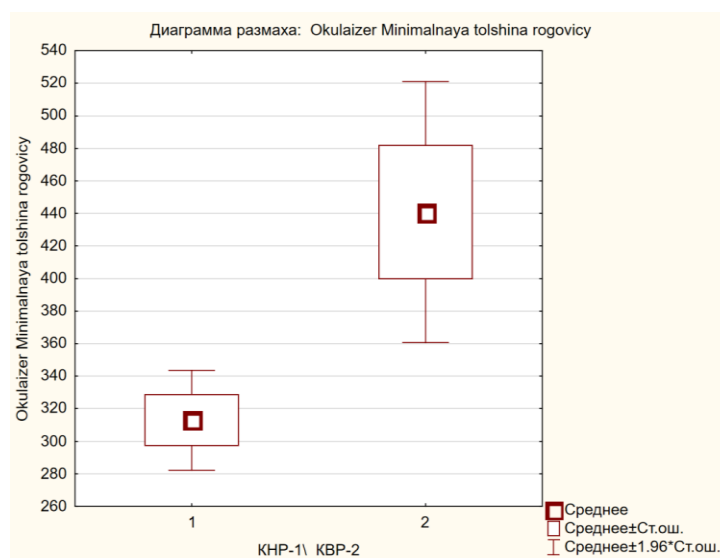


Рисунок 5.5 – Минимальная толщина роговицы (исследование на кератотопографе) у пациентов основных групп 1(О) КНР и 2(О) КВР, $p=0,002$

Статистически значимая разница между показателями в группах с кератоконусом и с КВР получена при измерении на кератотопографе: в группе 1(О) КНР минимальная толщина на 30% меньше, а максимальная толщина – на 18% меньше, чем в группе 2(О) КВР ($p=0,002$).

Таблица 5.3 – Показатели толщины роговицы/трансплантата до и после кератопластики в группах 1(О) КНР и 2(О) КВР

Толщина роговицы/ трансплантата	Этап , мес.	1 – группа 1(О) КНР, n=21; 2 – группа 2(О) КВР, n=21					
		М (1)	М (2)	t- знач.	p	σ (1)	σ (2)
Исследование на кератотопографе							
Min толщина, мкм	0	312,93	440,75*	-3,51	0,002	60,60	115,81
Max толщина, мкм	0	528,47	642,43*	-3,49	0,002	72,90	67,79
Min толщина, мкм	1-3	440,67	545,25	-1,92	0,091	95,50	61,45
Max толщина, мкм	1-3	571,33	608,00	-0,51	0,627	76,72	154,61
Исследование на ОКТ							
Толщина роговицы в центре, мкм	0	397,80	562,60	-1,76	0,103	37,73	204,40
Толщина трансплантата в центре, мкм	1	505,43	512,30	-0,26	0,795	29,65	63,51

Толщина трансплантата в центре, мкм	9-12	528,00	474,33	0,85	0,458	43,84	78,91
-------------------------------------	------	--------	--------	------	-------	-------	-------

Примечание: *достоверность различий между группами 1(О) КНР и 2(О) КВР, Т-критерий для независимых выборок;

этапы: 0 – перед кератопластикой; 1, 9-12 – месяцы после операции.

Также интересна динамика изменения не только минимальной, максимальной, но и центральной толщины роговицы/трансплантата, которая определялась на ОКТ (см. Таблица 5.3).

При проведении *электрофизиологических исследований* не было выявлено достоверных различий между группами 1(О) КНР и 2(О) КВР на этапе предоперационного исследования и в динамике после операции.

5.1.2. Характеристики донорского материала в основных группах

При выполнении трансплантации роговиц пациентам проспективных групп использовался материал, полученный от Бюро судебно-медицинской экспертизы Краснодарского края. Производитель предоставлял также данные о доноре: пол, возраст, дата и время смерти, дата и времени аутопсии, причины смерти, время с момента смерти до начала обработки ткани, результаты анализов на инфекции, общий диаметр роговично-склерального лоскута, исходная ПЭК.

В Таблице 5.4 представлены характеристики донорского материала: как видно, различий между группами 1(О) КНР и 2(О) КВР в применяемом материале нет.

Таблица 5.4 – Параметры донорского материала в группах 1(О) КНР и 2(О) КВР

Переменная	Т-тест для независимых выборок 1 – группа 1(О) КНР, 2 – группа 2(О) КВР					
	М (1)	М (2)	t-знач.	p	σ (1)	σ (2)
Возраст донора, лет	48,33	48,47	-0,03	0,978	12,97	15,27
Время от момента смерти до энуклеации, часы	19,80	15,76	1,81	0,081	7,41	5,14
Время от момента смерти до консервации, часы	20,47	17,18	1,51	0,143	7,67	4,46
Срок консервации, часы	81,78	75,50	0,83	0,420	14,98	16,20
ПЭК, клеток/мм ²	2864,64	3073,19	-1,53	0,138	347,25	394,32

Исследования группы крови и Rh-фактора были проведены у 19 пациентов основных групп (9 КНР и 10 КВР). Также были выполнены аналогичные исследования донорских роговиц для этих пациентов. При подборе совместимых по группе и Rh-фактору реципиента и материала не всегда получается преодолеть технические проблемы (готовность реципиента, совместимого с полученной роговицей, к госпитализации и проч.). В результате, удалось в 16 случаях подобрать совместимый материал: по группе и Rh-фактору (n = 8), только по группе (n = 8). В 3 случаях материал был несовместим по группе крови и Rh-фактору.

Учитывая относительно небольшое количество наблюдений, при анализе зависимости результатов трансплантации от совместимости донорского материала по группе крови и Rh-фактору не было получено достоверной разницы исходов. Поскольку случаев болезни трансплантата в проспективных группах за время наблюдения не было, мы рассматривали транзиторное, до 2 мес., помутнение роговицы, как начинающуюся реакцию отторжения. Однако такое осложнение (n = 3) в раннем послеоперационном периоде наблюдалось, как у пациентов с конфликтной по группе крови и Rh-фактору трансплантированной роговицей, так и с совместимой. В результате

комплексной терапии во всех трех случаях удалось добиться прозрачного приживления.

Возможно также, что проведение курса плазмафереза у всех пациентов проспективной группы могло оказать эффект снижения выраженности иммунной реакции на донорскую роговицу даже в случаях конфликтного по группе крови и Rh-фактору донорского материала.

5.1.3. Выбор хирургической тактики в основных группах

Фемтосопровождение применялось при работе с роговицей донора и реципиента. В случае если роговица реципиента не была прозрачна (помутнения, обильная неоваскуляризация), фемтолазерное сопровождение выполнялось только на донорской роговице. Между группами 1(О) КНР и 2(О) КВР не было статистически значимых различий в спектре операций (Таблица 5.5).

В группе 2(О) КВР у пациентов с несостоятельностью трансплантата и сопутствующей осложненной катарактой, с дегенерацией роговицы, с помутнением роговицы и сопутствующей спайкой радужной оболочки были выполнены комбинированные операции.

Таблица 5.5 – Виды кератопластик в группах 1О (КНР) и 2О (КВР)

Виды кератопластик	Количество (%) операций в группах		
	1(О) КНР, n = 21	2(О) КВР, n = 21	Всего
СКП (фемто)	20 (95%)	17 (80%)	37
СКП	1 (5%)	1 (5%)	2
СКП + пластика радужки + рассечение передних синехий	0	1 (5%)	1
СКП (фемто) + дисцизия задней капсулы хрусталика	0	1 (5%)	1
СКП (фемто) + экстракапсулярная экстракция катаракты + пластика радужки + иссечение зрачковой каймы	0	1 (5%)	1

При проведении кератопластики использовались трансплантаты роговицы диаметром от 7,7 до 8,6 мм (среднее для обеих групп – $8,2 \pm 0,1$ мм). При сравнении между группами не найдено достоверных отличий по критерию диаметра трансплантата. Не было также статистической разницы сроков эпителизации трансплантата в исследуемых группах, он составил для обеих групп $7,7 \pm 2,5$ дня ($p \geq 0,05$).

5.1.4. Анализ послеоперационного периода в основных группах

В послеоперационном периоде при визитах пациентов основных групп регистрировались результаты осмотров, инструментальных обследований и выявленные осложнения.

Как показано в Таблице 5.6, в течение периода наблюдения в группе 2(О) КВР выявлено значительно больше показателей, свидетельствующих об осложненном течении послеоперационного периода, чем у пациентов с неосложненным кератоконусом.

Таблица 5.6 – Послеоперационные осложнения у пациентов основных групп

Осложнения	Группа 1(О) КНР, n = 21	Группа 2(О) КВР, n = 21
Периферические рубцы роговицы	1	3
Эрозия эпителия роговицы	-	1
Неоваскуляризация трансплантата	-	2
Помутнение стромы роговицы (транзиторное)	-	3
Отек стромы роговицы	-	3
Синехии в передней камере	-	3
Осложненная катаракта	-	3
Измельчение передней камеры	-	1
Астигматизм миопический	1	-

Однако в течение 1 года наблюдения среди пациентов обеих основных групп не было случаев болезни трансплантата, определяемой как потеря центральной прозрачности трансплантата, вызвавшей ухудшение зрения в течение, как минимум, трех месяцев подряд. Соответственно, не было необходимости проведения рекератопластики. Помутнение роговицы, если оно регистрировалось менее 2 месяцев и регрессировало в результате терапии, не расценивалось в нашем исследовании как болезнь трансплантата. Собственно, таких случаев транзиторного, длительностью менее 2 месяцев, помутнения трансплантата, было 3. Все они произошли в группе КВР (см. Таблицу 5.6).

Всем пациентам при появлении признаков проблемного приживления трансплантата назначалась терапия. Подробно она представлена в главе 2 «Материал и методы». Результатом проведенного лечения у всех пациентов стало прозрачное приживление трансплантата роговицы.

Несмотря на отсутствие случаев болезни трансплантата, были проанализированы клинические факторы, связывающие все 3 случая с помутнением трансплантата, и это состояние рассматривалось как начинающаяся реакция иммунологической несовместимости. В Таблице 5.7 приведены параметры, которые достоверно отличались *на дооперационном этапе* у пациентов с прозрачным приживлением трансплантата от показателей пациентов ($n = 3$), у которых в первый год наблюдения выявлялось транзиторное (до 2 мес.) помутнение роговицы.

Таблица 5.7 – Сравнение дооперационных параметров у пациентов с прозрачным приживлением (0) и с транзиторным помутнением роговицы (1)

Переменная	(0) – пациенты с прозрачным приживлением трансплантата, $n = 39$; (1) – пациенты с транзиторным помутнением роговицы, $n = 3$							
	М (0)	М (1)	t-зн.	p	N (0)	N (1)	σ (0)	σ (1)
Возраст, лет	34,79	51,00*	-2,14	0,04	38	3	12,76	9,85

Min толщина роговицы до операции (кератотопограф), мкм	343,55	662,00*	-3,91	0,001	22	1	79,74	0,00
Толщина роговицы в центре до операции (ОКТ), мкм	443,17	765,67*	-3,82	0,002	12	3	113,07	202,49
Размер помутнения роговицы (ширина) до операции (ОКТ), мкм	3,00	7,49*	-2,78	0,02	9	1	1,53	0,00
ПЭК до операции, кл/мм ²	2282,96	1573,50	1,26	0,20	28	2	768,96	642,76

Приложение: Т-критерий для независимых выборок: *различия достоверны по сравнению с гр. (0), $p \leq 0,05$.

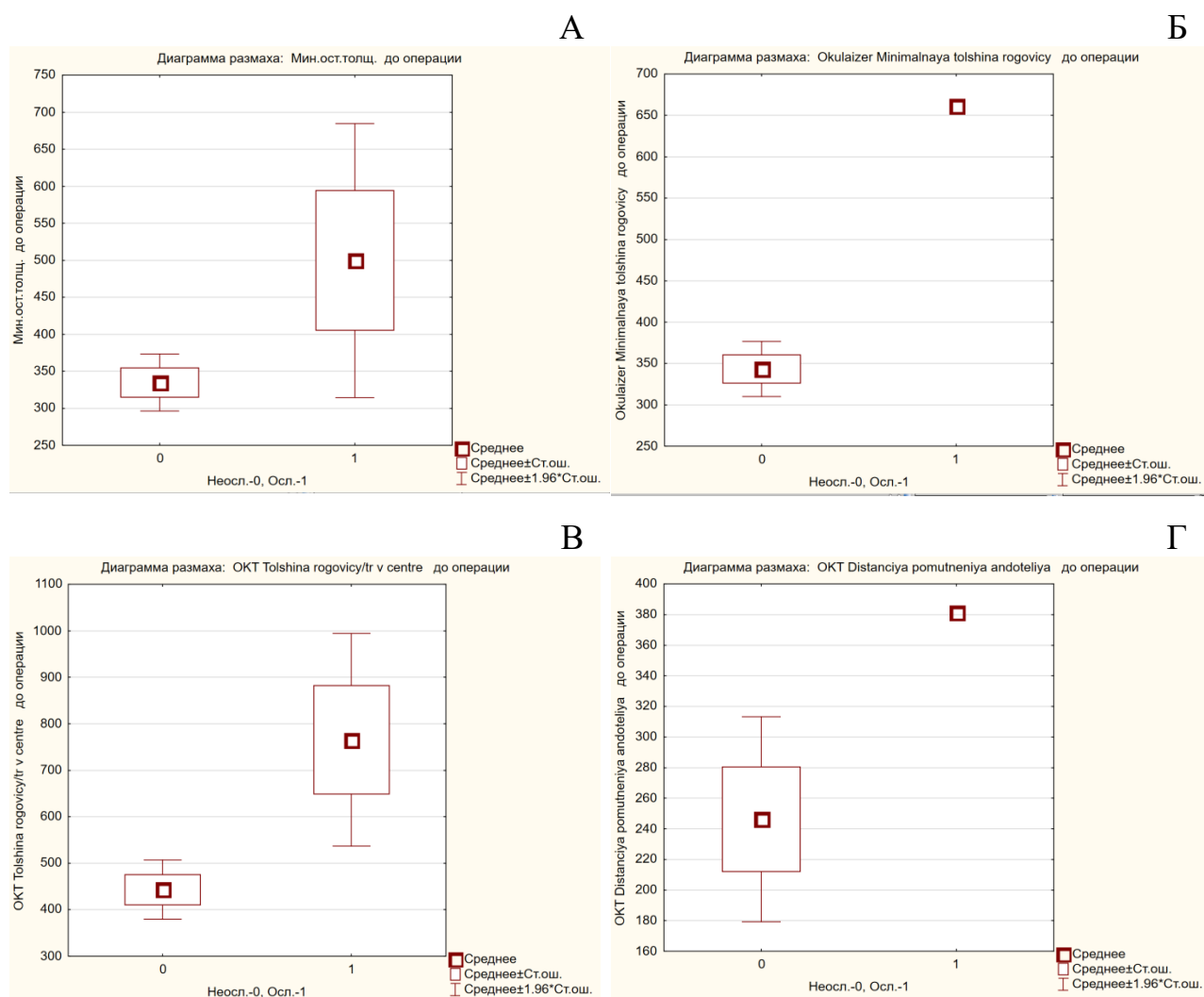
Одним из неизменных факторов риска развития иммунологического отторжения в ретроспективных группах был возраст пациента. При сравнении пациентов основной группы с помутнением роговицы их возраст (51 ± 9 лет) также достоверно отличается от возраста в остальной группе (34 ± 12 лет).

Еще одним предиктором развития помутнения роговицы в исследуемой группе является увеличение дооперационного значения минимальной толщины роговицы, по сравнению с аналогичным показателем в группе с прозрачным приживлением, причем при измерении любым способом: при измерении кератотопографом – на 90% ($p = 0,001$) или при ОКТ – на 70% ($p = 0,002$) (см. Таблицу 5.7, Рисунок 5.6А, Б) и толщины роговицы в центре (Рисунок 5.6В).

Также значительно отличался от группы без осложнений размер помутнения роговицы (ширина) до операции ($p = 0,02$) у пациента, у которого в послеоперационном периоде наблюдалось помутнение уже трансплантированной роговицы, регрессировавшее в результате комплексного лечения (Рисунок 5.6Г).

Несмотря на минимальное число наблюдений в группе пациентов с

помутнением роговицы, показатели толщины роговицы значительно отличались от средних значений в группе с прозрачным приживлением уже на догоспитальном этапе. Таким образом, даже при удалении патологически измененной роговицы и трансплантации донорской, продолжали действовать факторы, поддерживающие воспалительные и дистрофические процессы в передней камере глаза.

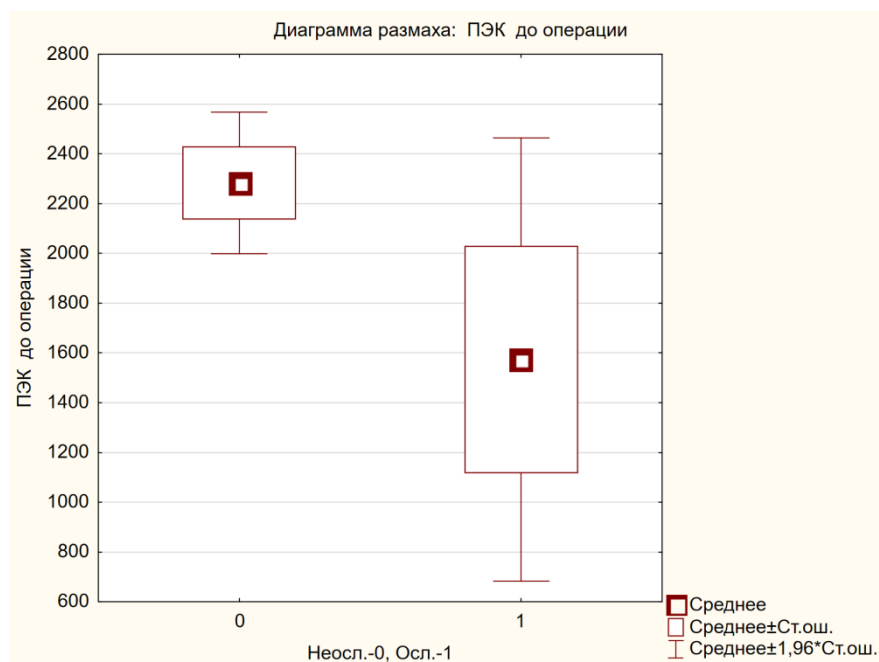


А и Б – минимальная толщина роговицы; В – центральная толщина роговицы;

Г – ширина помутнения роговицы.

Рисунок 5.6 – Сравнение показателей у пациентов с прозрачным приживлением (Неосл. – 0) и с транзитным помутнением трансплантата (Осл. – 1)

Эндотелиальная недостаточность играет ключевую роль в развитии болезни трансплантата. Значения ПЭК у пациентов с помутнением трансплантата были более чем на 30% ниже, чем в остальной группе, и, несмотря на то что не было показано достоверного различия, можно считать значительно сниженный дооперационный уровень ПЭК одним из предикторов риска реакции отторжения трансплантата (Рисунок 5.7).



0 – пациенты с прозрачным приживлением трансплантата; 1 – пациенты с транзиторным помутнением трансплантата.

Рисунок 5.7 – Исходные показатели ПЭК у пациентов с прозрачным приживлением и с транзиторным помутнением трансплантата

Таким образом, на основании анализа клинико-функциональных результатов показано, что в основных группах НКОЗ повысилась после операции в 2,5 раза ($p \leq 0,05$), к концу 1-го года – в 3,25 раза ($p = 0,09$). Корригированная острота зрения в группе 1(О) КНР через 1 месяц после операции составила 0,28, через 1 год после кератопластики показатель КОЗ увеличился до 0,46, что составило 130%.

Средние показатели ВГД показывают повышение офтальмотонуса с исходного $9,5 \pm 4,5$ до $16,1 \pm 5,8$ мм рт.ст. ($p = 0,004$) через 1 мес. после операции

и снижение до $13,5 \pm 3,9$ мм рт.ст. через 1 год после операции.

Показатель ПЭК после кератопластики снижается в первые месяцы наблюдения в основной группе на 13%, к концу 1-го года после операции в основной группе ПЭК уменьшилась на 17%.

В период наблюдения 500 дней (1,3 года) в основной проспективной группе, где с целью профилактики иммунологического отторжения трансплантата проводился курс плазмафереза, не зарегистрировано случаев отторжения трансплантата. Транзиторное помутнение роговицы длительностью до 2 мес. наблюдалось в 3 случаях в группе с первичными дистрофиями, исходами воспалительной патологии роговицы и рекератопластиками и закончилось прозрачным приживлением. В зависимости от применения фемтосопровождения, анализ выживаемости Каплан-Мейера показал, что кумулятивная доля прозрачного приживления трансплантата роговицы при фемтосопровождении кератопластики приближается к 100% (крит. Гехана-Вилкоксона = 1,79, $p = 0,07$). Фемтолазерное сопровождение операции СКП применялось в основных группах в 93% случаев.

5.2. Сравнение результатов кератопластики в ретроспективных и проспективных группах

Для оценки эффективности комплексной системы периоперационного ведения пациентов с хирургической патологией роговицы, которую применяли в проспективных группах, проведено сравнение функциональных и анатомических результатов выполненных кератопластик в группах 1(С) и 2(С) (сравнения) и группах 1(О) и 2(О) (основных) по следующим направлениям:

- анализ хирургических подходов и донорского материала;
- оценка функциональных результатов кератопластики;
- частота осложнений в основных группах и группах сравнения и регрессионный анализ.

5.2.1. Анализ хирургических подходов и донорского материала

Как представлено в Таблице 5.8, частота первичных офтальмологических диагнозов в основной группе и группе сравнения не отличалась (Хи-квадрат, $p \geq 0,05$).

Таблица 5.8 - Первичные диагнозы пациентов в группе сравнения и основной группе

Группы	Основные диагнозы перед операцией	Группа сравнения (n = 93)	Основная группа (n = 42)
КНР	Эктазии	49%	50%
	Неосложненный кератоконус	44 (49%)	21 (50%)
КВР	Дистрофии роговицы	13%	12%
	Псевдофакичная буллезная кератопатия	7 (8%)	-
	Дистрофия роговицы	5 (5%)	5 (12%)
	Исходы воспалительной патологии	36%	35%
	Язва роговицы	15 (16%)	1 (2%)
	Помутнение роговицы	7 (8%)	5 (12%)
	Осложненный кератоконус (неоваскуляризация, ССГ, увеит)	-	5 (12%)
	Бельмо роговицы	2 (2%)	2 (5%)
	Слипчивая лейкома	5 (5%)	
	Фистула роговицы	4 (4%)	1 (2%)
	Эрозия роговицы	1 (1%)	-
	Кератит	-	1 (2%)
	Рекератоластика	2%	2%
	Болезнь трансплантата роговицы	2 (2%)	1 (2%)
Всего		92 (100%)	42 (99%)

Одной из основных составляющих комплексной системы периоперационного ведения пациентов с хирургической патологией роговицы являлось применение инновационных технологий хирургии роговицы, к которым относится фемтолазерное сопровождение кератоластики, описанное в Главе 4. В связи с более широким внедрением

этой технологии спектр выполненных в проспективных и ретроспективных группах видов оперативных вмешательств значительно отличается (Таблица 5.9).

Частота фемтолазерного сопровождения СКП увеличилась с 16% в группе сравнения до 93% – в основной группе (Хи-квадрат Пирсона: **13,57**, **p = 0,008**). Причем фемтосопровождение применялось при работе с роговицей и донора, и реципиента. Доля комбинированных СКП (с антикатарактальными вмешательствами или пластикой радужки) составляла 16% в группе сравнения и 9% – в основной группе.

Кроме того, в Таблице 5.9 показано, что в основных группах не было болезни трансплантата при любых видах СКП и комбинированных операций. В группах сравнения из 93 случаев у 25 пациентов была зарегистрирована реакция отторжения трансплантата (БТ), как после СКП (до 26%), так и после комбинированных операций.

Таблица 5.9 – Сравнение исходов хирургических операций, применяемых у пациентов в группах сравнения и основной группе

Виды СКП	Основная группа (n = 42)		Группа сравнения (n = 93)	
	количество операций (%)	транзиторное помутнение (% от вида СКП)	количество операций (%)	БТ (% от вида СКП)
СКП (фемто)	37 (88%)	2 (5%)	14 (15%)	2 (13%)
СКП	2 (5%)	1 (50%)	64 (69%)	17 (26%)
СКП + антикатарактальная операция	0	0	13 (14%)	5 (38%)
СКП (фемто) + антикатарактальная операция	2 (4%)	0	1 (1%)	0
СКП + пластика радужки	2 (5%)	0	1 (1%)	1 (100%)

Достоверных различий при сравнении диаметра трансплантата роговицы и сроков эпителизации в ретро- и проспективных группах не было ($p \geq 0,05$).

При сравнении параметров донорского материала обращает на себя внимание статистически значимое отличие возраста доноров в основных группах – почти на 10 лет старше. Кроме того, значительно отличается время до энуклеации – оно позже в основной группе. Однако сложно связать различие этих параметров с более успешными результатами в проспективной группе.

Таблица 5.10 – Характеристики донорского материала в основных группах (1) и группах сравнения (2)

Переменная	Т-критерий для независимых выборок, 1 – основные группы, 2 – группы сравнения					
	М (1)	М (2)	t-знач.	p	σ (1)	σ (2)
Возраст донора, лет	48,41	39,27	2,93	0,004	14,01	13,55
Кол-во часов от момента смерти до энуклеации	17,66	13,02	3,14	0,002	6,53	6,52

Остальные показатели, включая ПЭК донорской роговицы, достоверно не отличались.

Для всех пациентов, включая основные группы и группы сравнения, был проведен анализ с целью оценки зависимости результата кератопластики от применения технологии фемтосопровождения СКП. Результатом анализа Каплан-Мейера, позволяющего рассчитать количество дней прозрачного приживания трансплантата, в зависимости от технологии операции, стал график, представленный на Рисунке 5.8.

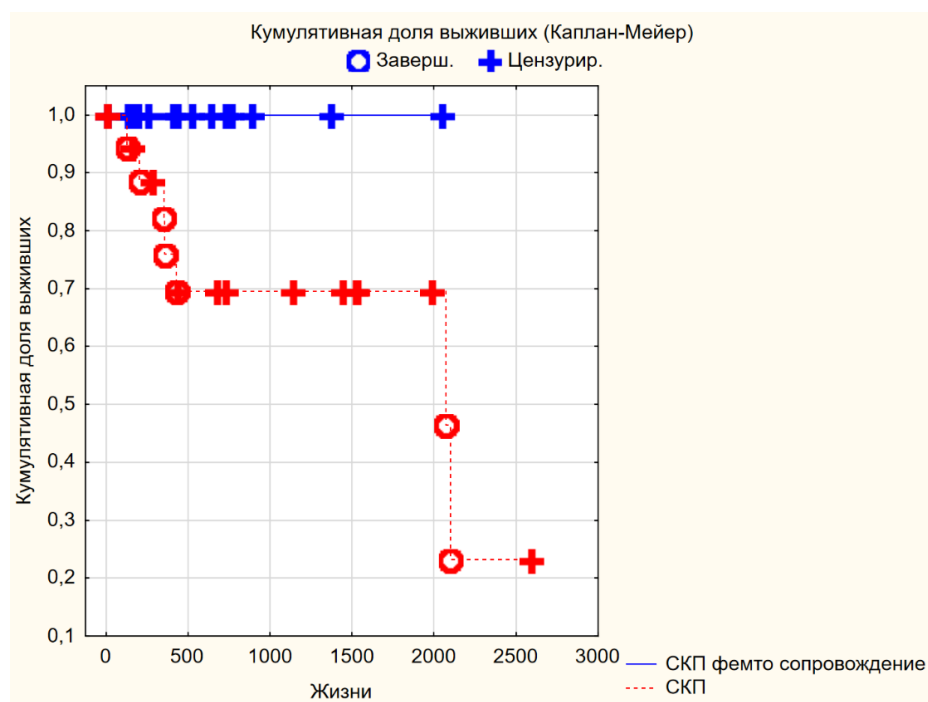


Рисунок 5.8 – График кумулятивной доли прозрачного приживления трансплантата в общей группе, в зависимости от вида кератопластики: СКП с фемтосопровождением или без него

Анализ выживаемости (времени прозрачного приживления) трансплантата, в зависимости от фемтосопровождения, показал достаточно высокую достоверность различий вероятности успешного приживления (стат. крит. Гехана-Вилкоксона = 1,79, $p = 0,07$).

5.2.2. Оценка функциональных результатов кератопластики

Функциональный результат в виде повышения остроты зрения, полученный при проведении кератопластики, является, наряду с успешностью приживления трансплантата, наиболее объективным критерием эффективности применяемой технологии (Таблица 5.11).

Таблица 5.11 – Динамика остроты зрения в основных группах (1) и группах сравнения (2)

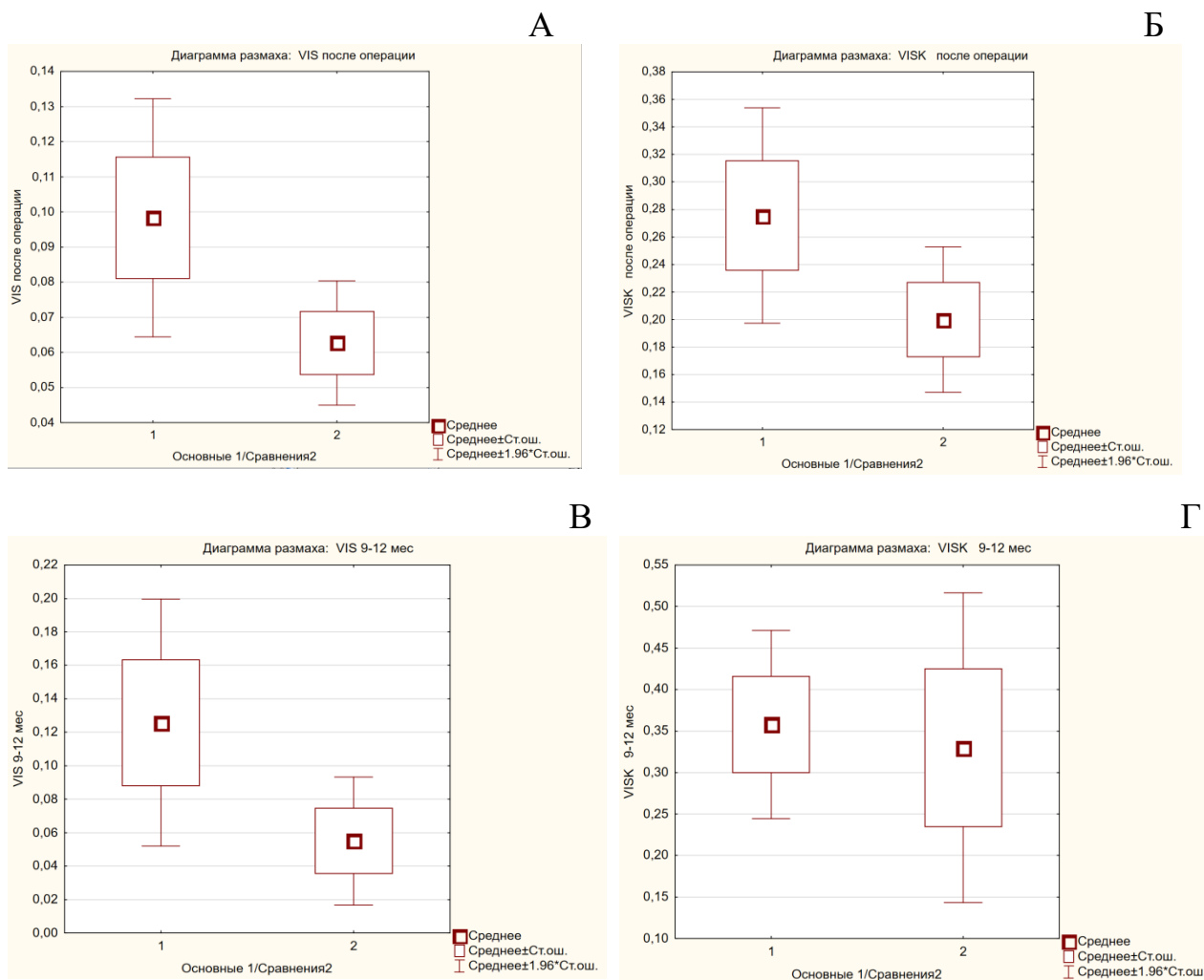
Переменная, этап исследования (месяцы)	1 – основные группы, 2 – группы сравнения					
	М (1)	М (2)	t-знач.	p	σ (1)	σ (2)
НКОЗ до операции	0,04	0,03	1,41	0,16	0,07	0,05
НКОЗ (1 мес.)	0,10	0,06	1,96	0,05	0,09	0,04
НКОЗ (9-12 мес.)	0,13	0,06	1,72	0,09	0,10	0,09
КОЗ до операции	0,15	0,13	0,49	0,62	0,12	0,13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

Примечание: Т-критерий для независимых выборок

В основных группах получен хороший функциональный результат по остроте зрения: НКОЗ повысилась через 1 мес. после операции в 2,5 раза, к концу 1-го года – в 3,25 раз; КОЗ повысилась через 1 мес. после кератопластики в 1,8 раз, к концу 1-го года наблюдения – в 2,4 раза. При этом через 1 год: в группе 1(О) КНР острота зрения с коррекцией составила 0,46; в группе 2(О) КВР она повысилась до 0,3.

В группах сравнения: через 1 мес. после операции было повышение НКОЗ в 2 раза, результат сохранился на том же уровне к концу 1-го года. КОЗ повысилась через 1 мес. после операции в 1,5 раза, к концу 1-го года – в 2,5 раза. При этом через 1 год: в группе 1(С) КНР острота зрения с коррекцией составила 0,36; в группе 2(С) КВР она практически не изменилась, по сравнению с дооперационными показателями и составила 0,2.

Средняя НКОЗ после операции была значимо выше в основной группе – $0,10 \pm 0,09$, в то время как в группе сравнения – $0,06 \pm 0,09$ ($p = 0,000$), отмечается более значимое повышение КОЗ к концу 1-го года – на 0,21 в основной группе, по сравнению с увеличением на 0,12 – в группе сравнения (Рисунок 5.9).



А – НКОЗ и Б – КОЗ через 1 месяц после кератопластики;

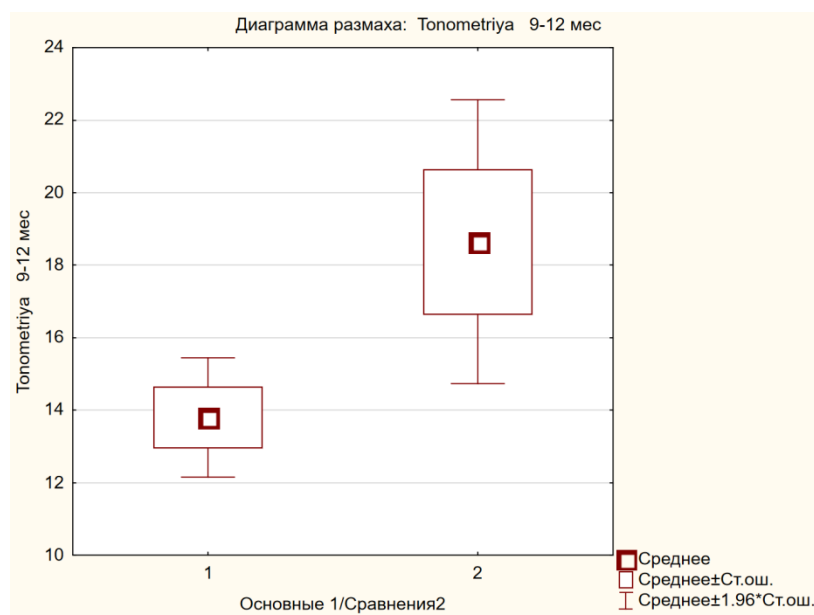
В – НКОЗ и Г – КОЗ через 1 год после операции.

Рисунок 5.9 – Динамика остроты зрения после СКП в основных группах (1О и 2О) и группах сравнения (1С и 2С)

Таким образом, в основной проспективной группе у пациентов с КНР и КВР, прибавка КОЗ была на 0,1 больше, чем в группах сравнения.

Послеоперационное значение ВГД было достоверно выше в группе сравнения – $8,64 \pm 7,47$, чем в основной группе – $13,80 \pm 3,26$ мм рт. ст. ($p = 0,03$). При этом в группах сравнения так же, как в основных группах, дооперационное ВГД у пациентов с кератоконусом было достоверно ниже этого показателя в группе с КВР ($p \leq 0,05$).

В течение первого года после операции у пациентов в группе сравнения ВГД повысилось на 46% ($p \leq 0,05$) до $19,29 \pm 7,76$ мм рт.ст. (Рисунок 5.10). При этом умеренное повышение до 24 мм рт.ст. отмечалось у одного пациента и значимое повышение до 34 и 35 мм рт.ст., сочетающееся с помутнением трансплантата и неоваскуляризацией – у двоих пациентов, что можно расценить, как развитие послеоперационной глаукомы. Ни у одного пациента основных групп значимого повышения ВГД (≥ 30 мм рт.ст.) после кератопластики зарегистрировано не было.

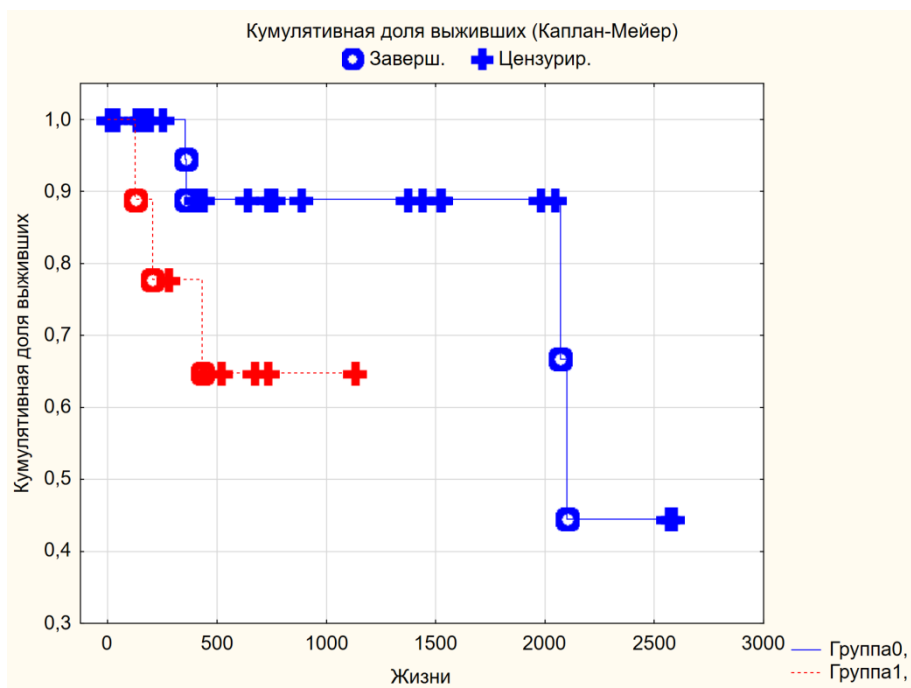


1 – Основная группа, 2 – Группа сравнения

Рисунок 5.10 – Результаты тонометрии через 1 год после кератопластики

В группах сравнения показатель теста Ширмера был достоверно ниже в группе 2(С) КВР (t -знач. = 2,39, $p = 0,02$), а его снижение до $8,62 \pm 4,70$ мм ассоциировалось с высоким риском развития болезни трансплантата (t -знач. = 3,38, $p = 0,001$). В основных группах показатель теста Ширмера в группе 2(О) КВР также был на 22% ниже. Однако достоверной разницы между группами 1(О) КНР и 2(О) КВР, как в ретроспективных исследованиях, не было выявлено.

Для доказательства гипотезы о влиянии ССГ на успешность приживления трансплантата был проведен анализ Каплан-Мейера (Рисунок 5.11). В качестве группирующей категориальной переменной были 0 – при значениях теста Ширмера ≥ 10 , (отсутствие клиники ССГ); 1 – при значениях теста Ширмера ≤ 10 (наличие ССГ).



0 – тест Ширмера ≥ 10 ; 1 – тест Ширмера ≤ 10 (ССГ).

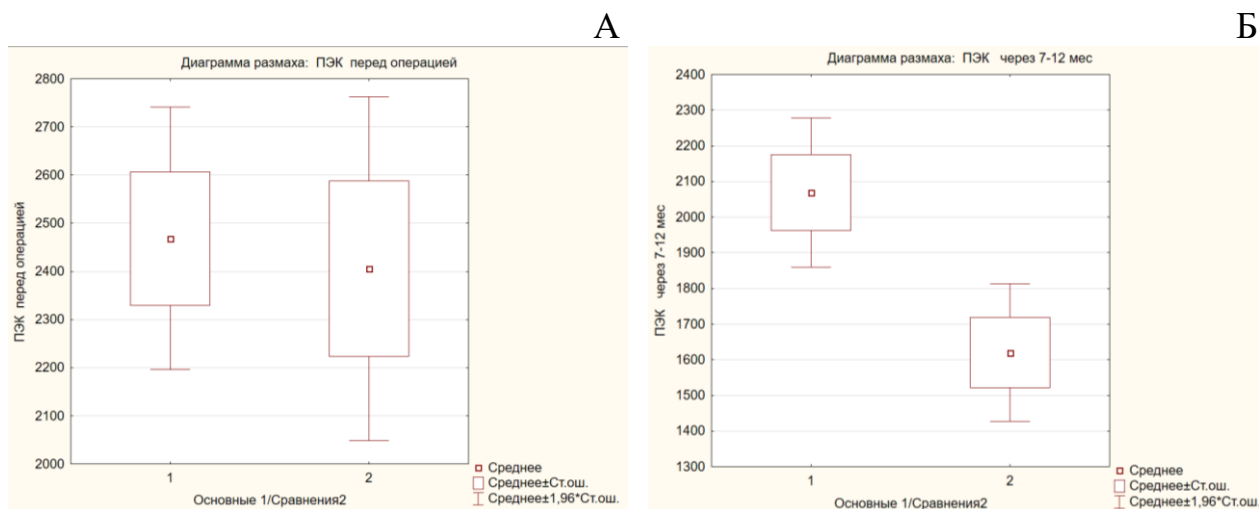
Рисунок 5.11 – Анализ Каплан-Мейера в обеих группах, кумулятивная доля выживших в зависимости от результата теста Ширмера. Критерий Гехана-Вилкоксона = 1,85, $p = 0,06$

Потеря эндотелиальных клеток, оцениваемая по показателю ПЭК, достоверно не отличалась за первые 6 месяцев после операции в обеих группах и составила, по сравнению с исходными данными, 13% в основной группе и 10% – в группе сравнения (Таблица 5.12).

Таблица 5.12 – Динамика ПЭК в течение периода наблюдения 1 год

Плотность эндотелиальных клеток	1 – Основные группы 2 – Группы сравнения					
	М (1),	М (2),	t-знач.	p	σ (1)	σ (2)
ПЭК до операции	2468,12	2405,38	0,27	0,78	695,75	656,86
ПЭК через 1-6 мес.	2137,50	2185,86	0,34	0,30	612,94	658,79
ПЭК через 7-12 мес.	2068,69	1619,50	2,69	0,01	426,13	278,66

Однако к концу 1-го года после операции потеря эндотелиальных клеток, оцениваемая по показателю ПЭК, составила 17% в основной группе и 33% – в группе сравнения ($p \leq 0,05$), (Рисунок 5.12).



А – до операции; Б – через 1 год после операции;

1 – основная группа; 2 – группа сравнения

Рисунок 5.12 – Значения ПЭК до операции и через 1 год после СКП

В проспективных группах одним из предикторов отека роговицы в послеоперационном периоде было дооперационное увеличение минимальной толщины роговицы, причем при измерении любым способом (см. Таблицу 5.3, Рисунок 5.5): кератотопографом (t -знач. = -3,91, $p = 0,001$); или ОКТ (t -знач. = -3,82, $p = 0,002$). Эти данные согласуются с результатами ретроспективной группы сравнения: при обследовании до операции достоверно чаще выявлялись отек стромы роговицы ($p = 0,005$) и тотальное

помутнение роговицы ($p = 0,03$) у тех пациентов, у которых после кератопластики развивалась болезнь трансплантата роговицы, по сравнению с пациентами, у которых было прозрачное приживление трансплантата (см. Таблицу 3.29).

5.2.3. Частота осложнений в основных группах и группах сравнения и регрессионный анализ

При оценке эффективности комплексной системы периоперационного ведения пациентов с кератопластикой, наряду с представлением функциональных результатов необходимо сравнение частоты нежелательных исходов. Наиболее серьезным осложнением кератопластики является реакция иммунной несостоятельности трансплантата или болезнь трансплантата. Мы сравнили частоту этого осложнения в ретроспективных и проспективных группах нашего исследования (Таблица 5.13).

Таблица 5.13 – Частота болезни трансплантата в сравнительных и основных группах, случаев (%)

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

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

В общей группе сравнения суммарно болезнь трансплантата развилась у 24% пациентов. При этом между подгруппами имеются статистически значимые (χ^2 Пирсона: 6,18, $p=0,01$) различия – в группе 2(С) КВР

встречаемость болезни трансплантата была в 2,64 раза выше (37%), в сравнении с величиной данного показателя у пациентов группы 1(С) КНР (14%). В общей основной группе не было случаев болезни трансплантата, но были эпизоды помутнения роговицы у троих пациентов группы 2(О) КВР, закончившиеся излечением в течение 2 месяцев и прозрачным приживлением.

Множественный регрессионный анализ. При проведении множественного регрессионного анализа в группах сравнения и основных группах в качестве зависимой переменной была взята категориальная переменная, обозначающая «прозрачное приживление трансплантата» (0) или «болезнь трансплантата» (1) (Таблица 5.14).

Таблице 5.14 – Результаты множественного регрессионного анализа в основных группах и группах сравнения

Итоги регрессии для зависимой переменной: Неосл. – 0, Осл. – 1 R = 0,649, R ² = 0,422, Скоррект. R ² = 0,350, F(4,32) = 5,8498, p<0,001, Станд. ошибка оценки: 0,184						
N = 37	БЕТА	σ (БЕТА)	B	σ (B)	t(32)	p-знач.
Св. член			-0,55	0,18	-3,05	0,0045
Возраст	0,08	0,16	0,00	0,00	0,49	0,6248
Тест Ширмера до операции	0,14	0,15	0,01	0,01	0,93	0,3616
Тонометрия до операции	-0,05	0,15	0,00	0,01	-0,32	0,7534
Минимальная толщина роговицы перед операцией (кератотопограф)	0,67	0,17	0,00	0,00	3,95	0,0004

Из 4 независимых переменных (возраста, теста Ширмера, ВГД и минимальной толщины роговицы (кератотопограф)), измеренных до кератопластики, статистически значимую связь с вероятностью развития болезни трансплантата показала минимальная толщина роговицы (кератотопограф) до кератопластики, $t(32) = 3,95, p=0,0004$.

Клинические примеры

1. Предоперационная подготовка пациента с учетом факторов риска

Пациент Г. (56 лет) – жалобы на низкое зрение появились после термического ожога OD во время разведения костра 15.07.2020. В медицинское учреждение не обращался. Впоследствии в этот же глаз попал цемент, появились следующие симптомы: боль, отек, покраснение правого глаза. По месту жительства в октябре 2020 года проходил лечение в глазном отделении с диагнозом: «Посттравматический кератоувеит, вторичная офтальмогипертензия OD».

При обращении в Краснодарский филиал МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова (26.03.2021) был выставлен диагноз OD: Помутнение роговицы, невус конъюнктивы. Пациент был поставлен в очередь на проведение сквозной кератопластики. У пациента были выявлены факторы высокого риска развития реакции иммунологической несовместимости в послеоперационном периоде: кератоувеит, вторичная офтальмогипертензия, неоваскуляризация по лимбу, глубокое помутнение роговицы.

12.04.2021 повторно обратился, с жалобами на «усиление тумана». При биомикроскопии: OD – конъюнктивa бледно-розовая, умеренно раздражена, отделяемого нет, роговица: глубокое помутнение в оптической и параоптической зоне, дефект в оптической зоне, неоваскуляризация по лимбу, истончена паралимбально, передняя камера средняя, гипопион 1 мм. Радужка в цвете и рисунке не изменена, детали под флером, зрачок круглый, 2 мм в диаметре. Хрусталик под флером. Стекловидное тело: умеренная деструкция (В-скан). Глубже лежащие отделы не офтальмоскопируются (Рисунок 5.13А). Выставлен диагноз: OD Помутнение роговицы, кератоувеит, доброкачественное новообразование конъюнктивы.

12.04.2021 пациент госпитализирован в Краснодарский филиал МНТК

«Микрохирургия глаза». Назначено лечение: инстилляцией моксифлоксацина 6 раз в день, тобрамицина 6 раз в день, индометацина 6 раз в день, дексаметазона 6 раз в день, окомистина 4 раза в день, мидримакса 3 раза в день, парин-пос 3 раза в день, баларпана 6 раз в день; корнерегель 6 раз в день; инъекции под конъюнктиву: дексаметазон+гентамицин 2 раза в день, внутривенно дексаметазон 8 мг 1 раз в день, ванкомицин 1 г 2 раза в день.

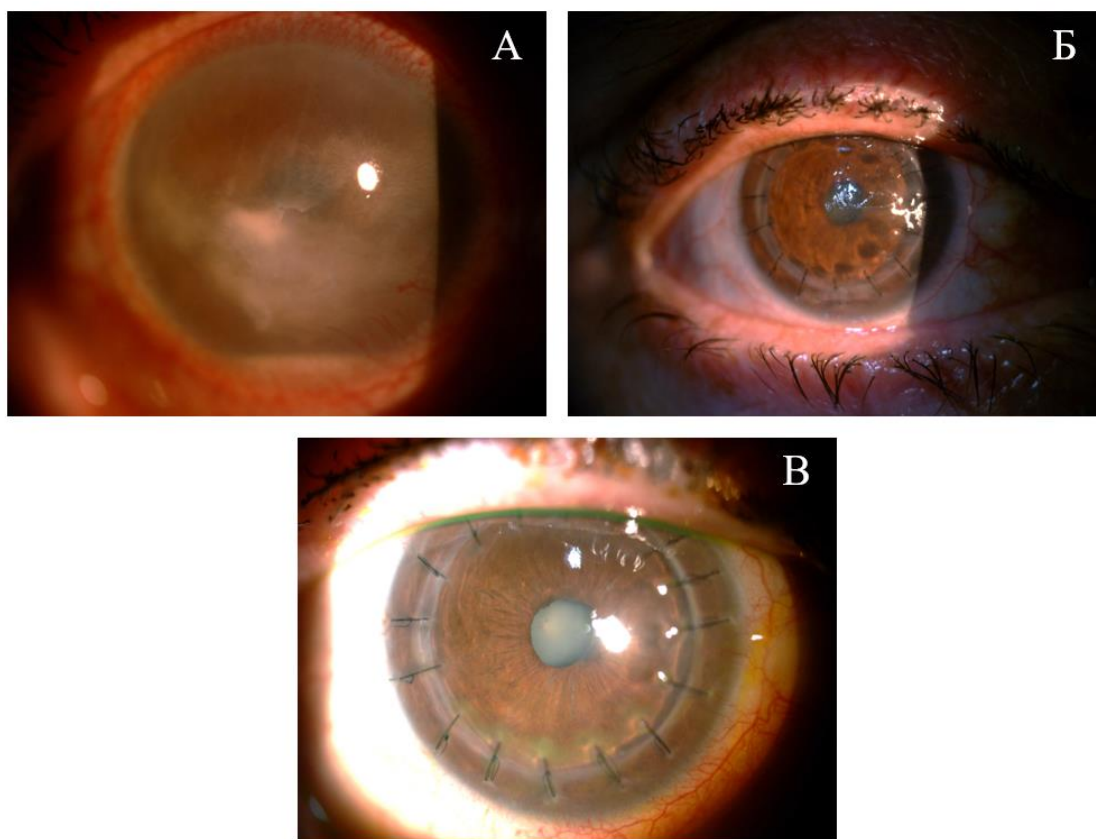
13.04.2021 с целью снижения риска реакции отторжения трансплантата в послеоперационном периоде пациенту проведен первый сеанс плазмафереза. На фоне активного лечения воспалительный процесс купирован, принято решение об оперативном вмешательстве. 15.04.2021 пациенту проведена СКП с фемтолазерным сопровождением OD. 16.04.2021 и 19.04.2021 проведены второй и третий сеансы плазмафереза.

При выписке 26.04.2021 местный статус OD: роговица под мягкой контактной линзой (МКЛ), почти полностью эпителизирована, складки десцеметовой мембраны, швы адаптированы. Передняя камера 2 мм глубиной, влага чиста. Радужка субатрофичная, пигментная кайма частично выщелочена, хрусталик – помутнение в ядре. ДЗН под флером, бледно-розовый, границы четкие. Даны рекомендации: тобрекс 3 раза в день, дексаметазон 6, затем 5 затем 4 затем 3 раза в день, баларпан 3 раза в день, оптив 3 раза в день, солкосерил 2 раза в день, корнерегель, рестапис 2 раза в день.

Через 1 месяц после операции (13.05.2021) местный статус OD: конъюнктивы бледно-розовая, отделяемого нет, роговица под МКЛ, эпителизация полная, узловых швов 16 шт. состоятельны, бугристость эндотелия. Передняя камера 2 мм глубиной, влага чиста. Радужка субатрофичная, пигментная кайма частично выщелочена, хрусталик – помутнение в ядре. ДЗН под флером, бледно-розовый, границы четкие (Рисунок 5.13Б). Рекомендовано продолжить назначенное ранее лечение.

Через 3 месяца после операции (22.07.2021) местный статус OD: конъюнктивы бледно-розовая, отделяемого нет, трансплантат почти

прозрачен, эпителий шероховатый, прокрашивание на 2-3 часах в параоптике, узловые швы 16 шт. состоятельны, эндотелий без особенностей. Передняя камера 2 мм глубиной, влага чистая. Радужка субатрофичная, пигментная кайма частично выщелочена, хрусталик – помутнение в ядре. ДЗН под флером, бледно-розовый, границы четкие (Рисунок 5.13В). Рекомендовано: дексаметазон 1 раз в день 2 недели, баларпан 2-3 раза в день 1 мес., хило-комод 3-4 раза в день длительно, рестасис 2 раза в день 5 месяцев, корнерегель 1-2 раза в день, парин-пос на ночь.



А – перед госпитализацией; Б – через 1 месяц 13.05.2021;

В – через 3 месяца 22.07.2021.

Рисунок 5.13 – Биомикроскопия глаза Пациента Г.

2. Послеоперационное ведение пациентов при развитии помутнения трансплантата

Следующие примеры – это два из трех случаев развития транзиторного помутнения роговицы в послеоперационном периоде у пациентов с

кератопластикой из основных групп.

Пациентка М. (43 года) – считает себя больной с 2007 года, когда в левый глаз попала известь. Лечилась консервативно по месту жительства, далее проходила курс консервативного лечения в Краснодарском филиале МНТК «Микрохирургия глаза», с временным улучшением, однако зрение продолжало снижаться. В 2016 году была поставлена на очередь по поводу решения вопроса кератопластики. В 2019 году там же была проведена вазодемаркация новообразованных сосудов роговицы левого глаза. Ранее (приблизительно в 20 лет) была прооперирована по поводу диабетической катаракты обоих глаз.

На момент осмотра 15.05.2021 в Краснодарском филиале МНТК «Микрохирургия глаза» имеются следующие жалобы: на низкое зрение, периодические режущие боли левого глаза (Рисунок 5.14А).

15.05.2021 пациентке проведена лазерная вазодемаркация новообразованных сосудов роговицы OS. Назначено лечение: неванак 3-4 раза в день, корнерегель 4 раза в день 10 дней.

01.06.2021 пациентка госпитализирована в Краснодарский филиал МНТК «Микрохирургия глаза» для проведения сквозной кератопластики. На следующий день выполнен первый сеанс плазмафереза. 04.06.2021 была проведена сквозная кератопластика левого глаза с помощью фемтосекундного лазера Ziemer Z8 (Швейцария). В стационаре проводилось лечение по листу назначений: моксифлоксацин 0,3% – 5 раз в день, форсаж баларпан+ дексаметазон однократно. 05.06.2021 – теалоз 4 раза в день, парин-пос 2 раза в день, декспантенол 0,5% 7 раз в день, баларпан 6 раз в день.

Пациентка была выписана 16.06.2021. При осмотре OS: спокоен, конъюнктив бледно-розовая, отделяемого нет, роговица – трансплантат адаптирован, швы состоятельные, локально – участок деэпителизации 2 мм. Передняя камера средней глубины, влага чистая, радужка не изменена, зрачок правильной формы, 3 мм диаметром, ИОЛ в правильном положении,

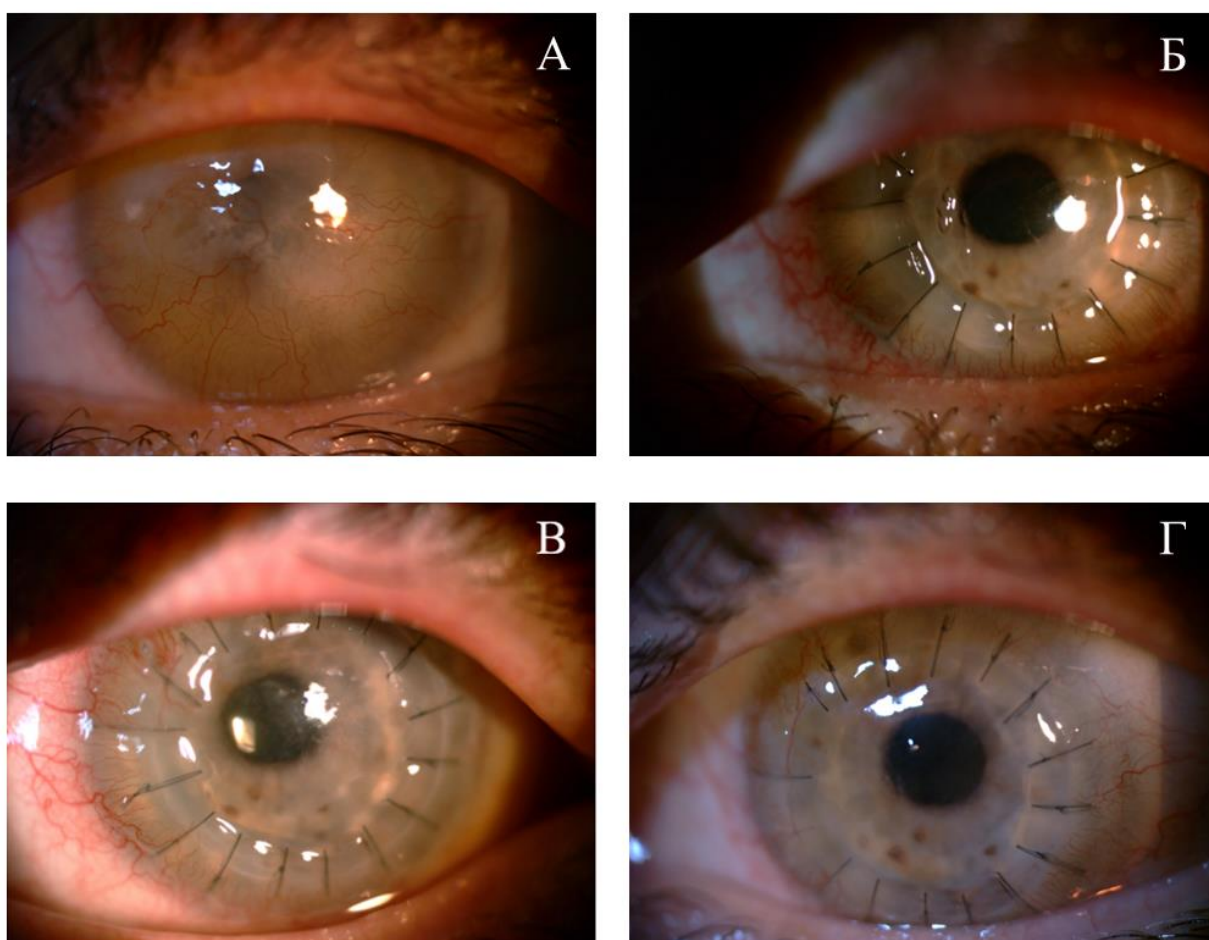
ДЗН бледно-розовый, границы четкие, в макулярной области рефлекс сглажен. Установлена МКЛ на левый глаз, назначено: офтаквикс 3 раза в день, дексаметазон 5 раз в день, баларпан 3 раза в день, теалоз 3 раза в день, солкосерил, корнерегель 2 раза в день, рестапис 2 раза в день.

Через 1 месяц после операции 01.07.2021 пациентка явилась на контроль. При осмотре OS: спокоен, конъюнктива бледно-розовая, отделяемого нет, роговица – трансплантат с помутнениями в оптической зоне на 9-11 ч; эпителизация в центре не определяется, швы состоятельные, единичные складки десцеметовой оболочки, паралимбально новообразованные сосуды. Передняя камера средней глубины, влага чистая, радужка не изменена, зрачок правильной формы, 3 мм диаметром, ИОЛ в правильном положении (Рисунок 5.14Б). Учитывая состояние трансплантата, скорректировано лечение: замена МКЛ, офтаквикс 3 раза в день 2 недели, баларпан 5 раз в день, корнерегель 5 раз в день, теалоз 3 раза в день, парин-пос на ночь, форсаж 2 раза в день офтан-дексаметазон + баларпан 50/50.

22.07.2021 на контрольном осмотре OS: спокоен, конъюнктива бледно-розовая, отделяемого нет, роговица – прозрачность трансплантата снижена, полная эпителизация, единичные складки десцеметовой оболочки, паралимбально новообразованные сосуды. Передняя камера средней глубины, влага чистая, радужка не изменена, зрачок правильной формы, 3 мм диаметром, ИОЛ в правильном положении. Глазное дно в деталях не просматривается (Рисунок 5.14В). Учитывая положительную динамику, рекомендовано продолжать ранее назначенное лечение.

Через пять месяцев после операции, 29.10.2021, при осмотре OS: спокоен, конъюнктива бледно-розовая, отделяемого нет, роговица – трансплантат почти прозрачен, легкая шерховатость эпителия, неоваскуляризация по зоне рубца, единичные складки десцеметовой оболочки. Передняя камера средней глубины, влага чистая, радужка не изменена, зрачок правильной формы, 3 мм диаметром, ИОЛ в правильном положении. Стекловидное тело: умеренная деструкция. Глазное дно: ДЗН

бледно-розовый, границы четкие, сосуды $A:V = 2:3$, макула под флером (Рисунок 5.14Г). Назначено лечение: рестасис по 2 раза в день, баларпан 5 раз в день, форсаж баларпан+дексаметазон 9:1 – 1 раз в день, теалоз 3 раза в день, корнерегель 3 раза в день, парин-пос 1 раз в день, дексаметазон по убывающей схеме.



А – на момент первичного осмотра 15.05.2021;

Б – через 1 месяц после операции 01.07.2021;

В – контрольный осмотр 22.07.2021; Г – контрольный осмотр 29.10.2021.

Рисунок 5.14 – Биомикроскопия глаза Пациентки М.

Пациент Д. (47 лет) 25.01.2019 обратился в Краснодарский филиал МНТК «Микрохирургия глаза» с жалобами на низкое зрение правого глаза примерно в течение двух лет. При осмотре OD: спокоен, конъюнктивa бледно-розовая, отделяемого нет, роговица – диффузно мутная, новообразованные сосуды, в оптической зоне неправильной формы поверхностный

дефект. Передняя камера средней глубины, влага чистая. Глубжележащие отделы в деталях не обозримы. 25.01.2019 пациенту проведена лазерная вазодемаркация новообразованных сосудов роговицы правого глаза и назначено лечение: бринзоламид + тимолол 2 раза в день, моксифлоксацин 0,5% 4 раза в день 10 дней, корнерегель 8 раз в день 14 дней.

26.01.2021 пациент был госпитализирован в Краснодарский филиал МНТК «Микрохирургия глаза» для проведения сквозной кератопластики. При осмотре ОД: спокоен, конъюнктива бледно-розовая, отделяемого нет, роговица – плотное помутнение с неоваскуляризацией, в оптической зоне неправильной формы поверхностный дефект. Глубжележащие отделы в деталях не обозримы. 04.02.2021 была проведена сквозная кератопластика левого глаза с помощью фемтосекундного лазера Ziemer Z8 (Швейцария) (Рисунок 5.15А).

15.02.2021 при выписке ОД: спокоен, конъюнктива бледно-розовая, отделяемого нет, роговица – прозрачный трансплантат, эрозия заэпителизирована. Передняя камера мелкая, влага чистая, радужка субатрофична, зрачок правильной формы, 3 мм диаметром, хрусталик с частичными помутнениями, деструкция стекловидного тела, глазное дно в деталях не просматривается. Назначено: баларпан + дексаметазон 5 раз в день 14 дней, декспантенол 0,5% 4 раза в день 14 дней, пиклоксидин 0,05% 10 мл 4 раза в день 14 дней, парин-пос на ночь 1 месяц.

Через 1 месяц после операции 22.03.2021 пациент явился на контроль (Рисунок 5.15Б). При осмотре ОД: спокоен, конъюнктива бледно-розовая, отделяемого нет, роговица – трансплантат с дефектом 3,5 мм роговицы в центре; швы состоятельные. Передняя камера средней глубины, влага чистая, радужка не изменена, зрачок правильной формы, 3 мм диаметром, хрусталик с частичными помутнениями. Учитывая состояние трансплантата, скорректировано лечение: витабакт 4 раза в день 2 недели, баларпан 5 раз в день, корнерегель 4 раза в день, азарга по 1 кап 2 раза в день, форсаж 2 раза в день офтан-дексаметазон + баларпан 50/50.

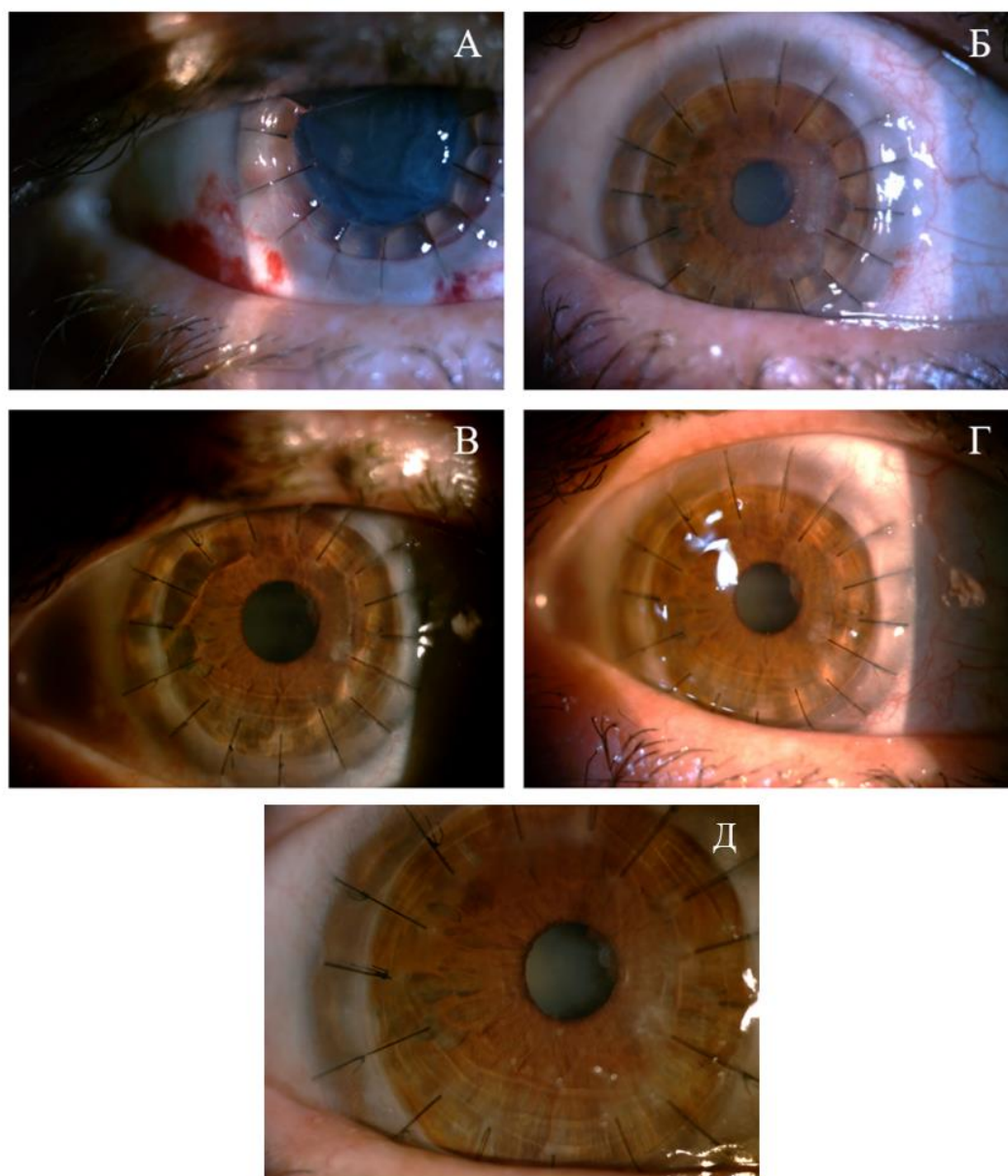
Из-за отсутствия положительной динамики, было принято решение госпитализировать пациента в Краснодарский филиал МНТК «Микрохирургия глаза» 26.03.2021 для консервативного лечения. Лечение проводили по листу назначений: витабакт 5 раз в день, баларпан 5 раз в день, декспантенол 5% 4 раза в день, парин-пос 1 раз в день, инъекции под конъюнктиву: дексаметазон 0,4%, лидокаин 2%, даларгин 1 раз в день, внутривенно натрия хлорид 100 мл, дексаметазон 8 мг, кальций глюконат 10% 10 мл 1 раз в день, актовегин 4,0 1 раз в день, внутримышечно комбилепен 2,0 мл.

05.04.2021 при выписке ОД: спокоен, конъюнктива бледно-розовая, отделяемого нет, роговица – прозрачный трансплантат, эрозия заэпителизирована. Передняя камера мелкая, влага чистая, радужка субатрофична, зрачок правильной формы, 3 мм диаметром, хрусталик с частичными помутнениями. Деструкция стекловидного тела, глазное дно в деталях не просматривается (Рисунок 5.15В). Назначено: баларпан + дексаметазон 5 раз в день 14 дней, декспантенол 0,5% 4 раза в день 14 дней, пиклоксидин 0,05% 10 мл по 1 кап 4 раза в день 14 дней, парин-пос на ночь 1 месяц.

05.07.2021 при осмотре ОД: спокоен, конъюнктива бледно-розовая, отделяемого нет, роговица – трансплантат почти прозрачен, полная эпителизация (Рисунок 5.15Г). Передняя камера мельче средней, влага чистая, радужка субатрофична, зрачок правильной формы, 2,5 мм диаметром, хрусталик с частичными помутнениями. Деструкция стекловидного тела, глазное дно в деталях не просматривается.

Через 10 месяцев после кератопластики, 16.12.2021, на контрольном осмотре ОД: спокоен, конъюнктива бледно-розовая, отделяемого нет, роговица – трансплантат прозрачен, фиброплазия по зоне рубца, неоваскуляризация по лимбу в нижнем секторе (Рисунок 5.15Д). Передняя камера средняя, влага чистая, радужка субатрофична, зрачок правильной формы, 2,5 мм диаметром, хрусталик с частичными помутнениями.

Деструкция стекловидного тела, глазное дно в деталях не просматривается.



А – после выполненной 04.02.2021 кератопластики; Б – контроль 22.03.2021 через 1 месяц после операции; В – при выписке 05.04.2021; Г – при осмотре 05.07.2021; Д – при осмотре 16.12.2021

Рисунок 5.15 – Биомикроскопия глаза Пациента Д.

В результате лечения у пациента Д. получена положительная динамика и достигнуто прозрачное приживление трансплантата. Рекомендовано продолжать лечение: баларпан, стиллавит (теалоз, хилопарин-комод), парин-пос.

Таким образом, сравнение показателей в основной группе, где применялась комплексная система периоперационного ведения пациентов с хирургической патологией роговицы, с результатами группы сравнения, в которой использовались стандартные технологии, показало следующие результаты: в основных группах большинство СКП были выполнены с применением фемтолазерного сопровождения – в 93% случаев, по сравнению с ретроспективными группами – 16%, (хи-квадрат Пирсона: 13,57, $p = 0,008$). Анализ выживаемости показал лучшие результаты приживления трансплантата при использовании фемтосопровождения ($p = 0,07$).

В основных группах получен более высокий (на 0,1) функциональный результат кератопластики: через год КОЗ в группе 1(О) КНР составила 0,46; в группе 2(О) КВР – до 0,3. В то же время в группе 1(С) КНР острота зрения с коррекцией составила 0,36; в группе 2(С) КВР она равнялась 0,2. К концу 1-го года после операции ПЭК уменьшилась на 17% в основной группе и на 33% – в группе сравнения ($p \leq 0,05$). У пациентов основной группы значительного повышения ВГД после кератопластики не было зарегистрировано, в отличие от группы сравнения.

Анализ анатомических результатов СКП в первые 500 дней после операции показал, что у пациентов основной группы не отмечалось случаев послеоперационного помутнения трансплантата (ППТ) роговицы. В то же время в группе сравнения частота случаев ППТ составила 24%: у пациентов с КВР частота ППТ была 37%, у пациентов с КНР – 14%, $p = 0,01$.

Полученные данные свидетельствуют о более значимых клинико-функциональных и лучших анатомических результатах в основных группах, подтверждая эффективность разработанной комплексной системы периоперационного ведения пациентов при хирургическом лечении патологии роговицы.

ГЛАВА 6. АНАЛИЗ ЛАБОРАТОРНО-КЛИНИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭФФЕРЕНТНЫХ МЕТОДОВ ТЕРАПИИ

Целью данной части работы был анализ клинических и лабораторных показателей для выявления и коррекции факторов риска послеоперационных осложнений, а также исследование иммунобиохимических показателей в плазме крови и в слезной жидкости на этапах ведения пациентов с планируемой кератопластикой.

Поставленные цели достигались решением следующих задач:

- 1) выявить и провести коррекцию факторов риска послеоперационных осложнений на этапах периоперационного ведения пациентов;
- 2) проанализировать динамику иммунобиохимических показателей в плазме крови при проведении плазмафереза;
- 3) изучить иммунобиохимические показатели в слезной жидкости при проведении плазмафереза и кератопластики.

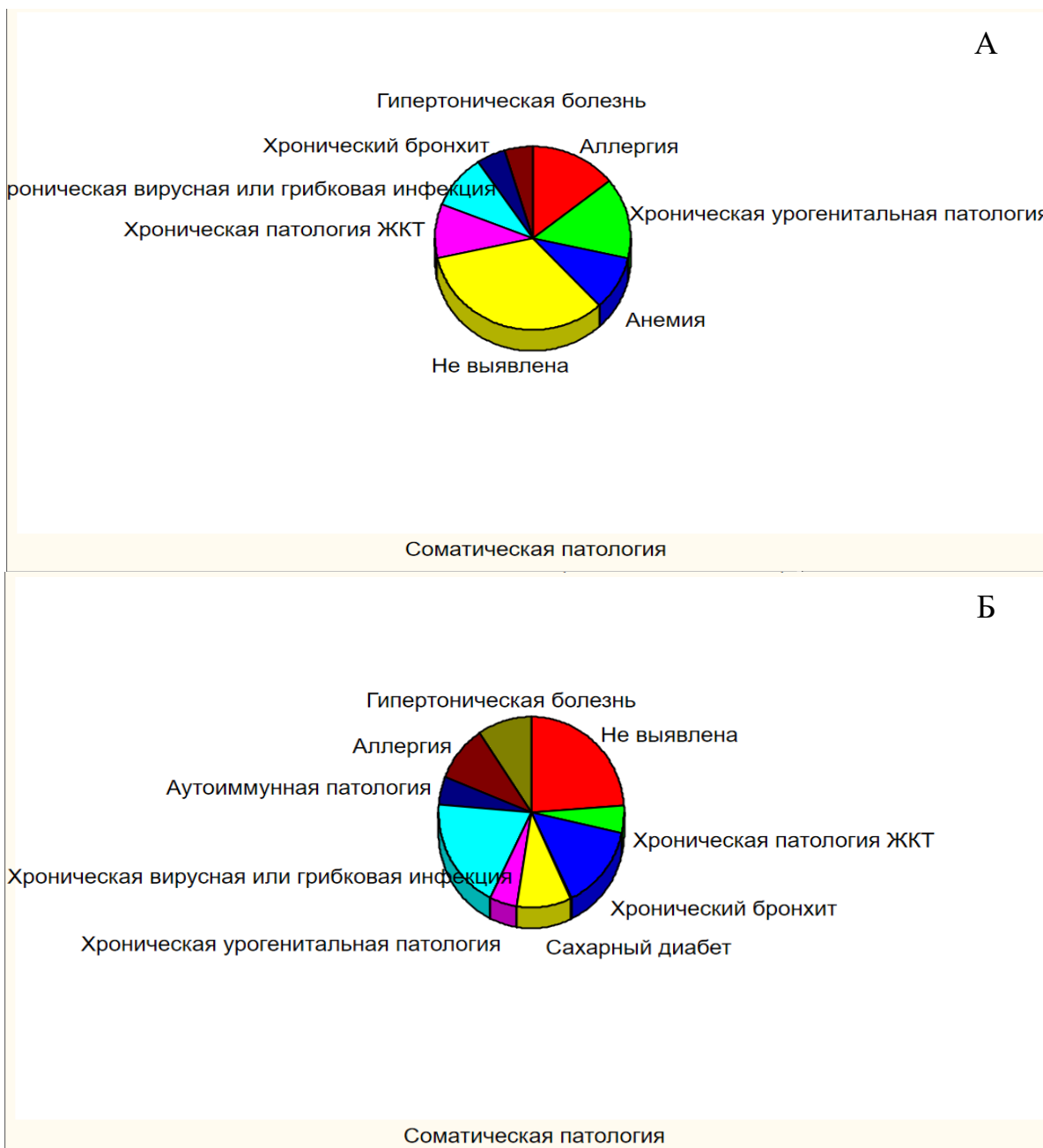
6.1. Выявление и коррекция факторов риска послеоперационных осложнений

Для решения сформулированных задач исследование проводилось по двум направлениям:

- анализ соматических и лабораторных показателей в основных группах;
- коррекция факторов риска послеоперационных осложнений.

6.1.1. Анализ соматических, лабораторных и анестезиологических показателей в основных группах

Спектр сопутствующих соматических заболеваний в группах 1(О) КНР и 2(О) КВР значимо не отличался (Рисунок 6.1).



А – 1(О) КНР; Б – 2(О) КВР.

Рисунок 6.1 – Сопутствующие соматические диагнозы пациентов в проспективных группах (доля от всех случаев выявленной патологии)

Наиболее частыми заболеваниями в обеих группах были: аллергия (5), хроническая уrogenитальная патология (4), хронический бронхит (4) и заболевания ЖКТ (3 случая). Хроническая вирусная или грибковая инфекция, или их микст были выявлены у 2 пациентов в группе 1(О) КНР и у 4 – в группе 2(О) КВР.

Также, как и в ретроспективных группах, средний возраст пациентов в группе 1(О) КНР был меньше ($37,30 \pm 7,31$ лет), по сравнению с группой 2(О) КВР ($48,19 \pm 10,89$ лет). В группе 2(О) КВР чаще выявлялись гипертоническая болезнь, сахарный диабет и аутоиммунная патология, ассоциирующиеся с более старшим возрастом. Эти два фактора обусловили более высокий показатель анестезиологического риска, являющегося интегральным показателем тяжести предоперационного состояния пациента.

Физический статус пациентов по классификации ASA (Американского общества анестезиологов) представляет собой оценку состояния пациента перед хирургическим вмешательством и коррелирует с анестезиологическим риском. Существует 5 классов физического статуса (от здорового пациента до больного в крайне тяжелом состоянии): ASA I — здоровый пациент; ASA II — пациент с легким системным заболеванием; ASA III — пациент с тяжелым системным заболеванием; ASA IV — пациент с тяжелым системным заболеванием, которое представляет собой постоянную угрозу для жизни и ASA V — умирающий пациент. Определение физического статуса ASA всегда применяется при осмотре анестезиолога.

В группах 1(О) КНР и 2(О) КВР не было пациентов с декомпенсированной соматической патологией, то есть со значением анестезиологического риска больше III класса по ASA. Результат оценки состояния пациентов проспективных групп в баллах, соответствующих степени тяжести по ASA (I класс = 0 баллов, II класс = 1 балл, III класс = 2 балла), показал, что средний показатель в группе 1(О) КНР, равный $0,71 \pm 0,61$, и соответствующий состоянию практически здорового пациента, был достоверно ниже показателя в группе 2(О) КВР — $1,50 \pm 0,73$ ($p = 0,004$), который свидетельствовал о наличии легкой или умеренно выраженной системной патологии (Рисунок 6.2).

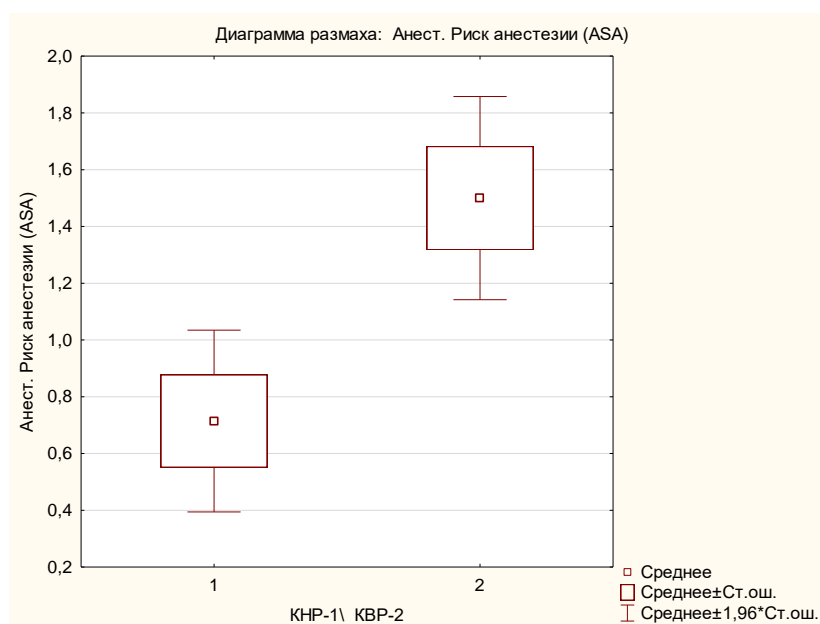


Рисунок 6.2 – Различия по уровню анестезиологического риска (баллы) в группах КНР и КВР, $p \leq 0,005$

Физические характеристики пациентов в обеих проспективных группах, такие как среднее значение веса ($77,81 \pm 15,95$ и $71,53 \pm 15,91$ кг) или индекса массы ($24,93 \pm 4,61$ и $24,41 \pm 4,06$) тела, практически не различались.

При анализе исходных лабораторно-клинических показателей получены следующие данные (Таблица 6.1).

Таблица 6.1 – Средние значения и достоверность различий лабораторно-клинических показателей перед кератопластикой в основных группах

Переменная	Т-тест для независимых выборок 1-группа 1(О) КНР; 2 – группа 2(О) КВР					
	М (1), n = 21	М (2), n = 21	t- знач.	p	σ (1)	σ (2)
СОЭ, мм/ч	6,77	4,92	1,33	0,196	4,73	0,90
Лейкоциты, 10^9 /л	7,32	6,75	0,83	0,416	1,90	1,52
Гемоглобин, г/л	143,92	141,67	0,36	0,725	16,40	15,23
Тромбоциты, 10^9 /л	227,00	199,67	1,59	0,125	47,30	37,55
С-реактивный белок, мг/л	6,00	4,75	0,81	0,436	3,00	0,50

Средние значения общего анализа крови и показателей острой фазы воспаления не отличались у пациентов групп 1(О) КНР и 2(О) КВР.

Согласно разработанной системе периоперационного ведения пациентов с хирургической патологией роговицы, анестезиологическое пособие в проспективных группах включало проведение общей комбинированной ларингомасочной анестезии. В качестве основного анестетика в группе 1(О) КНР в 71% случаев применялся десфлуран, в 29% – ксенон; в группе 2(О) КВР: в 52% – десфлуран, в 48% случаев – ксенон. В обеих группах не было зарегистрировано анестезиологических осложнений. Интраоперационная артериальная гипотензия, связанная с вазоплегическими эффектами анестетиков, в группе 1(О) КНР зафиксирована в 1 случае, составив 10% от исходного уровня среднего артериального давления, в группе 2(О) КВР – в 3 случаях (снижение среднего АД составило от 10 до 20% от исходного). Ни в одном случае не потребовалось введения симпатомиметических препаратов или массивной инфу-зионной терапии. Во всех 4 случаях анестезия обеспечивалась десфлураном.

Средняя длительность пробуждения пациентов после кератопластики при обеспечении общей анестезии ксеноном составила $4,57 \pm 1,40$ мин, при использовании десфлурана – $9,80 \pm 3,50$ мин.

Был проведен анализ взаимосвязи соматических факторов (наличия таких хронических заболеваний, как сахарный диабет или аутоиммунная патология), лабораторных показателей или применяемых анестезиологических методик с развитием эпизодов послеоперационного помутнения трансплантата или другими послеоперационными осложнениями. Обнаружено, что один из трех случаев транзиторного ППТ был выявлен у пациентки с сахарным диабетом 1 типа, диабетической нефропатией, хронической болезнью почек С2 ст., диабетической полинейропатией нижних конечностей. Однако 2 других случая ППТ развились у пациентов без сопутствующей патологии. Корреляции между соматическими факторами и риском отторжения трансплантата не было

обнаружено. В течение 2 месяцев все 3 случая помутнения трансплантата были успешно купированы.

6.1.2. Коррекция факторов риска послеоперационных осложнений

При выявлении у пациентов обеих проспективных групп значимых факторов риска иммунологической несостоятельности трансплантата (инфекция, аллергия, сахарный диабет, ССГ) им была проведена предоперационная подготовка, направленная на предотвращение развития болезни трансплантата после СКП.

Так, на этапе постановки офтальмологического диагноза и планирования кератопластики пациентам проводились консультация терапевта, анестезиолога; выполнялись общий и биохимический анализы крови, определение С-реактивного белка, группы и Rh-фактора крови пациента и донора, исследование крови на вирус простого герпеса (ВПГ), цитомегаловирус (ЦМВ), гепатит В, COVID-19 (в 2021 г.), кандидозную инфекцию.

Выявление острой или хронической инфекции. Наличие острых вирусных или грибковых инфекций в проспективной группе выявляли на этапе первичного обращения с помощью ИФА (обнаружение IgM). При их наличии, после консультации специалистом, за 4-6 мес. до проведения кератопластики проводили специфическое и эфферентное лечение.

Как представлено в Таблице 6.2, до 2/3 пациентов в группах переносили герпес- и ЦМВ-инфекции, 1/3 – COVID-19 или кандидозную инфекцию. Частота выявления острой вирусной или кандидозной инфекции составляла 12%, не было различия по частоте встречаемости IgM и IgG в группах 1(О) КНР и 2(О) КВР.

Таблица 6.2 – Результаты обследования на наличие острой или хронической вирусной (COVID-19, герпес, цитомегаловирус) или грибковой (кандида) инфекции

Выявляемая инфекция (ИФА)	Группа 1(О), n = 21	Группа 2(О), n = 21
	Количество пациентов с IgM / IgG	
SARS-CoV-2 (COVID-19), IgM / IgG	0 / 7	0 / 6
HSV 1,2 (герпес), IgM / IgG	1 / 15	0 / 15
ЦМВ (цитомегаловирус), IgM / IgG	0 / 15	1 / 15
Candida, IgM / IgG	1 / 5	2 / 6

В случае обнаружения острой фазы заболевания пациент консультировался специалистом, и назначалось этиотропное лечение (Таблица 6.3).

Таблица 6.3 – Предоперационная подготовка пациентов проспективных групп при планировании кератопластики (N – количество пациентов)

Выявленная патология	N	Проведенное лечение
Острая герпес-вирусная инфекция	1	- ВЛОК (за 4-6 мес. до кератопластики) - курс плазмафереза, - валацикловир
Острая кандидозная инфекция	3	- ВЛОК (за 4-6 мес. до кератопластики) - курс плазмафереза, - флуконазол
Острая цитомегаловирусная инфекция	1	- ВЛОК (за 4-6 мес. до кератопластики) - курс плазмафереза, - валацикловир
Сахарный диабет I типа	1	Компенсация гипергликемии (по уровню гликированного гемоглобина)
ССГ	3	Рестасис в течение 2 мес. перед операцией

Особый интерес в настоящее время вызывают риски, связанные с инфицированием COVID-19. Поэтому далее представлен случай

проникающей кератопластики, выполненной пациентке с кератоконусом, после которой последовало развитие COVID-19 и благоприятный исход в виде прозрачного приживления трансплантата в период 12-месячного наблюдения.

Клинический пример: терапия иммуносупрессорами и COVID-19 после кератопластики

Продолжающаяся пандемия SARS-CoV-19 повлияла на все направления офтальмологической помощи, особенно на сферу кератопластики: снижение количества донорских роговиц привело к сокращению трансплантаций, вплоть до их полного прекращения. Крайне актуальным стал вопрос наличия РНК коронавируса-2 в тканях роговицы человека и риска передачи COVID-19 реципиенту. Кроме того, появилась информация о влиянии коронавирусной инфекции, перенесенной в послеоперационном периоде кератопластики, на приживление трансплантата. Дискутабельным остается вопрос применения иммуносупрессивных препаратов, назначаемых для снижения риска развития аллогенного отторжения трансплантата, в связи с их возможным влиянием на тяжесть течения ковидной инфекции.

Пациентка А., 35 лет, впервые обратилась в Краснодарский филиал МНТК «Микрохирургия глаза» в сентябре 2019 года с жалобами на постоянно ухудшающееся зрение. Была проведена диагностика, показавшая следующие результаты: визометрия – Vis OD 0,01 sph -2,50 cyl -2,50 Ax 60 = 0,15 (20/135); Vis OS счет 20 см. sph – 17,75 cyl – 4.75 Ax 23 = 0,06 (20/400); кератометрия – OD – K1 57.5D K2 59.5 D, OS – K1 59.5D K2 69.62 D; пахиметрия – min толщина роговицы OD 422 мкм; OS 392 мкм. Особую настороженность вызвали показатели теста Ширмера: OD 2 мм и OS 6 мм. На основании данных обследования пациентке был выставлен диагноз: Двусторонний кератоконус III степени, синдром «сухого глаза» (ССГ). Синдром Шёгрена был исключен в ходе консультации ревматолога. Была

назначена следующая терапия: циклоспорин А местно 2 раза в день (6 месяцев) в качестве лечения ССГ, увлажняющие капли, плановая кератопластика на левом глазу.

06.02.2020 года была проведена сквозная кератопластика левого глаза с помощью фемтосекундного лазера Ziemer Z8 (Швейцария). Характеристики донорского материала: материал от 03.02.2020 г., показатель трансплантабельности 3 «А», ПЭК – 3436 кл/мм². Трансплантат был зафиксирован непрерывным швом. Эпителизация – на 4-й день. Пациентка была выписана домой с назначением топических антибиотиков, кортикостероидов, репаративных препаратов и циклоспорина А 2 раза в день – 5,5 месяцев. У пациентки было неосложненное раннее послеоперационное течение без признаков отторжения трансплантата.

При повторной явке 26.02.2020 г.: Vis OD 0,01 sph-4,50 cyl -2,00 Ax 59 = 0,06; Vis OS счет 10 см. sph + 4,75 cyl + 5,00 Ax 137 = 0,08. При осмотре OS – спокоен, отделяемого нет, трансплантат прозрачный, эпителизирован, шов состоятелен, передняя камера 3 мм, радужка в цвете и структуре не изменена, хрусталик прозрачный. Рекомендовано продолжить назначенное лечение.

Через три месяца после кератопластики, 16.05.2020 пациентка была госпитализирована с полисегментарной пневмонией SARS-CoV-2019 и длительной гипертермией. Лабораторно: нейтропения, тромбоцитопения, тест ПЦР на РНК SARS-CoV-2019 – положительный. Терапия включала противовирусные, жаропонижающие препараты и антибиотики. Присутствовали следующие офтальмологические жалобы: покраснение конъюнктивы, царапающая боль, снижение зрения и ощущение пелены. В связи с карантином и невозможностью получить консультацию офтальмолога в клинике, была организована телемедицинская консультация с Краснодарским филиалом, в ходе которой было назначено соответствующее лечение: офтальмоферон, витабакт, броксинак, циклоспорин А. Через 7 дней офтальмологическая симптоматика была

купирована, наступило выздоровление. Через 13 дней после госпитализации пациентка была выписана из ковидного отделения.

02.07.2020 при плановом осмотре в Краснодарском филиале МНТК «Микрохирургия глаза»: левый глаз – спокоен, отделяемого нет, трансплантат прозрачный, эпителизирован, шов состоятелен, передняя камера 3 мм, радужка в цвете и структуре не изменена, хрусталик прозрачный. Подобрана контактная линза на правый глаз, левый продолжает лечение по стандартной схеме. НКОЗ = 0,2 на правом и 0,15 – на левом глазу.

03.12.2020 на очередном визите были выявлены следующие параметры: НКОЗ – OD 0,15; OS 0,3; минимальная толщина роговицы – OD 440 мкм, OS 434 мкм, ПЭК: OD 2425, OS 2579 (Рисунок 6.3).

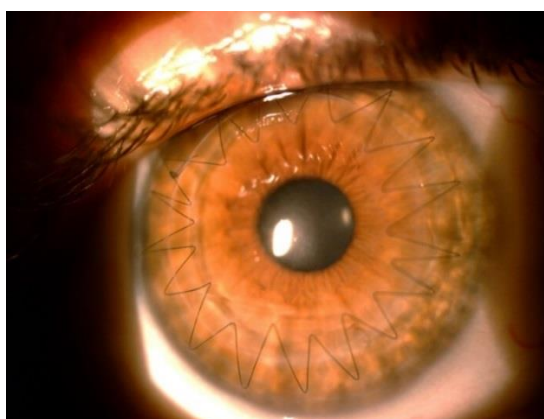
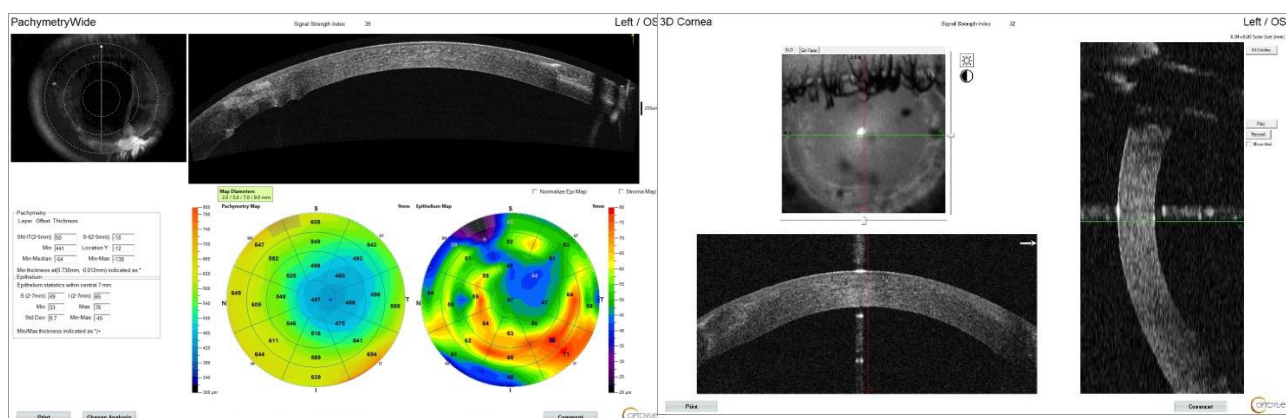


Рисунок 6.3 – Данные обследования пациентки М. через 10 мес. после кератопластики и перенесенного заболевания COVID-19

Результаты обследования через 12 месяцев после кератопластики (08.02.2021): острота зрения с коррекцией, равная 0,6 на левом глазу, прозрачность трансплантата и отсутствие воспалительных реакций дают нам право утверждать, что результат лечения кератоконуса вполне успешен: КОЗ повысилась от предоперационной 0,06 до 0,6.

Таким образом, на основании анализа общесоматических показателей было выявлено достоверное различие между подгруппами с КНР и КВР по возрасту (аналогично группам сравнения) и по показателю риска анестезии по ASA ($p \leq 0,05$): пациенты с КВР были на 10 лет старше, оценка по ASA на 0,8 выше, что свидетельствует о более тяжелых соматических нарушениях в этой группе.

Частота выявления острой вирусной или кандидозной инфекции составляла 12% и не различалась в обеих группах. Проведение курсов эфферентной терапии в сочетании со специфической терапией, назначенной специалистом, у пациентов с острой инфекционной патологией на этапе планирования СКП позволили избежать развития послеоперационного помутнения трансплантата роговицы.

Благодаря назначению иммуносупрессивной терапии (рестасиса) после СКП периоде можно снизить риск вероятных глазных осложнений у пациентов с развившейся коронавирусной инфекцией.

6.2. Анализ динамики иммуннобиохимических показателей в плазме крови при проведении плазмафереза и кератопластики

Анализ проводился по следующим направлениям:

- исследование уровня иммуноглобулинов и цитокинов в плазме крови пациентов с КНР и КВР;
- динамика биомаркеров воспаления и оксидазных микробицидных систем нейтрофильных гранулоцитов при проведении плазмафереза.

6.2.1. Исследование уровня иммуноглобулинов и цитокинов в плазме крови пациентов с кератопластикой низкого и высокого риска

Объектом исследования, содержащим цитокины, в офтальмологии служит слезная жидкость, т.к. определение местной продукции цитокинов дает возможность изучить их роль в развитии и поддержании локального воспаления оболочек глаза, в том числе при развитии несостоятельности трансплантата после кератопластики.

Дисбаланс провоспалительных, противовоспалительных цитокинов и регуляторных факторов при различных травмах и воспалительных заболеваниях роговицы, обуславливающих кератопластику высокого риска, свидетельствует о важной роли цитокинов в развитии и поддержании иммунопатологических процессов, а также диктует необходимость проведения патогенетически обоснованной эфферентной терапии для иммунокоррекции после кератопластики. Кроме того, исходно повышенный или сниженный уровень отдельных цитокинов и регуляторных молекул может иметь прогностическое значение в оценке влияния выявляемых факторов риска на результат хирургического вмешательства, приживление донорского материала и развитие воспалительных реакций в послеоперационном периоде.

Задачей данной части исследования была оценка динамики иммунобиохимических показателей на системном и местном уровнях (в плазме крови и в слезной жидкости) – провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, регуляторных факторов и иммуноглобулинов у пациентов до и после кератопластики, с учетом наличия и выраженности факторов риска развития осложнений.

Исследования проведены в основных проспективных группах, у 21 пациента группы 1(О) КНР с кератоконусом и 21 пациента группы 2(О) КВР с дистрофией, помутнением и язвой роговицы, находившихся на стационарном лечении в Краснодарском филиале МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова с 2019 по 2021 гг.

Пациенту в течение недели, предшествующей кератопластике, проводили курс мембранного плазмафереза, состоящий из трех сеансов продолжительностью от 1,5 до 3 часов с интервалом между процедурами равным от 1 до 2 дней, в ходе которых происходило удаление от 25 до 30% объема циркулирующей плазмы, отделяемой от эритроцитарной массы при помощи плазмафильтра, с одновременной реинфузией эритроцитарной массы обратно пациенту и компенсацией удаленного объема путем введения изотонического раствора хлорида натрия в объеме, превышающем не менее чем на 20% объем удаленной за сеанс плазмы. В случае технической невозможности выполнения перед операцией, курс начинался на следующий день после нее. Во время сеанса осуществлялся мониторинг артериального давления, пульса, сатурации, электрокардиограммы Пациент находился в многофункциональном кресле под наблюдением анестезиолога-реаниматолога и медицинской сестры-анестезиста.

Лабораторный контроль безопасности и эффективности проводимого курса плазмафереза включает общий анализ крови с лейкоформулой и общий белок крови.

Иммунологические исследования на системном уровне в плазме крови включали показатели: ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-17А, общий IgM, общий IgG.

Контролем служили данные, полученные при обследовании 21 практически здорового добровольца (контрольная группа).

В ходе проведенного исследования были проанализированы уровни общего IgG и IgM в плазме крови, в первую очередь, в целях оценки эффективности проводимой эфферентной терапии. Из Таблицы 6.4 видно, что уровни IgM не превышали референтные значения для данного показателя, что исключает наличие у пациентов острого воспалительного процесса или обострения хронических системных и инфекционных заболеваний. Однако содержание IgG было в группе 1(O) КНР на 51%, в группе 2(O) КВР – на 62% выше, чем в контрольной группе ($p = 0,033$ и $p = 0,041$ соответственно). Это подтверждает наши данные о том, что антитела к

возбудителям вирусных и грибковых инфекций имеются практически у 30-60% пациентов в основных группах (см. Таблицу 6.2). После проведения курса плазмафереза было отмечено снижение уровней IgG (на 33%, $p < 0,05$) до значений контрольной группы (Таблица 6.4).

Таблица 6.4 – Динамика иммунохимических показателей плазмы крови до и после проведения плазмафереза и кератопластики, Me (Q1; Q3)

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

Примечание: * – значимые различия относительно значений контрольной группы ($p < 0,05$; MU-test); # – значимые различия относительно значений данной группы до плазмафереза и кератопластики ($p < 0,05$; W-test).

При анализе динамики изменения концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-6 было показано их значительное увеличение (ИЛ-1 β – в 4 раза, $p < 0,05$; ИЛ-6 – в 2 раза, $p < 0,05$) для всех исследуемых групп пациентов. При этом проведение плазмафереза оказывало нивелирующий эффект на содержание ИЛ-1 β (снизилось на 32%, $p < 0,05$) в группе 2(O) КВР.

6.2.2. Динамика биомаркеров воспаления и оксидазных микробицидных систем нейтрофильных гранулоцитов при проведении плазмафереза

Для оценки интенсивности реагирования иммунной системы на антигенную нагрузку, связанную с донорским трансплантатом роговицы, а также эффективности проведенного плазмафереза были исследованы стимулированный цитохимический индекс и коэффициент мобилизации у пациентов в основных группах: 1(О) КНР, n = 21, 2(О) КВР, n = 21, и в контрольной группе (n = 21). Курс плазмафереза был проведен перед кератопластикой или в течение последующей операции недели.

Исследовались С-реактивный белок (СРБ); IgM и IgG к цитомегаловирусу, вирусу герпеса, Candida. На основе значений уровня СРБ у каждого пациента была составлена бинарная шкала, описывающая два варианта уровня этого показателя: < 5 мг/л или ≥ 5 мг/л.

Увеличение количества пациентов с уровнем СРБ ниже 5 мг/л после проведения плазмафереза носило статистически значимый характер (χ^2 МакНемара с поправкой Эдвардса = 11,529, p = 0,0007) – у 38,10% пациентов в основной группе (суммарно по обеим подгруппам) наблюдалось снижение уровня СРБ (Рисунок 6.5). То есть, проведение курса плазмафереза значимо положительно влияло на уровень биомаркера воспаления.

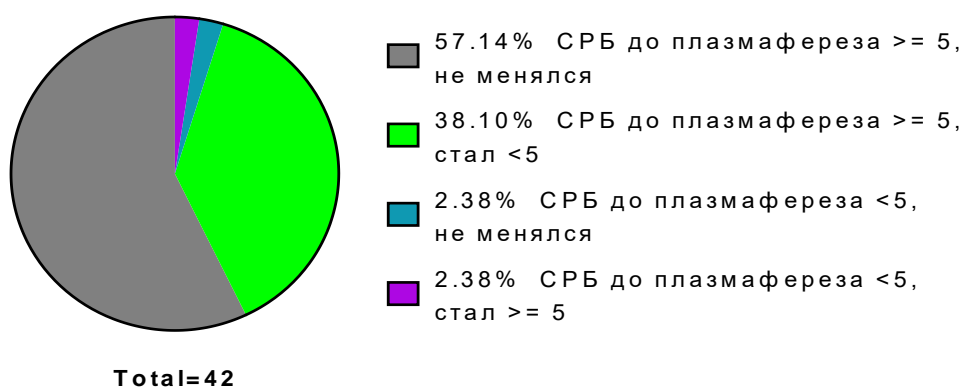
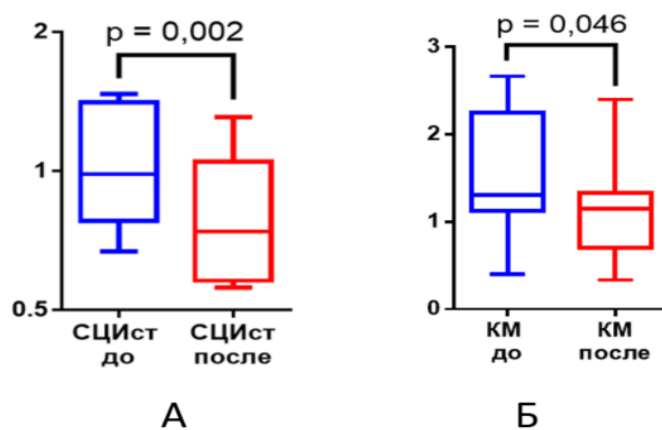


Рисунок 6.5 – Соотношение пациентов по характеру изменений уровня С-реактивного белка после проведенной эфферентной терапии, %

Стимулированный цитохимический индекс (СЦИст) и коэффициент мобилизации (КМ) определяются при проведении NBT-теста с нейтрофильными гранулоцитами, и показывают кислородзависимую микробицидную активность последних (Рисунок 6.6).



А – средний стимулированный цитохимический индекс;

Б – коэффициент мобилизации

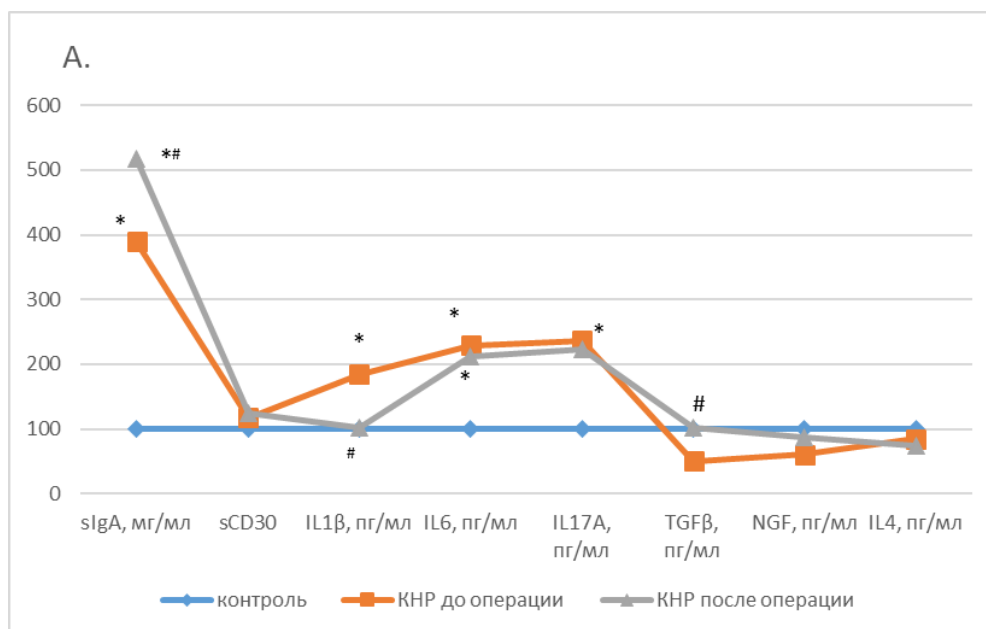
Рисунок 6.6 – Сравнение значений СЦИст и КМ суммарно у пациентов обеих подгрупп в основной группе до и после проведения плазмафереза

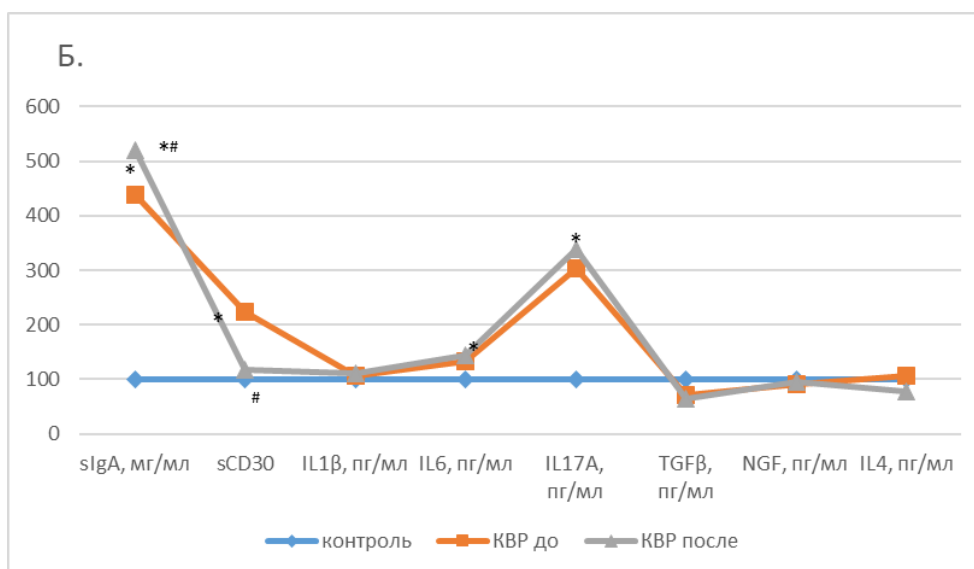
Значения СЦИст, Me (Q1-Q3): до плазмафереза – 0,985 (0,780-1,410); после – 0,740 (0,580-1,050), W-test, $p = 0,002$. Наблюдается статистически значимое ($p < 0,05$) снижение показателя СЦИст на 24,9%. Значения КМ до эфферентной терапии у пациентов с кератопластикой составляют 1,31 (1,13-2,25); после курса – 1,15 (0,70-1,33), W-test, $p < 0,05$. Наблюдается статистически значимое ($p < 0,05$) снижение показателя КМ на 12,2%. Таким образом, анализ динамики СЦИст и КМ показывает снижение кислородзависимой микробицидной активности нейтрофильных гранулоцитов после проведения курса плазмафереза.

6.3. Исследование иммунобиохимических показателей в слезной жидкости при проведении плазмафереза и кератопластики

Лабораторные исследования иммунобиохимических показателей в слезной жидкости включали определение уровня ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-17А, фактора роста TGF- β 2, молекул sCD30 и секреторного IgA.

Во многих работах подчеркивается связь продукции провоспалительных цитокинов с тканями глаза. Об этом свидетельствует высокое содержание цитокинов в передней камере глаза и в слезной жидкости, которое превосходит системные уровни продукции. В связи с этим нами была проведена оценка мукозального иммунитета и уровня цитокинов (sIgA, sCD30, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-17А, TGF β , ИЛ-4, NGF) в слезной жидкости пациентов в группах 1(О) КНР и 2(О) КВР, относительно данных параметров контрольной группы. Динамика содержания этих факторов отражала в большей степени влияние оперативного вмешательства и реакцию на него локального иммунитета (Рисунок 6.7).





А – 1(О) КНР; Б – 2(О) КВР. * – различия значимы по сравнению со значениями контрольной группы, $p < 0,05$; # – различия значимы по сравнению со значениями до кератопластики, $p < 0,05$.

Рисунок 6.7 – Динамика иммунобиохимических показателей в слезной жидкости до и после проведения кератопластики и плазмафереза (значения показателей контрольной группы приняты за 100%)

Наиболее чувствительным оказался такой показатель, как секреторный IgA – белок, который, в отличие от антител остальных классов, свои защитные функции реализует, главным образом, на поверхностях слизистых, контактирующих с окружающей средой, в том числе, в слезе. В группе пациентов с КНР величина данного показателя до операции была на статистически значимо ($p \leq 0,05$) 289,54% выше, чем в контроле. После операции данный показатель в группе пациентов с КНР статистически значимо ($p \leq 0,05$) превосходил контроль уже в 4 раза – на 418,17%.

У пациентов с КВР до операции данный показатель был статистически значимо ($p \leq 0,05$) на 338,52% выше относительно контроля. После операции данный показатель был уже на 420,47% статистически значимо ($p \leq 0,05$) выше относительно контроля.

Полученные данные демонстрируют значительное повышение уровня IgA в слезной жидкости пациентов с хирургической патологией роговицы по

сравнению с контрольной группой. При этом после проведения хирургического вмешательства отмечается еще большее повышение IgA от исходного уровня, и курс плазмафереза не оказывает влияния на снижение или нормализацию данного показателя (см. Рисунок 6.7).

Концентрации классических провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-6 и регуляторного ИЛ-17А до операции в группе пациентов с КНР статистически значимо ($p = 0,041$; $p = 0,001$; $p = 0,033$ соответственно) выше, по сравнению с контрольными значениями, на 84, 129 и 136% соответственно, что может быть специфичным маркером, характерным для кератоконуса.

Проведение плазмафереза не способствовало восстановлению исходного цитокинового профиля, кроме нормализации уровня ИЛ-1 β (см. Рисунок 6.7А), что может говорить о благоприятном исходе кератопластики.

Еще одним маркером эффективности плазмафереза и влияния кератопластики является более высокий уровень противовоспалительного фактора TGF β в послеоперационном периоде в группе пациентов с КНР. До операции данный параметр на 49,58% ниже, чем в контроле, после операции он сравнивается с показателями контроля, статистически значимо ($p \leq 0,05$) увеличиваясь относительно величины до операции в 2 раза (см. Рисунок 6.7А).

Результаты курса плазмафереза и проведенного оперативного вмешательства в группе пациентов с КВР продемонстрировали другую стратегию иммунологического ответа. Практически не наблюдалось изменения уровней регуляторных и провоспалительных цитокинов или роста противовоспалительных факторов после операции. Относительно высокие концентрации провоспалительных (ИЛ-17А) цитокинов свидетельствует об активации иммунного ответа.

Однако в группе 2(О) КВР иммунокорректирующий эффект плазмафереза прослеживался в динамике концентрации sCD30 – растворимого рецептора к фактору некроза опухоли. До операции в слезной

жидкости у пациентов этой группы была отмечена статистически значимо повышенная (на 124%) концентрация sCD30, что может быть обусловлено наличием воспалительной офтальмопатологии. После операции отмечается выраженная тенденция к возвращению данного параметра к значениям, близким к значениям контроля.

Клинические примеры

Пациент М. (32 года) поступил в Краснодарский филиал МНТК «Микрохирургия глаза» с диагнозом кератоконус. В результате проведения диагностических мероприятий и выявления факторов риска болезни трансплантата было принято решение о выполнении курса плазмафереза. За неделю до кератопластики пациенту провели 3 сеанса плазмафереза длительностью по 1,5 часа с интервалом в один день. В ходе каждого сеанса плазмафереза у пациента забирали по 650 мл плазмы, что соответствовало значению 25% объема циркулирующей плазмы. Удаленный объем плазмы компенсировался введением 800 мл изотонического раствора хлорида натрия после каждой процедуры. Затем пациенту была выполнена СКП. По результатам анализа иммунограммы отмечено снижение показателей среднего стимулированного цитохимического индекса с 0,99 до 0,59 и коэффициента мобилизации – с 2,25 до 1,33. В отдаленном периоде наблюдений признаков отторжения роговичного трансплантата не выявлено.

Пациент Б. (44 года) поступил в Краснодарский филиал МНТК «Микрохирургия глаза» с диагнозом кератоконус. В результате проведения диагностических мероприятий было принято решение о выполнении кератопластики с курсом плазмафереза в предоперационном периоде для профилактики болезни трансплантата. В частности, за неделю до кератопластики пациенту провели 3 сеанса длительностью по 3 часа с интервалом в два дня. В ходе каждого сеанса плазмафереза у пациента забирали по 700 мл плазмы, что соответствовало значению 30% объема циркулирующей плазмы. Затем удаленный объем плазмы компенсировался

введением 800 мл изотонического раствора хлорида натрия. Затем пациенту была выполнена СКП. По результатам анализа иммунограммы было выявлено снижение показателей среднего стимулированного цитохимического индекса с 1,36 до 1,26 и коэффициента мобилизации – с 2,67 до 1,33. В отдаленном периоде наблюдений признаков отторжения роговичного трансплантата не выявлено.

Таким образом, иммунологическое исследование в группе пациентов с КВР показало значительное повышение уровней регуляторных и провоспалительных цитокинов и отсутствие динамики роста противовоспалительных факторов, что говорит об активации иммунного статуса. Было выявлено также повышение концентрации растворимого рецептора к фактору некроза опухоли sCD30, что может объясняться наличием воспалительной офтальмопатологии.

Результаты проведенного исследования можно интерпретировать как развитие эффективной иммунной реакции на присутствие патогенов и внешнее вмешательство, т.к. данный изотип иммуноглобулинов обладает уникальным свойством оказывать неспецифическое защитное действие против любых патогенов еще до распознавания антигенных детерминант и активации антигенпрезентирующих клеток. Такая функция sIgA, осуществляемая только на поверхности слизистых, называется иммунным исключением.

Результатом проведения профилактического курса плазмафереза стало снижение уровня напряженности иммунного ответа после СКП. Анализ уровня цитокинов в слезной жидкости пациентов может служить информативным маркером активности воспалительно-деструктивных процессов у пациентов с хирургической патологией роговицы и одним из способов прогнозирования характера течения послеоперационного периода и своевременной диагностики осложнений.

Анализ иммунобиохимических показателей в плазме крови и слезной жидкости у пациентов с КНР и КВР на этапе планирования кератопластики позволил выявить и провести своевременную коррекцию факторов риска болезни трансплантата. Применение плазмафереза на госпитальном этапе позволило избежать развития реакции отторжения трансплантата роговицы у пациентов основных групп.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Качество зрения человека существенно зависит от состояния роговицы, являющейся важным элементом оптического аппарата глаза, обеспечивающим две трети его преломляющей силы, а также защищающим структуры передней камеры [32]. Нередко наиболее эффективным способом лечения патологии роговицы становится кератопластика, являющаяся одной из самых распространенных операций по трансплантации солидных тканей. Разработка и внедрение послойных методов трансплантации роговицы позволяют получить лучшие анатомические результаты за счет снижения риска реакции отторжения трансплантата, однако сквозная кератопластика по-прежнему является одной из самых востребованных технологий кератопластики. Она является методом выбора для пациентов с рубцовыми изменениями стромы роговицы или ее поверхностных слоев, не позволяющих получить высокий функциональный результат при послойных технологиях [21, 34, 48, 91, 137].

Однако результаты кератопластики в значительной степени зависят не только от технологии операции, но и от исходной патологии роговицы. Так, у пациентов с кератоконусом (кератопластика низкого риска) вероятность успешного приживления трансплантата довольно высока и составляет более 90% [66]. Однако при кератопластике высокого риска, когда у реципиентов наблюдаются хроническая офтальмопатология, вторичные иммунодефициты, гормонозависимые заболевания, риск помутнения или отторжения трансплантата составляет от 18 до 79% [13, 19].

Известно, что результат приживления кератотрансплантата примерно в 80% случаев зависит от исходного состояния иммунитета и динамики его показателей после операции, именно поэтому в последние годы в зарубежной и отечественной литературе активно обсуждается прогностическая роль составляющих иммунной системы при реакциях отторжения кератотрансплантата [27, 45, 271]. В случае нарушения иммунной

привилегии роговицы или иных патологий может развиваться реакция отторжения трансплантата, что в итоге приведет к его помутнению [45, 161]. В настоящее время применяются различные хирургические и терапевтические подходы по снижению риска отторжения аллотрансплантатов роговицы при кератопластике: применение местных и системных глюкокортикоидов, иммуносупрессоров и антиметаболитов; варианты малой иммуносупрессивной терапии посредством сотрансплантации аллогенных фрагментов лимба с иммуносупрессивными свойствами [64, 105, 107, 254].

Поиск, разработка и внедрение в клиническую практику новых предоперационных, интраоперационных и послеоперационных терапевтических стратегий является важной задачей современной офтальмотрансплантологии. Наряду с медикаментозной иммуносупрессией, в различных областях медицины с этой целью применяются методы эфферентной терапии. Опубликован целый ряд работ по исследованию эффективности лечебного плазмафереза в периоперационном периоде для снижения риска отторжения трансплантируемого органа при пересадке почки, печени, сердца, легких [148, 158, 218]; описана методика проведения плазмафереза при АВ0-несовместимой трансплантации различных органов [96, 123, 151, 217, 237]. Кроме того, в литературе есть данные о положительном опыте применения плазмафереза для лечения широкого спектра аутоиммунной патологии в офтальмологии, когда необходимо обеспечить ситуацию временной иммуносупрессии [44, 71]. Однако публикации о клиническом применении эфферентных методов для профилактики отторжения трансплантата роговицы в настоящее время отсутствуют.

Эти обстоятельства послужили причиной и основанием для постановки цели данного исследования – разработки, обоснования и внедрения в клиническую практику комплексной системы лечения пациентов с инвалидизирующей патологией роговицы, основанной на персонифицированной

диагностике, современных оптико-реконструктивных хирургических технологиях и методах эфферентной терапии.

Для этого необходимо было решить ряд вопросов, в первую очередь, изучить опыт лечения пациентов с хирургической патологией роговицы, имеющийся в Краснодарском филиале ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н.Федорова» Минздрава России, проанализировать функциональные и анатомические результаты проведенных сквозных кератопластик, а также в ретроспективном исследовании выявить факторы риска и клинические предикторы развития послеоперационного отторжения трансплантата;

- на основании комплексного клиничко-функционального обследования пациентов с кератоконусом разработать цифровой алгоритм диагностики и определения тактики лечения пациентов с этой патологией;

- обосновать медицинскую технологию ведения пациентов с инвалидизирующей патологией роговицы, основанную на стратификации факторов риска отторжения трансплантата и их коррекции, в том числе, с помощью методов эфферентной терапии, внедрении инновационных анестезиологических и хирургических методик, медикаментозного сопровождения в послеоперационном периоде;

- оценить в сравнительном аспекте клиничко-функциональные и анатомические результаты сквозной кератопластики у пациентов, прооперированных с применением разработанной медико-технологической системой и по стандартной методике;

- на основании исследования динамики иммунобиохимических показателей слезной жидкости и сыворотки крови, а также их взаимосвязи с клиническими данными, оценить эффективность применяемых эфферентных методов для профилактики послеоперационного иммунного отторжения трансплантата.

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

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

В ретроспективном когортном клиническом исследовании были проанализированы данные 582 пациентов с хирургическим вмешательством на роговице в Краснодарском филиале ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова за период с 2011 по 2019 год.

Анализ результатов проведенных сквозных кератопластик за период 2011-2019 гг. показал, что из 493 случаев СКП прозрачное приживление трансплантата за 8-летний период составило 72%, что соответствует данным, полученным другими исследователями [83, 99, 250, 269]. Болезнь трансплантата у пациентов с кератоконусом регистрировалась в 9% случаев, у пациентов с КВР – в 40%. Максимальное количество случаев сохранения прозрачного приживления трансплантата (90%) регистрировалось в группе КНР, начиная со второго года и до конца периода наблюдения. В группе с КВР кумулятивная доля прозрачного приживления снижалась до 45% к концу 2-го года и в дальнейшем (до минимума) к концу 3-го года наблюдения, что соответствует имеющимся в литературе данным [99].

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

Для проведения ретроспективного сравнительного исследования из общей когорты пациентов, которым была выполнена СКП в период с 2011 по 2019 год ($n = 493$), было выбрано 93 медицинских карты, с учетом полноты данных и записей, включающие пациентов с кератоконусом, дистрофией, исходами воспалительной патологии роговицы, болезнью трансплантата. В зависимости от первичного диагноза, являвшегося показанием к кератопластике, 93 случая кератопластики без рандомизации были разделены на две группы: группа 1(С) КНР – если пациенту был выставлен диагноз кератоконус, и при этом не было сопутствующих осложняющих диагнозов ($n = 42$); и группа 2(С) КВР – при наличии дистрофии роговицы (псевдофакичной буллезной кератопатии, первичной дистрофии), исходов воспалительной патологии роговицы (эрозии, роговицы, язвы, фистулы роговицы, слипчивой лейкомы), осложненного кератоконуса или рекератопластики ($n = 51$).

В ходе сравнительного исследования были выявлены клинические предикторы, влияющие на развитие послеоперационного помутнения трансплантата роговицы после СКП у пациентов с кератоконусом, а также с дистрофией, исходами воспалительной патологии роговицы или рекератопластикой. Анализ выживаемости показал максимальную статистически значимую связь развития болезни трансплантата с предоперационным диагнозом и повторной кератопластикой. Выживаемость трансплантата была достоверно выше в случае неосложненной кератопластики на контрлатеральном глазу в анамнезе.

Была прослежена связь риска болезни трансплантата с возрастом реципиента (минимальный – у пациентов до 30 лет, максимальный – у пациентов от 50 до 70 лет) и с полом (лучше показатели выживаемости трансплантата у мужчин). Расчет зависимости успешности кератопластики от возраста реципиента показал, что у пациентов до 30 лет и в возрасте 70-89 лет кумулятивная 3-летняя выживаемость трансплантата была выше, чем у пациентов в группах 31-50 лет и 51-70 лет. По данным, представленным в

работах других исследователей, пациенты младше 50 лет имеют в 2 раза более успешную 10-летнюю оценку выживаемости, чем пациенты старше 50 лет [99].

Анализ жизни показал более высокую вероятность события отторжения трансплантата у женщин – 50% по сравнению с 30% у мужчин при сроке наблюдения 500 дней. Другими авторами описаны аналогичные наблюдения, в которых также более вероятна отторжения была выше у женщин, чем у мужчин (29 и 21% соответственно). Кроме того, рядом авторов отмечалось более частое развитие иммунологической несостоятельности при пересадке роговицы донора-мужчины реципиенту-женщине, что может объяснять полученные результаты [160, 250].

Анализ результатов рекератопластик в представленной работе показал, что частота прозрачного приживления трансплантатов при первой, второй и третьей сквозных кератопластиках составила 77, 30 и 0% соответственно. Сходные данные получены в исследованиях других авторов, сравнивающих 10-летнюю (81, 33, 16%) и 12-летнюю (84, 53, 0%) выживаемость трансплантатов при рекератопластиках [93, 269].

При исходной васкуляризации ложа реципиента частота реакции отторжения трансплантата была в 2 раза выше. Однако статистически значимой связи частоты помутнения трансплантата и неоваскуляризации не было выявлено, что, возможно, объяснялось небольшим количеством наблюдений (5%). По данным ряда авторов, высокая частота реакции отторжения трансплантата при кератопластиках обусловлена высокой степенью васкуляризации ложа пациента, в том числе, при рекератопластиках [33, 99, 277].

Получены данные о различной частоте послеоперационного помутнения трансплантата, в зависимости от факического статуса глаза: после кератопластики на факических глазах прозрачное приживление роговицы в течение 8 лет регистрировалось в 73% случаев, после комбинированной операции с имплантацией ИОЛ – в 66% случаев. Аналогичная тенденция

зафиксирована и другими исследователями [250, 269]. Такое отрицательное влияние дооперационного изменения факического статуса глаза может объясняться тем, что механизм иммунной привилегии глаза, реализующийся посредством локальной и системной иммунорегуляции, в случае проведения хирургических вмешательств на структурах передней камеры глаза, перестает эффективно работать [161, 242].

Обнаружено, что одним из статистически значимых клинических предоперационных предикторов высокого риска развития болезни трансплантата после кератопластики является тест Ширмера ($p = 0,001$), и, собственно, само наличие ССГ ($p=0,04$). На ССГ, как фактор риска отторжения роговичного трансплантата, указывает также ряд других авторов [79, 93].

При сравнении параметров донорских роговиц не было найдено значимых различий во временных показателях энуклеации, консервации между группами с КНР и КВР, а также с группой пациентов с развившейся болезнью трансплантата после кератопластики. По данным других исследований, такие факторы, как метод хранения донорской роговицы, несоответствие пола реципиента и донора или причина смерти донора также не оказывают какого-либо значительного влияния на результат кератопластики [277].

Клинико-функциональный результат сквозной кератопластики, полученный в ретроспективных группах сравнения через 12 мес. после операции, можно оценить как хороший только у пациентов с КНР (кератоконусом): у них регистрировалось повышение НКОЗ, в среднем, в 3,5 раза, КОЗ – в 3,6 раза. Однако в группе с КВР практически не получено прироста остроты зрения. Снижение плотности эндотелиальных клеток за 1-й год после операции составило 26% в группе КНР и 42% – в группе КВР, в среднем для всей группы сравнения – 33% ($p \leq 0,05$). Исходно наблюдалось достоверно более низкое среднее значение ВГД в группе 1(С) КНР – $13,37 \pm 5,29$, по сравнению с $18,83 \pm 8,60$ мм рт.ст. в группе 2(С) КВР. Через 1

год после кератопластики в обеих группах среднее значение ВГД составило $19,29 \pm 7,76$ и $18,00 \pm 7,72$ мм рт. ст. в группах с КНР и КВР соответственно.

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

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

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

На основании результатов многоцентрового исследования была получена общая база данных, содержащая диагностические параметры пациентов из кератотопографов Pentacam ($n = 47\,419$ глаз, $23\,515$ пациентов), а также клинические данные о пациентах с диагнозом кератоконус из электронной базы медицинских карт пациентов Medwork ($n = 1699$). Это позволило использовать для разработки модели машинного обучения большое количество данных, аналогичное или в несколько раз превышающее количество глаз в подобных работах [142, 165, 182].

Первоначальной задачей, которая была решена, являлась определения наиболее значимых параметров, относительно выбранной классификации кератоконуса. После нормализации данных к ним применялся метод PCA, с

помощью которого из 490 параметров кератотопографа были получены два новых линейных параметра.

Результат визуализации набора данных, полученного после классификации по алгоритму Amsler-Kumeich (AK), показал отсутствие разделения на группы единичных случаев (точек), соответственно стадиям. Таким же образом, разделения на группы относительно стадий не было показано для наборов данных, полученных при добавлении стадии по ABCD, Измайловой и при добавлении стадий из базы данных Medwork. В связи с этим, следующим шагом являлось применение метода рекурсивного исключения функций (RFE) для выделения параметров, оказывающих наибольшее влияние на выбор 0, I и II стадий, с целью уменьшения размерности данных перед применением метода PCA. Для наборов данных № 1, № 2 и № 3 было показано разделение на группы после выделения наиболее влиятельных параметров. Визуализация данных с помощью метода PCA, после выделения наиболее значимых параметров показала, что набор данных № 4 не делится на группы согласно стадиям. Средние значения таких параметров для алгоритма АК, а также постепенное увеличение и уменьшение значений, согласно увеличению стадии кератоконуса, соответствовали таковым в исследовании других авторов [206].

В результате выделения наиболее значимых параметров относительно классификации Amsler-Krumeich были отобраны 10 параметров кератотопографа. С помощью метода главных компонент и кластеризации были выбраны наиболее значимые параметры. Затем к данным, содержащим новые параметры и зависимую переменную (стадию кератоконуса) был применен метод классификации QDA, в ходе чего разрабатываемая модель училась классифицировать данные самостоятельно.

Способом оценки модели машинного обучения являлся ROC-анализ, а также разделение набора данных на тренировочный и тестовый. Аналогичный подход был применен в большинстве работ по разработке автоматизированных решений для диагностики кератоконуса [78, 154, 165].

Точность диагностики кератоконуса, определенная с помощью алгоритма QDA, составила 0,98 для нормальных глаз, относительно глаз с кератоконусом. Это значение больше точности 0,95, полученной в работе, в которой использовался алгоритм классификации RF, а оценка проводилась относительно глаз с кератоконусом и from fruste кератоконуса [117]. Точность определения нормальных глаз в другом аналогичном исследовании составила 0,99, однако оценку проводили для всех глаз с кератоконусом, без разделения на стадии, относительно здоровых глаз [193].

Точность определения I, II, III и IV стадий в настоящей работе составила 0,96, 0,97, 0,97 и 1,0 соответственно, что больше точности определения стадий в работе других ученых, составившей 0,91, 0,86, 0,82, 0,91 соответственно [150].

Далее на основе общепринятых критериев диагностики и рекомендаций по ведению пациентов с кератоконусом, разработанных экспертным сообществом, был написан стандартизированный цифровой алгоритм ведения таких пациентов. Программа позволила определить рекомендуемый вид вмешательства или наблюдение, основанный на диагностированной стадии кератоконуса и дополнительных клинических показателях (КОЗ, ПЭК, возможности коррекции остроты зрения, наличия рубцов, помутнений роговицы и прогрессии кератоконуса). Тестирование алгоритма на проспективной группе пациентов 3(0), $n = 20$, показало полное совпадение выбора программы и выставленной стадии кератоконуса, а также выбранной тактики лечения с решением врача-офтальмолога.

Следующей задачей второго этапа, наряду с созданием цифрового алгоритма диагностики, являлась разработка медицинской технологии периоперационного ведения пациентов с хирургической патологией роговицы – определение наиболее эффективных и безопасных методик оптико-реконструктивной хирургии, анестезии, эфферентной и медикаментозной терапии в схеме периоперационного ведения этой категории пациентов.

На этапе планирования СКП было обосновано углубленное обследование пациентов, направленное на выявление, как локальных, так и системных факторов риска послеоперационных осложнений. В сроки за 3-6 месяцев до проведения операции была предложена коррекция выявленных нарушений иммунного и соматического статуса пациента с применением медикаментозных и эфферентных методов. При госпитализации перед СКП проводились персонализированная предоперационная медикаментозная подготовка, профилактический курс плазмафереза. Технология операции включала фемтолазерное сопровождение, как для донорской роговицы, так и для реципиента. Периоперационное ведение пациентов также подразумевало выбор наиболее безопасных и эффективных препаратов для проведения общей анестезии, применение дополнительных терапевтических и хирургических методик в зависимости от характера течения послеоперационного периода и наличия риска развития болезни трансплантата.

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

Были сформированы две основные группы. В группу 1(О) КНР вошел 21 пациент с неосложненным кератоконусом (50%); в группу 2(О) (КВР) – также 21 пациент с дистрофией роговицы (12%), поствоспалительным помутнением роговицы, осложненным кератоконусом (35%) и рекератопластикой (2%).

В основных группах большинство СКП были выполнены с применением фемтолазерного сопровождения – в 93% случаях, что значительно выше, по сравнению с ретроспективными группами – 16%, ($p = 0,008$).

Анализ выживаемости показал лучшие результаты приживления трансплантата при использовании фемтосопровождения ($p = 0,07$).

Анализ динамики остроты зрения показал, что в общей основной группе НКОЗ в среднем повысилась через 1 мес. после операции в 2,5 раза ($p \leq 0,05$), через 1 год – в 3,25 раза ($p = 0,09$), до $0,13 \pm 0,16$; КОЗ в среднем повысилась через 1 мес. после кератопластики в 1,8 раз, к концу 1-го года наблюдения – в 2,4 раза, до $0,28 \pm 0,20$.

При сравнении с ретроспективными группами выявлено, что в основных группах получен более высокий (на 0,1) функциональный результат кератопластики по остроте зрения: в группе 1(О) КНР через 1 месяц после операции в среднем КОЗ составила $0,28 \pm 0,17$, через 1 год $0,46 \pm 0,24$ (увеличение в 2,5 раза от исходной); в группе 2(О) КВР в эти же сроки КОЗ была $0,27 \pm 0,23$ и $0,30 \pm 0,19$ (увеличение в 3,3 раза от исходной), соответственно. При этом в группах сравнения через 1 год в среднем КОЗ составила в группе 1(С) КНР $0,36 \pm 0,33$; в группе 2(С) КВР – $0,20 \pm 0,14$, что значительно ниже, чем в основных группах.

Исходное ВГД в подгруппах КНР было статистически значимо ниже этого показателя в подгруппах КВР ($p \leq 0,05$), как в основных группах, как и в группах сравнения. В основных группах средние значения ВГД показали повышение показателя от исходного $9,5 \pm 4,5$ до $16,1 \pm 5,8$ мм рт.ст. ($p = 0,004$) через 1 мес. после операции и снижение до $13,5 \pm 3,9$ мм рт.ст. через 1 год после операции. У пациентов основной группы значительного повышения ВГД после кератопластики не было зарегистрировано, в отличие от группы сравнения.

В группе сравнения к концу первого года после операции в среднем ВГД повысилось на 46% ($p \leq 0,05$) до $19,29 \pm 7,76$ мм рт. ст., при этом умеренное повышение до 24 мм рт.ст. отмечалось у одного пациента и значимое повышение до 34 и 35 мм рт. ст., сочетающееся с помутнением трансплантата и неоваскуляризацией – у двоих пациентов, что можно расценить как развитие послеоперационной глаукомы. Ученые,

исследовавшие взаимосвязь между факторами риска донора и реципиента и отторжением аллотрансплантата роговицы в глазах после СКП, обнаружили, что имеющаяся глаукома повышает этот риск [250].

В группах сравнения показатель теста Ширмера был достоверно ниже в группе с КВР (t -знач. = 2,39, $p = 0,02$), а его снижение в среднем до $8,62 \pm 4,70$ ассоциировалось с высоким риском развития болезни трансплантата (t -знач. = 3,38, $p = 0,001$). В основных группах показатель теста Ширмера в группе с КВР был так же ниже на 22%, чем у пациентов с КВР, однако достоверной разницы между группами, как в ретроспективных исследованиях, не было выявлено. Анализ Каплан-Майера показал сильную связь значения теста Ширмера и кумулятивной доли прозрачного приживления трансплантата ($p = 0,06$). В ряде публикаций других авторов ССГ также указывается, как фактор риска отторжения роговичного трансплантата [79, 93].

Эндотелиальная недостаточность многими авторами расценивается, как один из основных патогенетических факторов развития болезни трансплантата. Показатель ПЭК после кератопластики снижался в первые месяцы наблюдения в основной группе на 13%, к концу 1-го года после операции в основной группе ПЭК уменьшилась на 17%. При этом снижение среднего значения ПЭК в основных группах было практически в 2 раза меньше, чем в ретроспективных группах сравнения: на 17% в основной группе и на 33% – группе сравнения ($p \leq 0,05$). Сходные данные приведены в исследовании группы авторов в 2019 году: снижение ПЭК в течение 3 лет после DSAEK составило 53% у пациентов с псевдофакичной кератопатией роговицы и 44% – с эндотелиальной дистрофией роговицы Фукса. Авторы связали этот результат с состоянием периферического эндотелия реципиента [181].

При сравнении донорского материала было выявлено, что возраст доноров в проспективных группах (48 ± 14 лет) на ~10 лет превышал возраст доноров в ретроспективных группах, где частота болезни трансплантата была 26-28%. Возможно, данное обстоятельство способствует лучшим результатам

в проспективной группе, т.к. молодой возраст донора некоторые авторы расценивают в качестве одного из факторов риска. Анализ факторов риска реципиента показал, что возраст пациента в ретроспективных и в проспективных группах оставался одним из неизменных факторов развития послеоперационного помутнения трансплантата (ППТ). По данным других авторов, такой фактор, как возраст донора старше 70 лет, может оказывать отрицательное влияние на результат кератопластики [277].

В период наблюдения 500 дней (1,3 года) в основной проспективной группе, где с целью профилактики иммунологического отторжения трансплантата проводился курс плазмафереза, не зарегистрировано случаев отторжения трансплантата. Транзиторное помутнение роговицы длительностью до 2 мес. наблюдалось в 3 случаях в группе с первичными дистрофиями, исходами воспалительной патологии роговицы и рекератопластиками (КВР) и закончилось прозрачным приживлением. В то же время в общей ретроспективной группе сравнения частота случаев ППТ составила 24%: у пациентов с КВР частота ППТ была 37%, у пациентов с КНР – 14%, $p = 0,01$.

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

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

планируемой кератопластикой и в сравнении с изучаемыми параметрами в контрольной группе К ($n = 21$).

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

Анализ взаимосвязи соматических факторов (наличия хронических заболеваний), лабораторных показателей или применяемых анестезиологических методик с развитием эпизодов послеоперационного помутнения трансплантата или другими послеоперационными осложнениями не обнаружил корреляции между ними.

Кроме того, проведение курсов эфферентной терапии в сочетании со специфической терапией, назначенной специалистом, у пациентов с острой инфекционной патологией на этапе планирования СКП позволили избежать развития болезни трансплантата роговицы.

В проведенном проспективном исследовании транзиторное, длительностью до 2 месяцев (в 3 случаях), послеоперационное помутнение роговицы наблюдалось у пациентов группы 2(O) КВР, как с конфликтной по группе крови и Rh-фактору трансплантированной роговицей, так и с совместимой. В ряде публикаций несовместимость донора роговицы по системе АВ0 и генотипу HLA оцениваются как важные факторы, влияющие на постимплантационную функциональность трансплантата роговицы. У пациентов с высоким риском совместимость с АВ0 снижает риск отторжения [108, 277]. Возможно, в представленном исследовании у пациентов основных групп повышенный риск иммунного отторжения при несовместимости по группе и Rh-фактору крови донора и пациента нивелировался, поскольку всем им проводился профилактический курс плазмафереза с целью снижения напряженности иммунных реакций после трансплантации роговицы.

Наличие хронических заболеваний, таких как герпетический кератит, увеит, атопический дерматит и экзема, также увеличивает риск возникновения иммунных реакций. В патогенезе отторжения трансплантата роговицы наряду с иммунным ответом ключевую роль играет инфекция. Патогены проникают в строму роговицы, преодолевая поверхностную защиту глаза. Наличие ДНК вируса герпеса человека в роговице и уровень IgG к антигенам вируса герпеса человека ниже 0,3 мкг/л в сыворотке прогнозируют развитие несостоятельности трансплантата, что является следствием послеоперационной иммуносупрессивной терапии, приводящей к реактивации вирусных инфекций при кератопластике [106].

В данной работе частота выявления острой вирусной или кандидозной инфекции составляла 12% и не различалась в обеих группах. Проведение курсов эфферентной терапии в сочетании со специфической терапией, назначенной специалистом, у таких пациентов на этапе планирования СКП позволили снизить риск развития послеоперационного помутнения трансплантата роговицы.

Анализ клинического случая пациентки, получавшей после кератопластики терапию иммуносупрессорами и перенесшей COVID-19 с глазными проявлениями без осложнений, а также изучение публикаций по этой теме позволили предположить, что благодаря назначению иммуносупрессивной терапии – циклоспорина А (рестасис) в послеоперационном периоде можно снизить риск вероятных глазных осложнений у пациентов с развившейся коронавирусной болезнью [169, 222, 224, 245, 263]. Представленное наблюдение согласуется с данными научных исследований механизма действия циклоспоринов на иммунитет при заболевании COVID-19: по данным ряда авторов, циклоспорин А снижает экспрессию провоспалительных цитокинов и хемокинов, и, таким образом, подавляет цитокиновый шторм, который ассоциирован с острым отторжением аллотрансплантата роговицы [90, 99, 257].

Еще одной задачей четвертого этапа исследования была оценка

системного (в плазме крови) и локального (в слезной жидкости) уровней иммунобиохимических показателей до и после проведения курса плазмафереза и кератопластики у пациентов основных групп.

Исследования проведены в основных проспективных группах, у 21 пациента группы 1(О) КНР с кератоконусом и 21 пациента группы 2(О) КВР. Всем пациентам перед СКП проводился курс плазмафереза, включающий 3 процедуры с интервалом 1-2 дня.

Исследовались уровни цитокинов в слезной жидкости: ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-17А, фактора роста TGF- β 2, молекул sCD30 и секреторного IgA. Иммунобиохимические маркеры, определяемые в плазме крови, включали показатели: ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ4, ИЛ-17А, общий IgM, общий IgG. Контролем служили данные, полученные при обследовании 21 практически здорового добровольца (контрольная группа К).

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

При анализе динамики изменения концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-6 было показано их значительное увеличение в 4 раза, $p < 0,05$; и в 2 раза соответственно, $p < 0,05$) для всех исследуемых групп пациентов. При этом проведение плазмафереза оказывало нивелирующий эффект на содержание ИЛ-1 β (снизилось на 32%, $p < 0,05$) в группе 2(О) КВР.

Как и в представленной работе, в работах других авторов

подчеркивается связь продукции провоспалительных цитокинов с тканями глаза. Ряд исследователей связывают высокие уровни ИЛ-1 β и ИЛ-6 в сыворотке крови и/или в слезной жидкости с риском отторжения кератотрансплантата, а ингибирование продукции ИЛ-1 β помогает подавлять симптомы воспалительного процесса [11, 61, 109, 122, 126, 176, 191, 207, 209].

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

Исследование динамики биомаркеров воспаления и оксидазных микробицидных систем нейтрофильных гранулоцитов при проведении плазмафереза выявило, что при исходно повышенном уровне С-реактивного белка происходит его снижение ниже 5 мг/л после курса плазмафереза у 38,1% пациентов, $p = 0,0007$. Учитывая способность С-реактивного белка принимать участие в индукции аутоиммунных реакций, снижение его уровня могло способствовать уменьшению риска развития осложнений, связанных с иммунной реакцией отторжения трансплантата [54].

Наблюдаемый в данной работе характер реагирования показателей С-реактивного белка у пациентов с кератопластикой на проведение плазмафереза в периоперационном периоде, мог свидетельствовать о противовоспалительном и иммунокорректирующем эффектах процедуры плазмафереза, способных снижать вероятность развития осложнений в послеоперационном периоде.

При анализе иммунобиохимических показателей, выполненных до и после курса плазмафереза, у пациентов основных групп было обнаружено

статистически значимое снижение среднего стимулированного цитохимического индекса (СЦИст) на 24,9% ($p = 0,002$) и коэффициента мобилизации (КМ) на 12,2% ($p = 0,046$), что могло свидетельствовать о снижении интенсивности реагирования иммунной системы на антигенную нагрузку вследствие иммунокорректирующего действия плазмафереза. Анализ динамики СЦИст и КМ показал снижение кислородзависимой микробицидной активности нейтрофильных гранулоцитов после проведения курса плазмафереза.

По данным других исследователей, СЦИст позволяет оценить функциональный резерв нейтрофильных гранулоцитов, их готовность к осуществлению и завершению фагоцитоза, и кислородзависимую микробицидную активность, отражая, в широком смысле, состояние реактивности макроорганизма, что соответствует полученными в представленном исследовании результатам [46, 47].

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

Концентрации классических провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-6 и регуляторного ИЛ-17А в слезной жидкости до операции в группе пациентов с КНР определялись статистически значимо выше, по сравнению с

контрольными значениями, на 84, 129 и 136% соответственно, что может быть специфичным маркером, характерным для кератоконуса. Проведение плазмафереза не способствовало восстановлению исходного цитокинового профиля, кроме нормализации уровня ИЛ-1 β , что может говорить о благоприятном исходе кератопластики.

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

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

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

Алгоритм комплексной медико-технологической системы ведения

пациентов с инвалидизирующей патологией роговицы представлен на Рисунке 7.1.

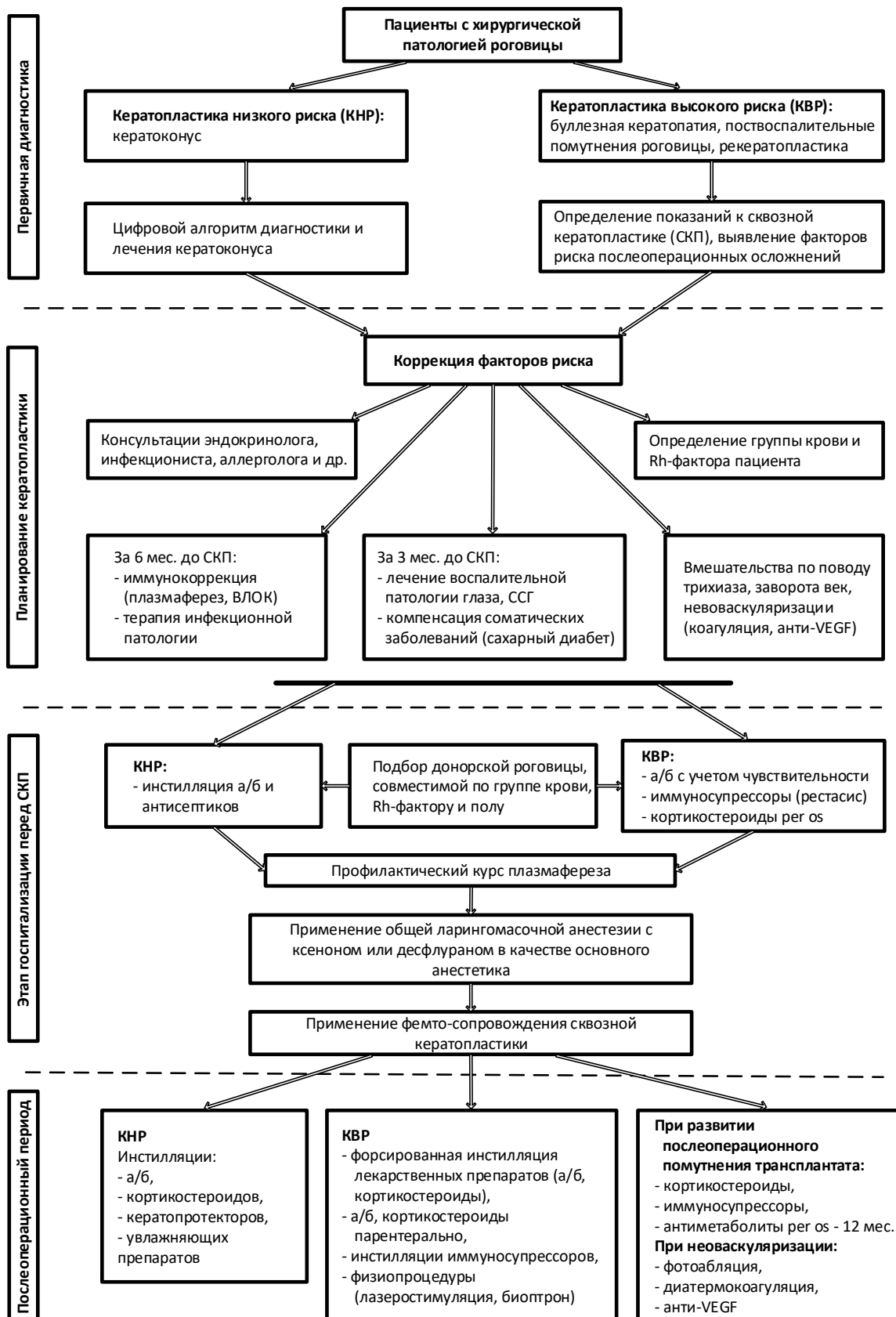


Рисунок 7.1 – Комплексная медико-технологическая система ведения пациентов с инвалидизирующей патологией роговицы

Таким образом, комплексная медико-технологическая система лечения пациентов с инвалидизирующей патологией роговицы, заключающаяся в персонализированной цифровой диагностике и определении тактики ведения кератоконуса, выявлении и коррекции факторов риска послеоперационных осложнений с применением эфферентных методов и специфической терапии на этапе планирования кератопластики, предоперационной подготовке, включающей профилактический курс плазмафереза, применении фемто-лазерного сопровождение СКП, безопасного и эффективного анестезиологического сопровождения, а также ведении послеоперационного периода с применением различных терапевтических и хирургических методик, в зависимости от характера течения послеоперационного периода, обеспечивает лучший функциональный и анатомический результат кератопластики, по сравнению со стандартной схемой ведения.

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

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

ВЫВОДЫ

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

2. Ретроспективное сравнительное исследование показало, что в течение 1-го года риск любых послеоперационных осложнений был максимальным на 5-й месяц наблюдения: 12% в группе пациентов с кератоконусом и 18% в группе пациентов с буллезной кератопатией, поствоспалительными помутнениями роговицы или рекератопластикой. Значимыми предоперационными предикторами помутнения трансплантата были низкие значения теста Ширмера ($p = 0,001$), наличие артификации до кератоластики ($p = 0,06$), тотальное помутнение роговицы ($p = 0,07$) и эндотелиальная дистрофия ($p = 0,09$).

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

4. Анализ клинико-функциональных результатов сквозной кератоластики показал, что в группе, где применялась разработанная комплексная система, через 1 год после операции средняя некорригированная острота зрения была в 2,2 раза выше, корригированная острота зрения – в 1,1 раза выше, чем в группе со стандартным ведением. В

группе со стандартным ведением через 1 год зарегистрировано 2 случая послеоперационной глаукомы, а среднее значение внутриглазного давления было достоверно выше, чем в группе с применением разработанной комплексной системы ($p = 0,03$). Снижение плотности эндотелиальных клеток к концу 1-го года было значительно меньше в указанной группе – 17%, чем в группе со стандартным ведением – 33%, $p \leq 0,05$.

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

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

7. Исследование иммунобиохимических показателей в плазме крови показало исходное повышение уровня IgG у пациентов с кератопластикой низкого и высокого риска более чем в 1,5 раза, по сравнению с контролем ($p < 0,05$) и повышение провоспалительных цитокинов ($p < 0,05$), что при отсутствии роста регуляторного ИЛ-17А говорит об активации иммунного

ответа на фоне сопутствующей офтальмопатологии. В слезной жидкости sIgA превышал контрольный уровень в обеих группах в 4 раза ($p < 0,05$), а концентрация sCD30 у пациентов с кератопластикой высокого риска была повышена более чем в 2 раза, что объясняется исходной воспалительной офтальмопатологией.

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

9. Разработанная медико-технологическая система периоперационного ведения пациентов при хирургической патологии роговицы, включающая этапы первичной диагностики и планирования кератопластики, госпитализации и оперативного вмешательства, а также послеоперационный период, позволяет проводить персонифицированную диагностику, выявление и коррекцию факторов риска послеоперационного отторжения помутнения трансплантата; применять инновационные методы оптико-реконструктивной хирургии, эфферентной, медикаментозной терапии и анестезиологического сопровождения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

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

Проведение профилактического курса плазмафереза до выполнения сквозной кератопластики позволяет существенно уменьшить риск иммунологически обусловленного отторжения трансплантированной роговицы за счет коррекции иммунобиохимических нарушений, снижения активности иммунных реакций, и может быть рекомендовано к введению в схему предоперационной подготовки пациентов к сквозной кератопластике (положительное решение от 24.02.2022 на выдачу патента РФ на изобретение № 2021123993, приоритет от 12.08.2021 г.: Способ терапии и профилактики

реакции отторжения трансплантата роговицы).

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

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АПК – антигенпрезентирующие клетки
- БТ – болезнь трансплантата
- ВГД – внутриглазное давление
- ВПГ – вирус простого герпеса
- ЖКЛ – жесткие контактные линзы
- ЗАПК – задняя автоматизированная послойная кератопластика
- ИИ – искусственный интеллект
- ИЛ – интерлейкин
- Индекс I-S – индекс inferior-superior
- ИОЛ – интраокулярная линза
- ИРС – интрастромальные роговичные сегменты
- ИФА – иммуноферментный анализ
- КВР – кератопластика высокого риска
- КНР – кератопластика низкого риска
- КОЗ – скорректированная острота зрения
- КЧСМ – критическая частота слияния мельканий
- МКЛ – мягкая контактная линза
- ММСК – мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки
- НКОЗ – некорректированная острота зрения
- ОКТ – оптическая когерентная томография
- ПК – передняя камера
- ППТ – послеоперационное помутнение трансплантата
- ПЭК – плотность эндотелиальных клеток
- РОЗ – ретинальная острота зрения
- СКП – сквозная кератопластика
- ССГ – синдром сухого глаза
- ФНО- α – фактор некроза опухолей альфа
- ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы

ЦМВ – цитомегаловирус

ЭФИ – электрофизиологические исследования

ACAID (anterior chamber associated immune deviation) – иммунное отклонение, связанное с передней камерой глаза

АК – Amsler-Krumeich

ARTavg – средняя относительная толщина Амброзио

AUC – площадь под кривой ошибок

CV – cornea volume (объем роговицы)

DALK (Deep anterior lamellar keratoplasty) – передняя глубокая послойная кератопластика

DMAEK (Descemet membrane automated endothelial keratoplasty) – использование микрокератома до применения техники «большого пузыря»

DMEK (Descemet membrane endothelial keratoplasty) – трансплантация изолированной десцеметовой мембраны с эндотелием

DMEK-S (Descemet membrane endothelial keratoplasty with a stromal rim.) – пересадка десцеметовой мембраны с каймой стромы роговицы

DSAEK (Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty) – задняя автоматизированная послойная кератопластика

DSEK – (Descemet's stripping endothelial keratoplasty) – эндотелиальная кератопластика с удалением десцеметовой мембраны

ELK (Endothelial lamellar keratoplasty) – эндотелиальная послойная кератопластика

HLA (Human Leukocyte Antigens) – человеческий лейкоцитарный антиген

IHD – индекс высотной децентрации

ISV – индекс поверхностной дисперсии

IS-Value – топографический индекс децентрации асимметрии

IVA – индекс верикальной асимметрии

KI – индекс кератоконуса

K Max (Front) - максимальная сила преломления передней поверхности роговицы

PCA (principal component analysis) - метод главных компонент

PDEK (Pre-Descemet's Endothelial Keratoplasty) – преддесцеметовая эндотелиальная кератопластика

PK (Penetrating keratoplasty) – сквозная кератопластика

PRP – плазма крови, обогащенная тромбоцитами

RFE (recursive feature elimination) – метод рекурсивного исключения признаков

R Min – минимальный сагиттальный радиус роговицы

ROC анализ (receiver operating characteristic) – метод оценки качества классификации

RPIavg – средний пахиметрический индекс прогрессии

RPImax – максимальный пахиметрический индекс прогрессии

VEGF (Vascular endothelial growth factor) – фактор роста эндотелия сосудов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аветисов, С.Э. Кератоконус: современные подходы к изучению патогенеза, диагностике, коррекции и лечению / С.Э. Аветисов // Вестник офтальмологии. – 2014. – Т. 130. – № 6. – С. 37-43.
2. Аветисов, С.Э. Офтальмология: национальное руководство / Под ред. С.Э. Аветисова, Е.А. Егорова, Л.К. Мошетовой, В.В. Нероева, Х.П. Тахчиди. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 944 с.
3. Астахов, С.Ю. Оценка эффективности ускоренного коллагенового кросслинкинга в лечении эндотелиальной декомпенсации роговицы / С.Ю. Астахов, С.А. Новиков, С.С. Папанян, И.А. Рикс // Офтальмология. – 2020. – Т. 17. – № 4. – С. 699-704. – DOI 10.18008/1816-5095-2020-4-699-704.
4. Бабажанов, А.С. Гибридные технологии и экстракорпоральные методы сорбционной детоксикации (обзор литературы) / А.С. Бабажанов, А.С. Тоиров, А.И. Ахмедов // Academy. – 2020. – Т. 4. – № 55. – С. 96-100.
5. Баг Рами. Фемтолазерная задняя послойно-сквозная кератопластика при буллезной кератопатии: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.07 / Баг Рами. – Москва, 2019. – 26 с.
6. Борзенко, С.А. Алгоритм заготовки трупных роговиц человека для трансплантации: методические рекомендации / С.А. Борзенко, Б.Э. Малюгин, Н.А. Гаврилова [и др.]. – Москва: Офтальмология, 2016. – 24 с.
7. Борзенко, С.А. Менеджмент качества в работе глазного тканевого банка в Российской Федерации / С.А. Борзенко, Х.Д. Тонаева, К.А. Посохов, М.Х. Хубецова // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2020. – Т. 22. – № 5. – С. 189.
8. Борзенко, С.А. Сотрансплантация ММСК-подобных клеток лимба способствует местной иммунокоррекции и прозрачному приживлению трансплантата роговицы при кератопластике высокого риска / С.А. Борзенко, Н.А. Онищенко, Х.Д. Тонаева [и др.] // Вестник трансплантологии и

искусственных органов. – 2014. – № 16 (1). – С. 12-20. DOI: 10.15825/1995-1191-2014-1-12-20.

9. Боровкова, Н.В. Выбор иммуносупрессивной терапии в зависимости от уровня антител к HLA при трансплантации почки / Н.В. Боровкова, А.В. Пинчук, Н.В. Шмарина [и др.] // Трансплантология. – 2018. – Т. 10. – № 1. – С. 35-41. DOI: 10.23873/2074-0506-2018-10-1-35-41.

10. Брюховецкий, А.С. Мнения специалистов – проект Федерального Закона «О применении биомедицинских клеточных технологий в медицинской практике» / А.С. Брюховецкий, В.А. Козлов, Т.Д. Колокольцева [и др.] // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2010. – № 4. – С. 9-15.

11. Варданян И.Р. Клинико-иммунологическая характеристика и лечение больных с ожогами глаз и послеожоговыми бельмами роговицы: Дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.07 / Варданян Ирина Родиковна. – Москва, 2000. – С. 151-164.

12. Ватазин, А.В. Динамика предсуществующих анти-HLA -антител и результаты трансплантации почки / А.В. Ватазин, А.Б. Зулькарнаев, В.А. Степанов, В.А. Федулкина // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2018. – Т. 20. – № 3. – С. 13-19. DOI: 10.15825/ 1995-1191-2018-3-13-19.

13. Газизова, И.Р. Опыт применения местной лекарственной формы циклоспорина А при кератопластике высокого риска / И.Р. Газизова, Р.А. Батыршин, Р.Э. Примов, Л.Р. Мадьярова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. – Т. 9. – № 2. – С. 178-181.

14. Галстян, Г.М. Клиническое использование криосупернатантной плазмы / Г.М. Галстян, Т.В. Гапонова, Ф.С. Шерстнев [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2020. – Т. 65. – № 3. – С. 351-359. DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-3-351-359.

15. Гильмутдинова, И.Р. Применение методов экстракорпоральной гемокоррекции в комплексной терапии злокачественных опухолей и

реабилитации онкологических больных / И.Р. Гильмутдинова, П.С. Еремин, А.Д. Фесюн, А.В. Бутенко // Сибирский онкологический журнал. – 2020. – Т. 19. – № 5. – С. 114-120. DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-114-120.

16. Глазные болезни. Основы офтальмологии: Учебник / Под ред. В.Г. Копаевой. – Москва, 2012. – 560 с.: ил.

17. Гололобов В.Г. Репаративная регенерация многослойного эпителия роговицы: биотехнологический потенциал / Гололобов В.Г., Гайворонский И.В., Деев Р.В. [и др.] // Гены и клетки. – 2008. – Т. 3. – № 4. – С. 55-59.

18. Гулиева, М.Г. Эфферентная терапия – плазмаферез (Обзор литературы) // Azerbaijan Journal of Ophthalmology. – 2020. – Т. 34. – № 3. – С. 89-104.

19. Гундорова, Р.А. Иммунологические критерии прогноза кератопластики при бельмах различной этиологии / Р.А. Гундорова, С.Л. Илуридзе, П.В. Макаров [и др.] // Катарактальная и рефракционная хирургия. – 2011. – Т. 11. – № 2. – С. 28-31.

20. Золоторевский, А.В. Применение «Материала для восстановления роговицы» при выполнении сквозной кератопластики / А.В. Золоторевский, Д.Д. Дементьев, Е.М. Кильдюшов, К.А. Золоторевский // Катарактальная и рефракционная хирургия. – 2016. – Т. 16. – № 2. – С. 46-50.

21. Измайлова, С.Б. Тактика лечения и исходы осложнений имплантации роговичных сегментов при кератэктазиях различного генеза / С.Б. Измайлова, Б.Э. Малюгин, С.А. Пронкина [и др.] // Офтальмохирургия. – 2014. – № 2. – С. 16-23.

22. Измайлова, С.Б. Инновационные технологии в хирургии роговицы. Обзор / С.Б. Измайлова, М.В. Зимица, А.М. Гелястанов [и др.] // Российская офтальмология онлайн. – 2018. – № 30. – С. 29284.

23. Измайлова, С.Б. Интраоперационная профилактика посткератопластического астигматизма на отечественной установке «Фемто Визум» в эксперименте *ex vivo* / С.Б. Измайлова, М.В. Зимица, А.С. Завьялов

[и др.] // Практическая медицина. – 2018. – № 4. – С. 22-26.

24. Калинин, Ю.Ю. Имплантация интрастромального роговичного кольца в коррекции астигматизма высокой степени после передней послойной глубокой кератопластики / Ю.Ю. Калинин, И.Э. Иошин, А.Р. Григорян // Катарактальная и рефракционная хирургия. – 2015. – Т. 15. – № 4. – С. 30-34.

25. Кански Д. Клиническая офтальмология: систематизированный подход. / Пер. с англ. / Д. Кански. – Москва: Логосфера, 2006. – 744 с.: ил.

26. Катмаков, К.И. Клинико-экспериментальное обоснование подготовки ультратонкого трансплантата для задней послойной кератопластики со стороны эндотелия роговицы с помощью отечественной фемтолазерной установки мегагерцового диапазона: Дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.07 / Катмаков Константин Игоревич. – Москва, 2021. – 132 с.

27. Комах, Ю.А. Реакция отторжения трансплантата роговицы: клинико-anamнестические и иммунологические критерии диагностики / Ю.А. Комах, С.А. Борзенко, С.В. Петричук, И.В. Самохина // Российский иммунологический журнал. – 2017. – Т. 4. – № 11. – С. 714.

28. Комах, Ю.А. Современное состояние проблемы повторной пересадки роговицы (обзор литературы) / Ю.А. Комах, З.И. Мороз, С.А. Борзенко // Офтальмохирургия. – 1997. – № 1. – С. 19-27.

29. Комах, Ю.А. Иммунологический мониторинг популяций лимфоцитов и фактора транскрипции $\text{nf-}\kappa\text{b}$ в прогнозировании реакции организма на трансплантат роговицы / Ю.А. Комах, С.А. Борзенко, Д.Г. Купцова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – № 4; URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30982> (дата обращения: 03.02.2022).

30. Копаева, В.Г. Глазные болезни: Учебник / В.Г. Копаева. – М., 2002. – С. 236-242.

31. Котова, З.С. Эфферентная терапия в первой линии лекарственного лечения метастатического колоректального рака / З.С.

Котова, Т.Ю. Семиглазова, И.А. Балдуева [и др.] // Медицинский совет. – 2018. – № 10. – С. 172-175. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-10-172-175.

32. Краснер, К.Ю. Перспективы регенеративной клеточной терапии патологии стромы роговицы / К.Ю. Краснер, М.А. Суровцева, А.Н. Трунов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – № 1. [Электронный ресурс]. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=30470> (дата обращения: 19.04.2021). DOI: 10.17513/spno.30470.

33. Крахмалева, Д.А. Современные тенденции в лечении увеитов / Д.А. Крахмалева, Е.А. Пивин, С.В. Труфанов, С.А. Маложен // Офтальмология. – 2017. – Т. 14. – № 2. – С. 113-119. DOI: 10.18008/1816-5095-2017-2-113-119.

34. Малюгин, Б.Э. Сравнительный анализ клинико-функциональных результатов передней глубокой послойной и сквозной кератопластики по поводу кератоконуса / Б.Э. Малюгин, С.Б. Измайлова, Э.Э. Айба [и др.] // Офтальмохирургия. – 2013. – № 4. – С. 44-49.

35. Малюгин, Б.Э. Первый опыт и клинические результаты задней автоматизированной послойной кератопластики (ЗАПК) с использованием предварительно выкроенных консервированных ультратонких роговичных трансплантатов / Б.Э. Малюгин, З.И. Мороз, С.А. Борзенко [и др.] // Офтальмохирургия. – 2013. – № 3. – С. 12-16.

36. Малюгин, Б.Э. Эндотелиальная кератопластика (обзор литературы) / Б.Э. Малюгин, З.И. Мороз, И.В. Дроздов [и др.] // Офтальмохирургия. – 2013. – № 1. – С. 66-72.

37. Малюгин, Б.Э. Отдаленные результаты лазерной коррекции астигматизма после сквозной кератопластики у пациентов с кератоконусом / Б.Э. Малюгин, А.Н. Токмакова, А.Н. Каримова // Практическая медицина. – 2017. – Т. 2. – № 9. – С. 128-132.

38. Малюгин, Б.Э. К вопросу о коморбидности кератоконуса и первичной эндотелиальной дистрофии роговицы Фукса (клинические случаи) / Б.Э. Малюгин, О.П. Антонова, З.Р. Эбзеева // Офтальмохирургия. – 2021. –

№ 3. – С. 95-103. – DOI 10.25276/0235-4160-2021-3-95-P3.

39. Мамаев, С.В. Клеточные технологии / С.В. Мамаев, А.В. Потемкин, О.С. Цека // Медицина экстремальных ситуаций. – 2012. – Т. 3. – № 41. – С. 79-94.

40. Милюдин, Е.С. Особенности формирования эпителиального слоя трансплантата роговицы / Е.С. Милюдин, К.Е. Кучук // Офтальмологические ведомости. – 2019. – Т. 12. – № 1. – С. 53-58.

41. Милюдин, Е.С. Возможности местной иммуносупрессии при повторной кератопластике / Е.С. Милюдин, А.В. Золотарев, А.Е. Милюдин // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2014. – Т. 14. – № 3. – С. 160-164.

42. Монахов, А.Р. Трансплантация правой доли печени пациентке с фульминантной формой болезни Вильсона-Коновалова от АВ0-несовместимого родственного донора / А.Р. Монахов, О.М. Цирульникова, Т.А. Джанбеков [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2017. – Т. 19. – № 2. – С. 41-46. DOI: 10.15825/1995-1191-2017-2-41-46.

43. Мороз, З.И. Хирургическое лечение астигматизма после сквозной кератопластики (предварительные результаты) / З.И. Мороз, Ю.Ю. Калинин, С.Л. Легких, А.А. Ушакова // Новое в офтальмологии. – 2013. – № 2. – С. 28.

44. Москвин, С.В. Плазмаферез и лазерная терапия / С.В. Москвин, Т.С. Фотеева // Вестник новых медицинских технологий. – 2017. – Т. 24. – № 4. – С. 231-248. DOI: 10.12737/article_5a38ff5528a086.6719601.

45. Нероев, В.В. Механизмы иммунорегуляции и трансплантационный иммунитет при пересадках роговицы / В.В. Нероев, Н.В. Балацкая, Е.В. Ченцова, Х.М. Шамхалова // Медицинская иммунология. – 2020. – Т. 22. – № 1. – С. 61-76. DOI: 10.15789/1563-0625-MOI-1768.

46. Нестерова, И.В. Методы комплексной оценки функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов в норме и патологии: (Методические рекомендации) / И.В. Нестерова, Г.А. Ковалева, Л.В.

Ломтатидзе [и др.]. – Краснодар, 2017. – 50 с.

47. Нестерова, И.В. Нейтрофильные гранулоциты: отражение в зеркале современных представлений / И.В. Нестерова, Г.А. Чудилова, С.В. Ковалева [и др.]. – UK, USA, Moscow: Capricorn Publishing, 2018. – 338 с.

48. Оганесян, О.Г. Микроинвазивная десцеметопластика. Анализ предварительных результатов первых 20 случаев / О.Г. Оганесян, В.В. Нероев, Р.А. Гундорова [и др.] // Офтальмология. – 2010. – Т. 7. – № 2. – С. 20-25.

49. Первакова, Э.И. Опыт использования полиметилметакрилатных мембран для удаления антител к HLA методом гемодиализа у реципиентов почечного трансплантата / Э.И. Первакова, В.В. Василец, О.Н. Ржевская [и др.] // Трансплантология. – 2019. – Т. 11. – № 3. – С. 201-208. DOI: 10.23873/2074-0506-2019-11-3-201-208.

50. Пирогов, Ю.И. Состояние иммунитета при заболеваниях, травмах и трансплантации роговицы / Ю.И. Пирогов, М.М. Дронов, К.Б. Першин [и др.] // Офтальмохирургия и терапия. – 2002. – Т. 2. – № 1. – С. 29-47.

51. Плескова, А.В. Сквозная кератопластика у детей: результаты хирургического лечения / А.В. Плескова, Л.А. Катаргина, Е.В. Мазанова // Офтальмохирургия. – 2018. – № 3. – С. 26-32. DOI: 10.25276/0235-4160-2018-3-26-32.

52. Повещенко, О.В. Мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки для терапии дисфункции лимбального эпителия / О.В. Повещенко, А.Ф. Повещенко, А.П. Лыков [и др.] // Бюллетень СО РАМН. – 2014. – № 3. – С. 48-55.

53. Поздеева, Н.А. Современные методы диагностики и хирургического лечения кератоконуса: Учебное пособие / Н.А. Поздеева, Н.А. Маслова, Л.В. Лебедь [и др.] // Под ред. А.Н. Паштаева – Чебоксары. – 2017. – 144 с.

54. Полевщиков, А.В. Иммунология белков острой фазы воспаления и работы Р.В. Петрова / А.В. Полевщиков, П.Г. Назаров // Иммунология. –

2020. – Т. 41. – № 2. – С. 167-173.

55. Рикс, И.А. Синдром Урретс-Завалия после сквозной субтотальной кератопластики / И.А. Рикс, С.С. Папанян, С.Ю. Астахов, Г.З. Джалиашвили // Офтальмологические ведомости. – 2018. – Т. 11. – № 4. – С. 99-103.

56. Рожко, Ю.И. Дистрофии роговицы: Практическое пособие для врачей / Ю.И. Рожко, О.А. Щемелёва, А.А. Рожко. – Гомель: ГУ «РНПЦ РМ И ЭЧ», 2020. – 88 с.

57. Саловарова, Е.П. Сравнительная оценка оптических свойств роговицы после различных модификаций эндотелиальной кератопластики: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.07 / Саловарова Елена Павловна. – Москва, 2020. – 27 с.

58. Светозарский, С.Н. Грибковый кератит после сквозной кератопластики / С.Н. Светозарский, А.Н. Андреев, С.В. Щербакова // Вестник офтальмологии. – 2019. – Т. 135. – № 4. – С. 98-102.

59. Севостьянов, Е.Н. Кератоконус (этиология, патогенез, медикаментозное лечение) / Е.Н. Севостьянов, Е.Н. Горскова, В.Ф. Экгардт // Челябинск, 2005. – С. 32. – <http://www.chelsma.ru/files/misc/keratokonus.pdf>.

60. Ситник, Г.В. Особенности фармакотерапии после фемтокератопластики у больных с кератоконусом / Г.В. Ситник // Современные технологии в офтальмологии. – 2014. – № 4. – С. 65. <https://eyeypress.ru/article.aspx?15269>

61. Слепова, О.С. Практическое значение исследования цитокинов при заболеваниях глаз / О.С. Слепова // Съезд офтальмологов России, 7-й: Тезисы. докл. – М., 2000. – Ч. 2. – С. 159-160.

62. Соколов, А. Инновационные экстракорпоральные технологии / А. Соколов // Врач. – 2017. – № 12. – С. 20-22.

63. Тальдаев, Р.Э. Опыт применения консервированного трансплантата роговицы при сквозной кератопластике / Р.Э. Тальдаев, Д.И. Андреева, А.П. Киясов // Гены & Клетки. – 2014. – Т. IX. – № 3. – С. 136-139.

64. Тонаева Х.Д. Лимбальная трансплантация как способ индукции локальной иммунной толерантности при кератопластике высокого риска / Х.Д. Тонаева, Н.А. Онищенко, С.А. Борзенко // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2011. – Т. 13. – № 2. – С. 95-102.

65. Труфанов, С.В. Селективная кератопластика в лечении буллезной кератопатии: Дисс. ... д-ра мед наук: 14.01.07 / Труфанов Сергей Владимирович. – Москва, 2015. – 293 с.

66. Труфанов, С.В. Факторы риска, клинические проявления, методы профилактики и лечения реакции отторжения трансплантата роговицы / С.В. Труфанов, А.М. Суббот, С.А. Маложен [и др.] // Вестник офтальмологии. – 2016. – Т. 132. – № 6. – С. 108-116. DOI: 10.17116/oftalma20161326108-116.

67. Труфанов, С.В. Гипотеза иммунной привилегии роговицы и патофизиология отторжения кератотрансплантата / С.В. Труфанов, А.М. Суббот, С.А. Маложен, Д.А. Крахмалева // Вестник офтальмологии. – 2016. – Т. 132. – № 5. – С. 117-124. DOI: 10.17116/oftalma20161325117-124.

68. Труфанов, С.В. Реакция тканевой несовместимости после трансплантации роговицы / С.В. Труфанов, А.М. Суббот, С.А. Маложен [и др.] // Офтальмология. – 2017. – Т. 15. – № 3. – С. 180-187. DOI: 10.18008/1816-5095-2017-3-180-187.

69. Уткина, Е.А. С-реактивный белок: патогенетические свойства и возможная терапевтическая мишень / Е.А. Уткина, О.И. Афанасьева, С.Н. Покровский // Российский кардиологический журнал. – 2021. – № 6. – С. 128-134.

70. Фриденштейн, А.Я. Стволовые остеогенные клетки костного мозга / А.Я. Фриденштейн // Онтогенез. – 1991. – Т. 22. – № 2. – С. 189.

71. Фролов, А.Б. Использование экстракорпоральной гемокоррекции на основе плазмафереза в лечении эндогенного увеита и аутоиммунных глазных заболеваний / А.Б. Фролов, М.П. Гречаный, О.Б. Ченцова // Вестник офтальмологии. – 2009. – Т. 125. – № 5. – С. 57-60.

72. Хазамова, А.И. Дифференцированный подход к хирургическому

лечению язв роговицы: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.07 / Хазамова Имя Отчество. – Москва, 2018. – 27 с.

73. Хискокк, Р. Современные автоматические топографы роговицы / Р. Хискокк, К. Чизем // Современная оптометрия. – 2016. – № 4(94). – С. 24-28.

74. Чекина, А.Ю. Плазмаферез в лечении аутоиммунных увеитов / А.Ю. Чекина, Е.К. Костюкович, Л.Н. Марченко, В.В. Кирковский // Офтальмология Восточная Европа. – 2014. – № 4. – С. 326-330.

75. Чекина, А.Ю. Стимуляция репаративной регенерации при патологии глазной поверхности / А.Ю. Чекина, Л.Н. Марченко, Т.А. Бирич [и др.] // Офтальмология. Восточная Европа. – 2013. – № 1. – С. 125-131. – URL: <https://rucont.ru/efd/500446>.

76. Шелковникова, Т.В. Комплексное лечение макулярного отека у пациентов с окклюзией вен сетчатки и нарушениями в системе гемостаза / Т.В. Шелковникова, Х.П. Тахчиди, Г.В. Вавин [и др.] // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2018. – Т. 18. – № 4. – С. 203-208. DOI: 10.21689/2311-7729-2018-18-4-203-208.

77. Шилова, Н.Ф. Сравнительный анализ оптической денситометрии роговицы у пациентов после задней послойной кератопластики / Н.Ф. Шилова, Н.С. Анисимова, О.П. Антонова [и др.] // Вестник офтальмологии. – 2020. – Т. 136. – № 5. – С. 25-31.

78. Abdelmotaal, H. Pix2pix conditional generative adversarial networks for scheinpflug camera color-coded corneal tomography image generation / H. Abdelmotaal, A.A. Abdou, A.F. Omar [et al.] // Translational Vision Science & Technology. – 2021. – Vol. 10. – № 7. – P. 21. DOI: 10.1167/tvst.10.7.21.

79. Abudou, M. Immunosuppressants for the prophylaxis of corneal graft rejection after penetrating keratoplasty / M. Abudou, T. Wu, J.R. Evans, X. Chen // Cochrane Database Syst Rev. – 2015. – № 8. – P. CD007603. DOI: 10.1002/14651858.CD007603.pub2.

80. Agarwal, S. Clinico-biochemical correlation of the effect of

subconjunctival bevacizumab for corneal neovascularization / S. Agarwal, N. Angayarkanni, G. Iyer [et al.] // *Cornea*. – 2014. – Vol. 33. – № 10. – P. 1016-1021. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000198.

81. Agarwal, A. Pre–Descemet's endothelial keratoplasty (PDEK) / A. Agarwal, H.S. Dua, P. Narang [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 98. – № 9. – P. 1181-1185. Epub. 2014. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2013-304639.

82. Al-Debasi, T. Topical versus subconjunctival anti-vascular endothelial growth factor therapy (Bevacizumab, Ranibizumab and Aflibercept) for treatment of corneal neovascularization / T. Al-Debasi, A. Al-Bekairy, A. Al-Katheri [et al.] // *Saudi J. Ophthalmol.* – 2017. – Vol. 31. – № 2. – P. 99-105. DOI: 10.1016/j.sjopt.2017.02.008.

83. Al-Sharif, E.M. Indications, surgical procedures and outcomes of keratoplasty at a Tertiary University-based hospital: a review of 10 years' experience / E.M. Al-Sharif, M. Alkharashi // *International Ophthalmology*. – 2021. – Vol. 41. – № 3. – P. 957-972. DOI: 10.1007/s10792-021-01731-2.

84. Altynova, V. ABO-Incompatible Kidney Transplantation / V. Altynova, N. Nigmatullina, S. Rakhimzhanova [et al.] // *Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan*. – 2017. – Vol. 2. – № 44. – P. 10-14. – DOI: 10.23950/1812-2892-jcmk-00360.

85. Ambastha, A.K. A deep learning approach to neuroanatomical characterisation of Alzheimer's disease / A.K. Ambastha, T.Y. Leong, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative // In *MEDINFO 2017: Precision Healthcare through Informatics*. – 2017. – P. 1249. DOI: 10.3233/978-1-61499-830-3-1249.

86. Ambrósio, R. Corneal topographic and pachymetric screening of keratorefractive patients / R. Ambrósio, S.D. Klyce, S.E. Wilson // *Journal of Refractive Surgery (Thorofare, N.J.: 1995)*. – 2003. – Vol. 19. – № 1. – P. 24-29. DOI: 10.3928/1081-597X-20030101-05.

87. Ambrósio, Jr.R. Novel pachymetric parameters based on corneal tomography for diagnosing keratoconus / Jr.R. Ambrósio, A.L.C. Caiado, F.P. Guerra [et al.] // *Journal of Refractive Surgery*. – 2011. – Vol. 27. – № 10. – P.

753-758. DOI: 10.3928/1081597X-20110721-01.

88. Ambrósio, Jr.R. Ectasia detection by the assessment of corneal biomechanics / Jr.R. Ambrósio, B. Lopes, F. Faria-Correia [et al.] // *Cornea*. – 2016. – Vol. 35. – № 7. – P. e18-e20. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000875.

89. Amouzegar, A. Alloimmunity and tolerance in corneal transplantation / A. Amouzegar, S.K. Chauhan, R. Dana // *J. Immunol.* – 2016. – Vol. 196. – № 10. – P. 3983-3991. DOI: 10.4049/jimmunol.1600251.

90. Andresen, S.L. John McCarthy: father of AI / S.L. Andresen // *IEEE Intell Syst.* – 2002. – Vol. 17. – № 5. - P. 84-85. DOI:10.1109/MIS.2002.1039837.

91. Anshu, A. Risk of corneal transplant rejection significantly reduced with Descemet's membrane endothelial keratoplasty / A. Anshu, M.O. Price, F.W. Price // *Ophthalmology*. – 2012. – Vol. 119. – № 3. – P. 536-540. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.09.019.

92. Aoki, K. Extracellular matrix interacts with soluble CD95L: retention and enhancement of cytotoxicity / K. Aoki, M. Kurooka, J.J. Chen [et al.] // *Nat. Immunol.* – 2001. – Vol. 2. – P. 333.

93. Armitage, W.J. High-risk corneal transplantation: Recent developments and future possibilities / W.J. Armitage, C. Goodchild, M.D. Griffin [et al.] // *Transplantation*. – 2019. – Vol. 103. – № 12. – P. 2468-2478. DOI: 10.1097/TP.0000000000002938. PMID: 31765363. PMCID: PMC6867666.

94. Asimellis G. Keratoconus / G. Asimellis, E.J. Kaufman // In *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470435/> Bookshelf ID: NBK470435 PMID: 29262160.*

95. Aziz, B. Regulated increase in oxidative-stress-inducend apoptosis in Fuchs endothelial corneal dystrophy: a native tissue model / B. Aziz, A. Ziaei, T. Fuchsluger [et al.] p53 // *Invest. Ophthal. Vis. Sci.* – 2011. – Vol. 52. – P. 9291-9297. DOI: 10.1167/iovs.11-8312.

96. Balakrishnan, K.R. Medium term results following heart transplantation for end stage heart failure: A single center experience of 257

patients / K.R. Balakrishnan, K.G. Suresh Rao, R. Ravikumar [et al.] // *Indian Heart Journal*. – 2020. – Vol. 72. – № 6. – P. 524-534. – DOI: 10.1016/j.ihj.2020.09.010.

97. Balogun, R.A. Update to the ASFA guidelines on the use of therapeutic apheresis in ANCA associated vasculitis / R.A. Balogun, A.P. Sanchez, R. Klingel [et al.] // *Journal of Clinical Apheresis*. – 2020. – Vol. 35. – № 5. – P. 493-499. DOI: 10.1002/jca.21820.

98. Baratz, K.H. 2–2 protein and Fuch`s corneal dystrophy / K.H. Baratz, N. Tosakulwong, E.E. Ryu // *New Eng. J. Med.* – 2010. – Vol. 363. – P. 1016-1024.

99. Barraquer, R.I. Risk factors for graft failure after penetrating keratoplasty / R.I. Barraquer, L. Pareja-Aricò, A. Gómez-Benlloch, R. Michael // *Medicine*. – 2019. – Vol. 98. – № 17. – P. e15274. DOI: 10.1097/MD.00000000000015274.

100. Barraquer, J.I. Queratoplastia: Problemas qui plantea la fijacion del injerto / J.I. Barraquer // *16th Consilium Ophthalmologicum*. – London: British Medical Association, 1951. – Vol. 2. – P. 999-1004.

101. Basak, S.K. Descemet stripping and endothelial keratoplasty in endothelial dysfunctions: three-month results in 75 eyes / S.K. Basak // *Indian J. Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 56. – № 4. – P. 291-296. DOI: 10.4103/0301-4738.41412.

102. Basu, S. Simple limbal epithelial transplantation: long-term clinical outcomes in 125 cases of unilateral chronic ocular surface burns / S. Basu, S.P. Sureka, S.S. Shanbhag [et al.] // *Ophthalmology*. – 2016. – Vol. 123. – № 5. – P. 1000–1010. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.12.042.

103. Belin, M.W. Keratoconus: The ABCD Grading System / M.W. Belin, J.K. Duncan // *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. – 2016. – Vol. 233. – № 06. – P. 701-707. DOI: 10.1055/s-0042-100626.

104. Bertelmann, E. Immunomodulatory therapy in ophthalmology – is there a place for topical application? / E. Bertelmann, U. Pleyer // *Ophthalmologica*. – 2004. – Vol. 218. – № 6. – P. 359-367. DOI: 10.1159/

000080937.

105. Bhatti, N. Efficacy of topical bevacizumab in high-risk corneal transplant survival / N. Bhatti, U. Qidwai, M. Hussain, A. Kazi // *Pakistan J. Med. Sci.* – 2013. – Vol. 29. – № 2. – P. 519e22. DOI: 10.12669/pjms.292.3089.

106. Biswas, S. Graft failure in human donor corneas due to transmission of herpes simplex virus / S. Biswas, P. Suresh, R.E. Bonshek [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.* – 2000. – Vol. 84. – № 7. – P. 701-705, 5. DOI: 10.1136/bjo.84.7.701.

107. Bohringer D. Matching of the minor histocompatibility antigen HLA–A1/H–Y may improve prognosis in corneal transplantation / D. Bohringer, E. Spierings, J. Enczmann [et al.] // *Transplantation.* – 2006. – Vol. 27.– № 8. – P. 1037–1041.

108. Borderie, V.M. ABO antigen blood-group compatibility in corneal transplantation / V.M. Borderie, M. Lopez, F. Védie, L. Laroche // *Cornea.* – 1997. – Vol. 16. – №. 1. – P. 1-6.

109. Bosnar, D. Influence of interleukin-1alpha and tumor necrosis factor-alpha production on corneal graft survival / D. Bosnar, I. Dekaris, N. Gabric [et al.] // *Croat Med. J.* – 2006. – Vol. 47. – № 1. – P. 59-66.

110. Bozkurt, K.T. Fixed dilated pupilla as a common complication of deep anterior lamellar keratoplasty complicated with Descemet membrane perforation / K.T. Bozkurt, B.T. Acar, S. Acar // *Eur. J. Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 23. – № 2. – P. 164–170. DOI: 10.5301/ejo.5000198.

111. Brandacher, G. Implications of IFN-gamma-mediated tryptophan catabolism on solid organ transplantation / G. Brandacher, R. Margreiter, D. Fuchs // *Curr. Drug Metab.* – 2007. – Vol. 8. – № 3. – P. 273-282.

112. Buratto, L. The use of femtosecond laser in penetrating keratoplasty / L. Buratto, E. Bohm // *Am J. Ophtalmol.* – 2007. – Vol. 143. – № 5. – P. 737-742.

113. Burov, N.E. Xenon in medicine (On the history and application of medical xenon) / N.E. Burov, V.N. Potapov // *Pul's. M.* – 2012. – P. 398-402. (In Russ.).

114. Cao, K. Evaluating the performance of various machine learning algorithms to detect subclinical keratoconus / K. Cao, K. Verspoor, S. Sahebjada, P.N. Baird // *Translational Vision Science & Technology*. – 2020. – Vol. 9. – № 2. – P. 24. DOI: 10.1167/tvst.9.2.24.
115. Carlisle, J.B. Pre-operative co-morbidity and postoperative survival in the elderly: beyond one lunar orbit / J.B. Carlisle // *Anaesthesia*. – 2014. – Vol. 69. – Suppl. 1. – P. 17-25.
116. Casey, T.A. Rejection in Corneal grafting, principles and practice / T.A. Casey, D.J. Mayer. – San Francisco: Saunders, 1984. – P. 309-324.
117. Chandapura, R. Bowman's topography for improved detection of early ectasia / R. Chandapura, M.Q. Salomão, R. Ambrósio [et al.] // *J. Biophotonics*. – 2019. – Vol. 12. – № 10. DOI: 10.1002/jbio.201900126.
118. Chang, H.Y. Predictive biomarkers for graft rejection in pig - to - non - human primate corneal xenotransplantation / H.Y. Chang, H.C. Se, J.L. Hyun [et al.] // *Xenotransplantation*. – 2019. – Vol. 26. – № 4.
119. Chen, H.Y. A pathogenic role of IL-17 at the early stage of corneal allograft rejection / H.Y. Chen, W.L. Wang, H.Y. Xie [et al.] // *Transpl. Immunol.* – 2009. – Vol. 21. – № 3. – P. 155-161.
120. Chen, E.S. Descemet stripping automated endothelial keratoplasty: six-month results in a prospective study of 100 eyes / E.S. Chen, M.A. Terry, N. Shamie // *Cornea*. – 2008. – Vol. 27. – № 5. – P. 514-520.
121. Chun, Y.H. Topical cyclosporine pretreatment of ocular surface in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients / Y.H. Chun, J.U. Beak, H.S. Kim, K.S. Na // *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. – 2018. – Vol. 34. – № 9. – P. 628-632.
122. Coster, D.J. The impact of corneal allograft rejection on the long-term outcome of corneal transplantation / D.J. Coster, K.A. Williams // *Am. J. Ophthalmol.* – 2005. – Vol. 140. – P. 1112-1122.
123. Cozzi, E. The mechanisms of rejection in solid organ transplantation /

E. Cozzi, A. Colpo, G. De Silvestro // *Transfusion and Apheresis Science*. – 2017. – Vol. 56. – № 4. – P. 498-505. – DOI: 10.1016/j.transci.2017.07.005.

124. Davis-Boozer, D.L. Descemet's membrane endothelial keratoplasty (DMEK): endothelial cell loss resulting from two methods of donor tissue preparation / D.L. Davis-Boozer, N. Shamie, A.K. Shah, M.A. Terry // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. – 2009. – Vol. 50. – Abstract 607.

125. Des Marchais, B. Role of presensitization and donor-recipient crossmatching in corneal graft outcome / B. Des Marchais, R. Bazin, H.M. Boisjoly [et al.] // *Cornea*. – 1998. – Vol. 17. – № 2. – P. 141-145.

126. Dinarello, C.A. Introduction to the interleukin-1 family of cytokines and receptors: Drivers of innate inflammation and acquired immunity / C.A. Dinarello // *Immunological Reviews*. – 2017. – Vol. 281. – № 1. – P. 5-7.

127. Droutsas, K. Visual outcomes after descemet membrane endothelial keratoplasty versus descemet stripping automated endothelial keratoplasty-comparison of specific matched pairs / K. Droutsas, A. Lazaridis, D. Papaconstantinou [et al.] // *Cornea*. – 2016. – Vol. 35. – № 6. – P. 765-771.

128. Dua, H.S. Human corneal anatomy redefined : a novel pre-descemet's layer (Dua's layer) / H.S. Dua, L.A. Faraj, D.G. Said [et al.] // *Ophthalmology*. – 2013. – Vol. 120. – № 9. – P. 1778-1785. DOI 10.1016/j.ophtha.2013.01.018.

129. Dunn, S.P. Corneal graft rejection 10 years after penetrating keratoplasty in the cornea donor study / S.P. Dunn, R.L. Gal, C. Kollman [et al.] // *Cornea*. – 2014. – Vol. 33. – № 10. – P. 1003-1009. PMID: 25119961, PMCID: PMC4653080. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000212.

130. Fang, Z.T. *Anesthesia Management of Ophthalmic Surgery in Geriatric Patients* / Z.T. Fang. – California: American Academy of Ophthalmology, 2017.

131. Farid, M.L. Femtosecond laser-assisted corneal surgery / M.L. Farid, R.F. Steinert // *Curr. Opin. Ophthalmol*. – 2010. – Vol. 21. – № 4. – P. 288-292.

132. Fariselli, C. Artificial neural network to guide intracorneal ring segments implantation for keratoconus treatment: A pilot study / C. Fariselli, A.

Vega-Estrada, F. Arnalich-Montiel, J.L. Alio // Eye and Vision. – 2020. – Vol. 7. – № 1. – P. 20. DOI: 10.1186/s40662-020-00184-5.

133. Feinbaum, C.A. New treatment modality with the Hyper CL soft contact lens / C.A. Feinbaum // Ophthalmology Times Europe. – 2015. – 2015. – P. 1675-1881.

134. Feiz, V. Surface keratopathy after penetrating keratoplasty / V. Feiz, M.J. Mannis, G. Kandavel [et al.] // Trans. Am. Ophthalmol. Soc. – 2001. – Vol. 99. – P. 159-168.

135. Feng, Y. An analysis of corneal ulcer debridement combined with conjunctiva flap covering in treatment of fungal corneal ulcer / Y. Feng // Guide of China Medicine. – 2015. – № 11. – P. 13-14.

136. Foroutan, A. Bilateral fixed dilated pupil after penetrating keratoplasty / A. Foroutan, M. Soleimani, M.J. Ghaempanah // J. Cur. Ophthalmol. – 2012. – Vol. 24. – № 2. – P. 72.

137. Fuest, M. Long-term visual outcomes comparing Descemet stripping automated endothelial keratoplasty and penetrating keratoplasty / M. Fuest, M. Ang, H.M. Htoon, D. Tan, J.S. Mehta // Am. J. Ophthalmol. – 2017. – Vol. 182. – P. 62-71.

138. Funderburg, J.L. Decorin and biglycan of normal and pathologic human corneas / J.L. Funderburg, N.D. Hevelone, M.R. Roth [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 1998. – Vol. 39. – № 10. – P. 1957-1964.

139. Furuya, S. Interleukin 17A plays a role in lipopolysaccharide/D-galactosamine-induced fulminant hepatic injury in mice / S. Furuya, H. Kono, M. Hara [et al.] // J. Surg. Res. – 2015. – Vol. 199. – P. 487-493.

140. Gain, P. Global survey of corneal transplantation and eye banking / P. Gain, R. Jullienne, Z. He [et al.] // JAMA Ophthalmol. – 2016. – Vol. 134. – № 2. – P. 167-173. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2015.4776.

141. Gal, R.L. The effect of donor age on corneal transplantation outcome results of the cornea donor study / R.L. Gal, M. Dontchev, R.W. Beck [et al.] // Ophthalmology. – 2008. – Vol. 115. – № 4. – P. 620-626.E6. DOI:

10.1016/j.opthta.2008.01.003.

142. Ghaderi, M. Proposing an ensemble learning model based on neural network and fuzzy system for keratoconus diagnosis based on pentacam measurements / M. Ghaderi, A. Sharifi, E. Jafarzadeh // *Int. Ophthalmol.* – 2021. – Vol. 41. – № 12. – P. 3935-3948. DOI:10.1007/s10792-021-01963-2.

143. Gholizadeh–Ghaleh aziz, S. The potential of nanofibers in tissue engineering and stem cell therapy / S. Gholizadeh–Ghaleh aziz, S. Gholizadeh–Ghaleh aziz, A. Akbarzadeh // *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology.* – 2016. – Vol. 44. – №. 5. – P. 1195–1200.

144. Gilbert, O.N. The approach to antibodies after heart transplantation / O.N. Gilbert, P.P. Chang // *Current Transplantation Reports.* – 2017. – Vol. 4. – № 3. – P. 243-251. – DOI: 10.1007/s40472-017-0162-9.

145. Goto, T. Cardiovascular effects of xenon and nitrous oxide in patients during fentanyl-midazolam anaesthesia / T. Goto, P. Hanne, Y. Ishiguro [et al.] // *Anaesthesia.* – 2004. – Vol. 59. – P. 1178-1183.

146. Groeneveld-Van Beek, E.A. Standardized «no-touch» donor tissue preparation for DALK and DMEK: Harvesting undamaged anterior and posterior transplants from the same donor cornea / E.A. Groeneveld-Van Beek, J.T. Lie, J. Van Der Wees, G.R.J. Melles // *Acta Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 91. – № 2. – P. 145-150.

147. Guilbert, E. Rejection of corneal allografts / E. Guilbert, L. Laroche, V. Borderie // *Fr. Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 34. – № 5. – P. 331-348.

148. Gungor, O. Plasmapheresis therapy in renal transplant patients: five-year experience / O. Gungor, S. Sen, F. Kircelli [et al.] // *Transplant. Proc.* – 2011. – Vol. 43. – № 3. – P. 853-857.

149. Gupta, A. Comparison of recovery profile after ambulatory anesthesia with propofol, isoflurane, sevoflurane and desflurane: a systematic review / A. Gupta, T. Stierer, R. Zukerman [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2004. – Vol. 98. – P. 632-641.

150. Hallett, N. Deep learning based unsupervised and semi-supervised

classification for keratoconus / N. Hallett, K. Yi, J. C. Dick [et al.] // 2020. – ArXiv:2001.11653 [Cs, Eess, Stat], January. – URL: <http://arxiv.org/abs/2001.11653>.

151. Hanaoka, A. Safety and efficacy of tandem hemodialysis and selective plasma exchange in pretransplant desensitization of ABO-incompatible kidney / A. Hanaoka, T. Naganuma, D. Kabata [et al.] // *Transplantation Blood Purif.* – 2021. – DOI: 10.1159/000512713.

152. Hashemi, H. Pentacam top indices for diagnosing subclinical and definite keratoconus / H. Hashemi, A. Beiranvand, A. Yekta [et al.] // *J. Cur. Ophthalmol.* – 2016. – Vol. 28. – № 1. – P. 21-26.

153. Hegde, S. CD4(+) T-cell-mediated mechanisms of corneal allograft rejection: role of Fas-induced apoptosis / S. Hegde, C. Beauregard, E. Mayhew, J.Y. Niederkorn // *Transplantation.* – 2005. – Vol. 79. – № 1. – P. 23-31.

154. Herber, R. Development of a classification system based on corneal biomechanical properties using artificial intelligence predicting keratoconus severity / R. Herber, L. E. Pillunat, F. Raiskup // *Eye and Vision.* – 2021. – Vol. 8. – № 1. – P. 21. DOI: 10.1186/s40662-021-00244-4.

155. Hemanth, R. Preoperative risk factors and incidence of glaucoma after penetratingkeratoplasty / R. Hemanth, G. Bhanushree, R.M. Hulinaykar, V. Vijayanath // *Int. J. Clin. Trials.* – 2014. – Vol. 1. – № 2. – P. 55-61.

156. Hidalgo, I.R., Evaluation of a machine-learning classifier for keratoconus detection based on Scheimpflug tomography / I.R. Hidalgo, P. Rodriguez, J.J. Rozema [et al.] // *Cornea.* – 2016. – Vol. 35. – № 6. – P. 827-832. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000834.

157. Higa, K. Ocular surface epithelial cells up-regulate HLA-G when expanded in vitro on amniotic membrane substrates / K. Higa, S. Shimmura, J. Shimazaki [et al.] // *Cornea.* – 2006. – Vol. 25. – № 26. – P. 715-721.

158. Higgins, R. Double filtration plasmapheresis in antibody-incompatible kidney transplantation / R. Higgins, D. Lowe, M. Hathaway [et al.] // *Ther. Apher. Dial.* – 2010. – Vol. 14. – № 4. – P. 392-399.

159. Holland, E.J. Management of limbal stem cell deficiency: a historical perspective, past, present, and future / E.J. Holland // *Cornea*. – 2015. – Vol. 34. – P. S9-S15.

160. Hopkinson, C.L. The influence of donor and recipient gender incompatibility on corneal transplant rejection and failure / C.L. Hopkinson, V. Romano, R.A. Kaye [et al.] // *Am. J. Transplant.* – 2017. – Vol. 17. – № 1. – P. 210-217. DOI: 10.1111/ajt.13926

161. Hori, J. Mechanisms of immune privilege in the anterior segment of the eye: what we learn from corneal transplantation / J. Hori // *J. Ocul. Biol. Dis. Infor.* – 2008. – Vol. 1. – № 2-4. – P. 94–100.

162. Hviid, T.V. Linkage disequilibrium between human leukocyte antigen (HLA) class II and HLA-G-possible implications for human reproduction and autoimmune disease / T.V. Hviid, O.B. Christiansen // *Hum. Immunol.* – 2005. – Vol. 66. – P. 688-699.

163. Immenschuh, S. Indicators of treatment responsiveness to rituximab and plasmapheresis in antibody-mediated rejection after kidney transplantation / S. Immenschuh, E. Zilian, M.E. Dämmrich [et al.] // *Transplantation*. – 2015. – Vol. 99. – № 1. – P. 56-62. DOI: 10.1097/TP.0000000000000244.

164. Inoue, K. ABO antigen blood-group compatibility and allograft rejection in corneal transplantation / K. Inoue, T. Tsuru // *Acta Ophthalmologica Scandinavica*. – 1999. – Vol. 77. – № 5. – P. 495-499. DOI: 10.1034/j.1600-0420.1999.770501.x.

165. Issarti, I. Computer aided diagnosis for suspect keratoconus detection / I. Issarti, A. Consejo, M. Jiménez-García [et al.] // *Computers in Biology and Medicine*. – 2019. – Vol. 109. – P. 33–42. DOI: 10.1016/j.compbimed.2019.04.024.

166. Ishii, N. Factors associated with graft survival and endothelial cell density after Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty / N. Ishii, T. Yamaguchi, H. Yazu [et al.] // *Sci. Rep.* – 2016. – Vol. 6. – P. 25276.

167. Jackson, B.E. Genetically regulated filamentation contributes to

Candida albicans virulence during corneal infection / B.E. Jackson, K.R. Wilhelmus, B.M. Mitchell // *Microb. Pathog.* – 2007. – Vol. 42. – № (2-3). – P. 88-93.

168. Jiang, T.S. Reconstruction of the corneal epithelium with induced marrow mesenchymal stem cells in rats / T.S. Jiang, L. Cai, W.Y. Ji [et al.] // *Mol. Vis.* – 2010. – Vol. 16. – P. 1304.

169. Jin, S.X. Acute corneal endothelial graft rejection with coinciding COVID-19 Infection / S.X. Jin, V.V. Juthani // *Cornea.* – 2021. – Vol. 40. – № 1. – P. 123-124. DOI: 10.1097/ICO.0000000000002556.

170. John, A.K. Revisiting keratoconus diagnosis and progression classification based on evaluation of corneal asymmetry indices, derived from scheimpflug imaging in keratoconic and suspect eyes / A.K. John, G. Asimellis // *Clinical Ophthalmology.* – 2013. – Vol. 2013. – № 7. – P. 1539. DOI: 10.2147/OPHTH.S44741.

171. Johnson, K.E. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis in the regulation of cutaneous wound repair / K.E. Johnson, T.A. Wilgus // *Adv. Wound Care (New Rochelle).* – 2014. – Vol. 3. – № 10. – P. 647-661.

172. Jonas, J.B. Immunologic graft rejections after allogeneic penetrating keratoplasty / J.B. Jonas, R.M. Rank, W.M. Budde // *Am. J. Ophthalmol.* – 2002. – Vol. 133. – P. 437-443.

173. Kamiya, K. Keratoconus detection using deep learning of colour-coded maps with anterior segment optical coherence tomography: a diagnostic accuracy study / K. Kamiya, Y. Ayatsuka, Y. Kato [et al.] // *BMJ Open.* – 2019. – Vol. 9. – № 9. – P. e031313. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-031313.

174. Kato, N. Predicting keratoconus progression and need for corneal crosslinking using deep learning / N. Kato, H. Masumoto, M. Tanabe [et al.] // *J. Clin. Medicine.* – 2021. – Vol. 10. – № 4. – P. 844.

175. Kayukawa, K. Long-term maintenance of corneal endothelial cell density after corneal transplantation / K. Kayukawa, K. Kitazawa, K. Wakimasu [et al.] // *Cornea.* – 2020. – Vol. 39. – № 12. – P. 1510-1515. DOI:

10.1097/ICO.00000000000002386.

176. King, W.J. Cytokine and chemokine expression kinetics after corneal transplantation / W.J. King, R.M. Comer, T. Hudde [et al.] // *Transplantation*. – 2000. – Vol. 27. – № 8. – P. 1225-1233.

177. Kirkness, C.M. Post-keratoplasty glaucoma / C.M. Kirkness, C. Moshegov // *Eye*. – 1988. – Vol. 2. – № 1. – P. S19-S26.

178. Kirkness, C.M. Risk factors for the development of postkeratoplasty glaucoma / C.M. Kirkness, L.A. Ficker // *Cornea*. – 1992. – Vol. 11. – № 5. – P. 427-432.

179. Kodati, S. Interleukin-6 neutralization prolongs corneal allograft survival / S. Kodati, S.K. Chauhan, Y. Chen [et al.] // *Current trends in immunology*. – 2018. – Vol. 19. – P. 105.

180. Koudouna, E. Immune cells on the corneal endothelium of an allogeneic corneal transplantation rabbit model / E. Koudouna, N. Okumura, Y. Okazaki [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. – 2017. – Vol. 58. – № 1. – P. 242-251. DOI: 10.1167/ iovs.16-20019.

181. Lass, J.H. Donor, recipient, and operative factors associated with increased endothelial cell loss in the cornea preservation time study / J.H. Lass, B.A. Benetz, S.V. Patel [et al.] // *JAMA Ophthalmol*. – 2019. – Vol. 137. – № 2. – P. 185-193. PMID: 30422157, PMCID: PMC6439830. DOI:10.1001/jamaophthalmol.2018.5669.

182. Lavric, A. KeratoDetect: keratoconus detection algorithm using convolutional neural networks / A. Lavric, P. Valentin // *Computational intelligence and neuroscience*. – 2019. – Vol. 2019. – Article ID 8162567. DOI:10.1155/2019/8162567.

183. Lavric, A. Keratoconus severity detection from elevation, topography and pachymetry raw data using a machine learning approach / A. Lavric, L. Anchidin, V. Popa [et al.] // *IEEE Access*. – 2021. – *IEEE Access* 9. – Article ID 84344–55. DOI:10.1109/ACCESS.2021.3086021.

184. Le Discorde, M. Expression of HLA-G in human cornea, an immune-

privileged tissue / M. Le Discorde, P. Moreau, P. Sabatier [et al.] // *Hum. Immunol.* – 2003. – № 64. – P. 1039-1044.

185. Leal, S.M. Fungal antioxidant pathways promote survival against neutrophils during infection / S.M. Leal, C. Vareechon, S. Cowden [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2012. – Vol. 122. – № 7. – C. 2482-2498.

186. Lee, H.J. Glucocorticoids induce corneal allograft tolerance through expansion of monocytic myeloid - derived suppressor cells / H.J. Lee, S.Y. Park, H.J. Jeong [et al.] // *Am. J. Transplantation.* – 2018. – Vol. 18. – № 12. – P. 3029-3037.

187. Levenson, J.E. Endothelial rejection in human transplants / J.E. Levenson, F.S. Brightbill // *Arch. Ophthalmol.* – 1973. – Vol. 89. – P. 489-492.

188. Lila, N. Soluble HLA-G protein secreted by allo-specific CD4+ T cells suppresses the allo-proliferative response: a CD4+ T cell regulatory mechanism / N. Lila, N. Rouas-Freiss, J. Dausset [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2001. – Vol. 98. – P. 12150-12155.

189. Lin, I. A comparative, retrospective, observational study of the clinical and microbiological profiles of post-penetrating keratoplasty keratitis / I. Lin, Y. Chang, S. Tseng, Y. Huang // *Scientific Reports.* – 2016. – Vol. 6. – № 1. – P. 32751. DOI: 10.1038/srep32751.

190. Lindstrom R.L. Surgical correction of postoperative astigmatism / R.L. Lindstrom, T.D. Lindquist // *Cornea.* – 1988. – Vol. 7. – № 2. – P. 138-148.

191. Lippitz, B.E. Cytokine patterns in cancer patients: A review of the correlation between interleukin 6 and prognosis / B.E. Lippitz, R.A. Harris // *OncoImmunology.* – 2016. – Vol. 5. – № 5. – P. e1093722.

192. Liu, G. Interleukin (IL)-17A Promotes angiogenesis in an experimental corneal neovascularization model / G. Liu, H. Wu, P. Lu, X. Zhang // *Current Eye Research.* – 2016. – Vol. 4. – № 3. – P. 368-379.

193. Lopes, B.T. Horizontal pachymetric profile for the detection of keratoconus / B.T. Lopes, I.C. Ramos, M.Q. Salomão [et al.] // *Revista Brasileira*

de Oftalmologia. – 2015. – Vol. 74. – № 6. – P. 382-385. – DOI: 10.5935/0034-7280.20150080.

194. Lu, J. Complications of therapeutic plasma exchange: a retrospective study of 1201 procedures in 435 children / J. Lu, L. Zhang, C. Xia, Y. Tao // *Medicine*. – 2019. – Vol. 98. – № 50. – P. e18308. – DOI: 10.1097/md.00000000000018308.

195. Mahabadi, N. Corneal graft rejection / N. Mahabadi, C.N. Czyz, M. Tariq, S.J. Havens // *StatPearls [Internet]*. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021. – PMID: 30085585.

196. Martínez-Conesa, E.M. Characterization of ocular surface epithelial and progenitor cell markers in human adipose stromal cells derived from lipoaspirates / E.M. Martínez-Conesa, E. Espel, M. Reina, R.P. Casaroli-Marano // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2012. – Vol. 53. – P. 513-520.

197. Mathew, J.H. Quantified histopathology of the keratoconic cornea / J.H. Mathew, J.D. Goosey, J.P.G. Bergmanson // *Optom. Vis. Sci.* – 2011. – Vol. – 88. – № 8. – P. 988-997. DOI: 10.1097/OPX.0b013e31821ffbd4.

198. McCauley, M.B. Descemet membrane automated endothelial keratoplasty: hybrid technique combining DSAEK stability with DMEK visual results / M.B. McCauley, F.W. Price Jr., M.O. Price // *J. Cataract Refract. Surg.* – 2009. – Vol. 35. – № 10 – P. 1659-1664.

199. McIntire, R.H. Recombinant HLA-G5 and -G6 drive U937 myelomonocytic cell production of TGF-beta1 / R.H. McIntire, P.J. Morales, M.G. Petroff [et al.] // *J. Leukoc. Biol.* – 2004. – Vol. 76. – № 6. – P. 1220-1228.

200. Melles G.R.J. A Technique to excise the Descemet membrane from a recipient cornea (Descemetorhexis) / G.R.J. Melles, R.H.J. Wijdh, C.P. Nieuwendaal // *Cornea*. – 2004. – Vol. 23. – № 3. – P. 286-288.

201. Melles, G. Sutureless posterior lamellar keratoplasty / G. Melles, F. Lander, C.P. Nieuwendaal // *Cornea*. – 2002. – Vol. 21. – № 3. – P. 325-327.

202. Mishima, S. Corneal thickness / S. Mishima // *Surv. Ophthalmol.* – 1968. – Vol. 13. – P. 57- 96.

203. Moreau, P. ИЛ-10 selectively induces HLA-G expression in human trophoblasts and monocytes / P. Moreau, F. Adrian-Cabestre, C. Menieret [et al.] // *Int Immunol.* – 1999. – Vol. 11. – № 5. – P. 803-811.
204. Morgan, Jr. D.E. *Clinical Anesthesiology: Book 3* / Ed. 2nd, rev. Per. from English / D.E. Morgan Jr., M.S. Mikhail. – M.: Izdatel'stvo BINOM, 2012. – 296 p. (In Russ.).
205. Mrochen, M. Femtosecond laser for refractive corneal surgery: foundations, mode of action and clinical applications / M. Mrochen, A. Donges, G. Korn // *Ophthalmologe.* – 2006. – Vol. 103. – № 12. – P. 1005-1013.
206. Naderan, M. Keratoconus clinical findings according to different classifications / M. Naderan, S. Shoar, M.A. Kamaledin [et al.] // *Cornea.* – 2015. – Vol. 34. – № 9. – P. 1005-1011. DOI:10.1097/ICO.0000000000000537.
207. Nasonov, E.L. Role of interleukin 1 in the development of human diseases / E.L. Nasonov, M.S. Eliseev // *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* – 2016. – Vol. 54. – № 1. – P. 60-77 (In Russ.).
208. Nicholls, S.M. Differences in leukocyte phenotype and interferon-gamma expression in stroma and endothelium during corneal graft rejection / S.M. Nicholls, S. Banerjee, F.C. Figueiredo [et al.] // *Exp. Eye Res.* – 2006 – Vol. 83. – № 2. – P. 339-347.
209. Nish, S.A. T cell-intrinsic role of IL-6 signaling in primary and memory responses / S.A. Nish, D. Schenten, F.T. Wunderlich [et al.] // *Elife.* – 2014. – Vol. 3. – P. e01949.
210. Normanton, M. Current data on IL-17 and Th17 cells and implications for graft versus host disease / M. Normanton, L.C. Marti // *Einstein (Sao Paulo).* – 2013. – Vol. 11. – P. 237–246.
211. Nuzzo, V. Histologic and ultrastructural characterization of corneal femtosecond laser trepanation / V. Nuzzo, F. Aprtl, M. Savoldelli [et al.] // *Cornea.* – 2009. – Vol. 28. – № 8. – P. 908-913. DOI: 10.1097/ICO.0b013e318197ebeb.
212. Ozer M.D. The long-term surgical outcomes of conjunctival-limbal

autograft procedure with or without penetrating keratoplasty in eyes with unilateral limbal stem cell deficiency / M.D. Ozer, E. Altinkurt, N. Alparslan // *Taiwan J. Ophthalmol.* – 2020. – Vol. 10. – № 1. – P. 22-28.

213. Pakrou, N. Deep lamellar keratoplasty in the treatment of keratoconus / N. Pakrou [et al.] // *Ophthalmologies.* – 2006. – Vol. 220. – № 3.

214. Palomar, A.P.D. The innate immune cell profile of the cornea predicts the onset of ocular surface inflammatory disorders / A.P.D. Palomar, A. Montolio, J. Cegonino [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2019. – Vol. 8. – № 12. – P. 2110. DOI: 10.3390/jcm8122110.

215. Pandey, P. Therapeutic apheresis in ABO - incompatible kidney and liver transplantation: A single center experience of 50 patients / P. Pandey, D. Setya, V. Sinha [et al.] // *Therapeutic Apheresis and Dialysis.* – 2021. – Vol. 25. – № 1. – P. 103-117. – DOI: 10.1111/1744-9987.13495.

216. Pankhurst, L. The UK national registry of ABO and HLA antibody incompatible renal transplantation: pretransplant factors associated with outcome in 879 transplants / L. Pankhurst, A. Hudson, L. Mumford [et al.] // *Transplantation direct.* – 2017. – Vol. 3. – № 7. – P. e181. – DOI: 10.1097/txd.0000000000000695.

217. Park, B.G. Desensitization in HLA incompatible transplantation / B.G. Park // *Korean J. Blood Transfusion.* – 2019. – Vol. 30. – № 1. – P. 1-14. – DOI: 10.17945/kjbt.2019.30.1.1.

218. Parolo, A. Therapeutic apheresis in kidney ABO incompatible transplantation / A. Parolo, C. Silvestre, F. Neri [et al.] // *Transfus Apher Sci.* – 2017. – Vol. 56. – № 4. – P. 506-509.

219. Patel, D.V. Laser scanning in vivo confocal microscopy and quantitative aesthesiometry reveal decreased corneal innervation and sensation in keratoconus / D.V. Patel, J.Y.F. Ku, R. Johnson, C.N.J. McGhee // *Eye.* – 2009. – Vol. 23. – № 3. – P. 586-592. DOI: 10.1038/eye.2008.52.

220. Patel, N. Corneal ectasia following deep lamellar keratoplasty / N.

Patel [et al.] // Br. J. Ophthalmol. – 2003. – Vol. 87. – № 6.

221. Patel, S.V. Corneal endothelium and postoperative outcomes 15 years after penetrating keratoplasty / S.V. Patel, D.O. Hodge, W.M. Bourne // Am. J. Ophthalmol. – 2005. – Vol. 139. – P. 311-319.

222. Periman, L.M. A review of the mechanism of action of cyclosporine A: The role of cyclosporine A in dry eye disease and recent formulation developments / L.M. Periman, F.S. Mah, P.M. Karpecki // Clin. Ophthalmol. – 2020. – Vol. 14. – P. 4187-4200.

223. Pham, H.P. Therapeutic plasma exchange-a brief review of indications, urgency, schedule, and technical aspects / H.P. Pham, E.M. Staley, J. Schwartz // Transfusion and Apheresis Science. – 2019. – Vol. 58. – № 3. – P. 237-246. – DOI: 10.1016/j.transci.2019.04.006.

224. Phylactou, M. Characteristics of endothelial corneal transplant rejection following immunisation with SARS-CoV-2 messenger RNA vaccine / M. Phylactou, J.O. Li, D. Larkin // Br. J. Ophthalmol. – 2021. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2021-319338.

225. Piñero, D.P. Characterization of corneal structure in keratoconus / D.P. Piñero, J.C. Nieto, A. Lopez-Miguel // J. Cataract Refract. Surg. – 2012. – Vol. 38. – № 12. – P. 2167-2183.

226. Pranathi, B. Role of plasmapheresis in neuromyelitis optica spectrum disorders / B. Pranathi, N. Nooreen, M. Gadde, A. Videkar // J. Med. Sci. Res. – 2019. – Vol. 7. – № 4. – P. 115-119. – DOI: 10.17727/jmsr.2019/7-20.

227. Price, F.W. Descemet's stripping with endothelial keratoplasty in 200 eyes. Early challenges and techniques to enhance donor adherence / F.W. Price, M.O. Price // J. Cataract Refract. Surg. – 2006. – Vol. 32. – № 3. – P. 411-418.

228. Price, M.O. Descemet's stripping endothelial keratoplasty / M.O. Price, F.W. Price // Curr. Opin. Ophthalmol. – 2007. – Vol. 18. – № 4. – P. 290-294.

229. Qazi, Y. Corneal allograft rejection: immunopathogenesis to therapeutics / Y. Qazi, P. Hamrah // J. Clin. Cell. Immunol. – 2013. – Vol. 2013. –

Suppl. 9. – P.1e21. DOI: 10.4172/2155-9899.S9-006.

230. Rabinowitz, Y.S. KISA% index: a quantitative videokeratography algorithm embodying minimal topographic criteria for diagnosing keratoconus / Y.S. Rabinowitz, K. Rasheed // *J. Cataract Refrac. Surg.* – 1999. – Vol. 25. – № 10. – P. 1327-1335. DOI: 10.1016/S0886–3350(99)00195–9.

231. Raecker, M. Long-term keratometric changes after penetrating keratoplasty for keratoconus and Fuchs endothelial dystrophy / M.E. Raecker, J.C. Erie, S.V. Patel [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 2009. – Vol. 147. – № 2. – P. 227-233. DOI: 10.1016/j.ajo.2008.08.001.

232. Ramos, J.L.B. Clinical and research applications of anterior segment optical coherence tomography – a review / J.L.B. Ramos, Y. Li, D. Huang // *Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2009. – Vol. 37. – № 1. – P. 81-89. DOI: 10.1111/j.1442–9071.2008.01823.x.

233. Reinshagen, H. Corneal surface reconstruction using adult mesenchymal stem cells in experimental limbal stem cell deficiency in rabbits / H. Reinshagen, C. Auw-Haedrich, R.V. Sorg [et al.] // *Acta Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 89. – P. 741-748.

234. Rieger, L. Th1- and Th2-like cytokine production by first trimester decidual large granular lymphocytes is influenced by HLA-G and HLA-E / L. Rieger, V. Hofmeister, C. Probe [et al.] // *Mol. Hum. Reprod.* – 2002. – Vol. 8. – P. 255.

235. Robert, M.C. Infliximab after Boston keratoprosthesis in Stevens-Johnson syndrome: an update / M.C. Robert, A. Črnež, L.Q. Shen [et al.] // *Ocul. Immunol. Inflamm.* – 2017. – Vol. 25. – № 3. – P. 413-417.

236. Sandali, O. Fourier-Domain optical coherence tomography imaging in keratoconus / O. Sandali, M. El Sanharawi, C. Temstet [et al.] // *Ophthalmology.* – 2013. – Vol. 120. – № 12. – P. 2403–12. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.05.027.

237. Schmidt, J.J. Therapeutic plasma exchange in a tertiary care center: 185 patients undergoing 912 treatments – a one-year retrospective analysis / J.J.

Schmidt, F. Asper, G. Einecke [et al.] // BMC Nephrology. – 2018. – Vol. 19. – № 1. DOI: 10.1186/s12882-017-0803-3.

238. Selver, O.B. Graft Failure and Repeat Penetrating Keratoplasty / O. B. Selver, I. Karaca, M. Palamar [et al.] // Exp. Clin. Transplant. – 2018. – Vol. 19. – № 1. – P. 72-76.

239. Shapiro, M.B. Rejection // Corneal surgery, theory, technique and tissues / M.B. Shapiro, M.R. Mandel, J.H. Krachmer / Ed. by B. Bright // StLouis, CV Mosby Company, 1997. – Ed. 2. – P. 254-268.

240. Shih, K.C. Systematic review of randomized controlled trials in the treatment of dry eye disease in Sjogren syndrome / K.C. Shih, C.N. Lun, V. Jhanji [et al.] // J. Inflamm. – 2017. – Vol. 14. – № 26. – P. 1-11. DOI: 10.1186/s12950-017-0174-3.

241. Shimmura, S. Deep anterior lamellar keratoplasty / S. Shimmura, K. Tsubota // Curr. Opin. Ophthalmol. – 2006. – Vol. 17. – № 4. – P. 349-355.

242. Siebelmann, S. Factors associated with early graft detachment in primary descemet membrane endothelial keratoplasty / S.L. Ramos, M. Matthaei, P. Scholz [et al.] // Am. J. Ophthalmol. – 2018. – Vol. 192. – P. 249-250. DOI: 10.1016/j.ajo.2018.05.010

243. Sierra, J.S. Automated corneal endothelium image segmentation in the presence of cornea guttata via convolutional neural networks / J.S. Sierra, J. Pineda, E. Viteri [et al.] // Applications of Machine Learning 2020. – International Society for Optics and Photonics. – 2020. – Vol. 11511. – P. 115110H. DOI: 10.1117/12.2569258.

244. Simon, M. Influence of donor storage time on corneal allograft survival / M. Simon, P. Fellner, Y. El-Shabrawi, N. Ardjomand // Ophthalmology. – 2004. – Vol. 111. – № 8. – P. 1534-1538. PMID: 15288984.

245. Singh, G. Acute graft rejection in a COVID-19 patient / G. Singh, U. Mathur // Ind. J. Ophthalmol. – 2021. – Vol. 69. – № 4. – P. 985-986. DOI: 10.4103/ijo.IJO_3701_20.

246. Singh, A. Image processing based automatic diagnosis of glaucoma

using wavelet features of segmented optic disc from fundus image / A. Singh, M.K. Dutta, M. Partha, D. Sarathi [et al.] // *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. – 2016. – Vol. 124. – P. 108-120. DOI: 10.1016/j.cmpb.2015.10.010.

247. Singh, N.P. Lamellar keratoplasty techniques / N.P. Singh, D.G. Said, H.S. Dua // *Ind. J. Ophthalmol.* – 2018. – Vol. 66. – № 9. – P. 1239-1250.

248. Spierer, O. Urrets-Zavalía syndrome (fixed and dilated pupil following penetrating keratoplasty for keratoconus) and its variants / O. Spierer, M. Lazar // *Surv. Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 59. – № 3. – P. 304-310. DOI: 10.1016/j.Survophthal.2013.12.002.

249. Studeny, P. Hybrid technique of lamellar keratoplasty (DMEK-S) / P. Studeny, D. Sivekova, K. Liehneova [et al.] // *J. Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 2013. – Article ID 254383. DOI: 10.1155/2013/254383.

250. Stulting, R.D. Effect of donor and recipient factors on corneal graft rejection / R.D. Stulting, A. Sugar, R. Beck [et al.] // *Cornea*. – 2012. – Vol. 31. – № 10. – P. 1141-1147. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31823f77f5.

251. Sugar, A. Factors associated with corneal graft survival in the cornea donor study / A. Sugar, R.L. Gal, C. Kollman [et al.] // *JAMA Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 133. – № 3. – P. 246-254. PMID: 25322173. PMCID: PMC4394864. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2014.3923.

252. Sugar, A. Recipient risk factors for graft failure in the cornea donor study / A. Sugar, J.P. Tanner, M. Dontchev [et al.] // *Ophthalmology*. – 2009. – Vol. 116. – № 6. – P. 1023-1028. DOI: 10.1016/j.ophtha.2008.12.050.

253. Süsal, C. Posttransplant sCD30 as a biomarker to predict kidney graft outcome / C. Süsal, G. Opelz // *Clinica Chimica Acta*. – 2012. – Vol. 413. – № 17-18. – P. 1350-1353. DOI:10.1016/j.cca.2011.10.003.

254. Tabbara, K.F. Pharmacologic strategies in the prevention and treatment of corneal transplant rejection / K.F. Tabbara // *Int Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 28. – № 3. – P. 223-232.

255. Tamura, K. Interaction of tacrolimus (FK506) and its metabolites with FKBP and calcineurin / K. Tamura, T. Fujimura, K. Iwasaki [et al.] // *Biochem.*

Biophys. Res. Commun. – 1994. – Vol. 202. – № 1. – P. 437e43.

256. Tatano, Y. Unique macrophages different from M1/M2 macrophages inhibit T cell mitogenesis while upregulating Th17 polarization / Y. Tatano, T. Shimizu, H. Tomioka // *Scientific Reports*. – 2014. – Vol. 4. – № 1. – P. 1-11. DOI: 10.1038/srep04146.

257. Thng, Z.X. COVID-19 and immunosuppression: a review of current clinical experiences and implications for ophthalmology patients taking immunosuppressive drugs / Z.X. Thng, M.D. De Smet, C.S. Lee [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.* – 2021. – Vol. 105. – № 3. – P. 306-310. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2020-316586.

258. Tong, Y. Application of machine learning in ophthalmic imaging modalities / Y. Tong, W. Lu, Y. Yu, Y. Shen // *Eye and Vision*. – 2020. – Vol. 7. – № 1. – P. 22. DOI: 10.1186/s40662-020-00183-6.

259. Treder, M. Using deep learning in automated detection of graft detachment in Descemet membrane endothelial keratoplasty: a pilot study / M. Treder, J.L. Laueremann, M. Alnawaiseh, N. Eter // *Cornea*. – 2019. – Vol. 38. – № 2. – P. 157-161. DOI: 10.1097/ICO.0000000000001776.

260. Trung, C.N. The role of plasmapheresis in critical illness / C.N. Trung, J.E. Kiss, J.A. Carcillo // *Critical care nephrology* / Eds. C. Ronco, R. Bellomo, J.A. Kellum, Z. Ricci, eds. – Elsevier, 2019. – Chapter 160 – 3rd ed. – P. 973-977. DOI: 10.1016/B978-0-323-44942-7.00160-6.

261. Tur, V.M. A Review of keratoconus: diagnosis, pathophysiology, and genetics / V.M. Tur, C. MacGregor, R. Jayaswal [et al.] // *Surv. Ophthalmol.* – 2017. – Vol. 62. – № 6. – P. 770-83. DOI: 10.1016/j.survophthal.2017.06.009.

262. Urrets-Zavalía, A. Fixed, dilated pupil, iris atrophy and secondary glaucoma: a distinct clinical entity following penetrating keratoplasty in keratoconus / A. Urrets-Zavalía // *Am. J. Ophthalmol.* – 1963. – Vol. 56. – № 2. – P. 257-265. DOI: 10.1016/0002-9394(63)91861-0.

263. Utine, C.A. Clinical review: topical ophthalmic use of cyclosporin A / C.A. Utine, M. Stern, E.K. Akpek // *Ocul. Immunol. Inflamm.* – 2010. – Vol. 18. –

№ 5. – P. 352-61. DOI: 10.3109/09273948.2010.498657. PMID: 20735287.

264. Vatazin, A.V. Features of plasmapheresis in the treatment of graft rejection after kidney transplantation / A.V. Vatazin, A.B. Zulkarnaev, R.O. Kantarija [et al.] // Russ. J. Transplantol. Artificial Organs. – 2015. – Vol. 17. – № 3. – P. 32-39. DOI: 10.15825/1995-1191-2015-3-32-39.

265. Vann, M.A. Sedation and anesthesia care for ophthalmologic surgery during local/regional anesthesia / M.A. Vann, B.O. Ogunnaike, G.P. Joshi // Anesthesiology. – 2007. – Vol. 107. – № 3. – P. 502-508.

266. Vazirani, J. Keratoconus: current perspectives / J. Vazirani, S. Basu // Clin. Ophthalmol. – 2013. – Vol. 7. – P. 2019-2030. DOI: 10.2147/OPHTH.S50119.

267. Verghese, P.S. The effect of peri - transplant plasmapheresis in the prevention of recurrent FSGS / P.S. Verghese, M.N. Rheault, S. Jackson [et al.] // *Pediatr. Transplant.* – 2018. – Vol. 22. – P. e13154. DOI: 10.1111/petr.13154.

268. Weber, N.C. Xenon preconditioning differently regulates p44/42 MAPK (ERK 1/2) and p46/54 MAPK (JNK 1/2 and 3) in vivo / N.C. Weber, J. Stursberg, N.M. Wirthle [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2006. – Vol. 97. – P. 298-306.

269. Williams, K.A. Flinders University; The Australian corneal graft registry 2018 report / K.A. Williams, M.C. Keane, N.E. Coffey [et al.] // South Australian Health and Medical Research Institute. – 319 p.

270. Williams, K.A. The Australian corneal graft registry / K.A. Williams, M.C. Keane, R.A. Galettis [et al.] // South Australian Health and Medical Research Institute. – 2015. – 409 p.

271. Yamaguchi, T. Elevation of preoperative recipient aqueous cytokine levels in eyes with primary graft failure after corneal transplantation / T. Yamaguchi, K. Higa, K. Tsubot, J. Shimazaki // *Mol. Vis.* – 2018. – Vol. 24. – P. 613–620. PMID: 30262982.

272. Yao, L. Role of mesenchymal stem cells on cornea wound healing induced by acute alkali burn / L. Yao, Z.R. Li, W.R. Su // *PLoS one.* – 2012. – Vol. 7. – № 2. – P. e30842.

273. Yin, G.H.W. Post-keratoplasty astigmatism management by relaxing incisions: a systematic review / G.H.W. Yin, L. Hoffart // *Eye and Vision*. – 2017. – Vol. 4. – № 1. – P. 1-7.

274. Yousefi, S. Predicting the likelihood of need for future keratoplasty intervention using artificial intelligence / S. Yousefi, H. Takahashi, T. Hayashi [et al.] // *The Ocular Surface*. – 2020. – Vol. 18. – № 2. – P. 320-325. DOI: 10.1016/j.jtos.2020.02.008.

275. Yu, T. High-risk corneal allografts: A therapeutic challenge / T. Yu, V. Rajendran, M. Griffith [et al.] // *World J. Transplant*. – 2016. – Vol. 6. – № 1. – P. 10-27.

276. Yuan, X. Pathogenesis and outcome of paecilomyces keratitis / X. Yuan, K.R. Wilhelmus, A.Y. Matoba [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 2009. – Vol. 147. – № 4. P. 691-696.e3.

277. Zazzo, A.D. Management of high-risk corneal transplantation / A.D. Zazzo, A. Kheirkhah, T.B. Abud [et al.] // *Surv. Ophthalmol.* – 2017. – Vol. 62. – № 6. – P. 816-827. PMCID: PMC5479764, NIHMSID: NIHMS838476, PMID: 28012874, DOI: 10.1016/j.survophthal.2016.12.010.

278. Zemba, M. Glaucoma after penetrating keratoplasty / M. Zemba, A.C. Stamate // *Romanian J. Ophthalmol.* – 2017. – Vol. 61. – № 3. – P. 159-165.

279. Zhu, B.B. Corneal graft melting: a systematic review / B.B. Zhu, J. Zhou, J. Zheng [et al.] // *International J. Ophthalmol.* – 2020. – Vol. 13. – № 3. – P. 493.