

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

ИНСТИТУТ НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

на правах рукописи

АВАКЯНЦ ГОАР ВАРДАНОВНА

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ КЕРАТОКОНУСА У ДЕТЕЙ

Научный доклад

по направлению подготовки 31.06.01 Клиническая медицина

по специальности 3.1.5. Офтальмология

Научный руководитель

Д.м.н., профессор Маркова Е. Ю.

Рецензенты:

К.м.н. Осокин И.Г.

К.м.н. Полянская Е. Г

Москва 2022

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Кератоконус (КК) — прогрессирующее дегенеративное заболевание роговицы, вызывающее нарушение структуры и организации роговичного коллагенового матрикса и приводящее к истончению и протрузии, связанное с комбинированным воздействием генетических, гормональных и факторов внешней среды.

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

Огромный вклад в проблему диагностики и лечения кератоконуса у взрослых в России внесли Б.Э. Малюгин, С.Б. Измайлова, С.Э. Аветисов, Г.Б. Егорова, С.А. Борзенко, А. Ю. Слонимский, С.А. Каспарова. До недавнего времени лечение КК включало два этапа: зрительная реабилитация на начальных этапах и пересадка роговицы как сквозная, так и послойная, при далеко зашедших стадиях.

В последнее время детские офтальмологи все чаще стали ставить диагноз: кератоконус, даже у маленьких детей. Что это – эволюция офтальмопатологии у детей или совершенствование методов диагностики, или влияние генетических факторов? Единого мнения пока нет.

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

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

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

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

В 2003 году группой немецких ученых была предложена техника кросслинкинга роговичного коллагена (CXL) как способ профилактики прогрессирования и лечения кератоконуса. В данное время существует большое количество модификаций данной методики, и они с успехом применяются для лечения КК у взрослых.

Эффект кросслинкинга известен давно и ранее уже широко применялся в различных отраслях промышленности и медицины. В нашей стране эту проблему начали исследовать профессора Б.Э. Малюгин (2014), С.Э. Аветисов (2014), С.Б. Измайлова (2014), М.М. Бикбов (2011), С.И. Анисимов (2013), В.В. Нероев (2012), Е.Ю. Маркова (2017). За рубежом это *Millodot M., Shneor E., Albou S., Atlani E., Gordon-Shaag A (2011); Fink B.A., Sinnott L.T., Wagner H., Friedman C., Zadnik K. (2010)* и др. Но на данном этапе осветить детально кросслинкинг у детей еще не предстояло возможным в связи с особенностями детского организма.

Особенности кератоконуса у детей.

В последние годы все чаще обращает на себя внимание исследователей состояние соединительной ткани у детей. Соединительная ткань находится во всех системах и органах. Соединительная ткань состоит из клеток и межклеточного вещества — матрикса, который придает ей прочность и эластичность. Клеточные элементы представлены фибробластами и их

разновидностями, макрофагами, тучными клетками. Экстрацеллюлярный матрикс состоит из волокон коллагена и эластина, а также аморфного вещества, включающего протеогликаны, гликозаминогликаны. Коллагеновые волокна придают соединительной ткани прочность и позволяют растягиваться, а эластические волокна возвращают ткань в исходное положение после ее растяжения. Более 90 % всего коллагена приходится на I — IV тип. Наиболее широко представлен в организме человека коллаген I типа.

Термин «дисплазия» в переводе с греческого языка означает «отклонение в формировании». Дисплазия соединительной ткани — генетически обусловленная аномалия развития мезенхимального матрикса организма, приводящая к снижению прочности соединительной ткани органов и систем. В. В. Чемоданов

и Е. Е. Краснова предлагают понятие фибропластического диатеза со следующим определением. Это полигенно наследуемая аномалия обмена веществ, суть которой заключается в нарушении формирования и созревания структур соединительной ткани организма вследствие генетически обусловленного дефекта ферментных систем, что приводит к развитию диспластических изменений тканей, готовности к возникновению заболеваний опорно-двигательного аппарата и внутренних органов (В.В. Чемоданов, Е.Е. Краснова, 2011).

Дисплазии соединительной ткани разделяются на дифференцированные и недифференцированные формы. Дифференцированная дисплазия соединительной ткани представлена рядом синдромов — Марфана, Элерса — Данло, Стиклера, и др. В их основе лежит определенный генный дефект синтеза коллагена (И.И. Иванова, С.Ф. Гнусаев, Н.Ю. Коваль, Н.А. Герасимов, И.А. Солдатова, 2012). Нельзя не отметить, что во множестве исследований провели ассоциацию КК с этими и другими наследственными заболеваниями (D. Kancki, 2009; Barbara A., Rabinowitz Y.S., 2011).

Кератоконус у детей имеет тенденцию быть более агрессивным, чем кератоконус у взрослых, из-за быстро развивающейся молодой роговицы. Более высокие темпы ремоделирования коллагена роговицы наблюдались в роговицах детей по сравнению с взрослыми. Известно, что роговица ребенка намного пластичнее роговицы взрослого и в случае кератоконуса истончается быстрее. Биохимически Kotecha et al. предположили, что с возрастом роговица становится жестче, поскольку они сообщают об отрицательной корреляции между вязкоупругими свойствами роговицы с возрастом. Роговица у детей и взрослых структурно различается, так как существует естественное сшивание, которое может происходить при старении тканей роговицы, что приводит к возможной спонтанной стабилизации кератоконуса в пожилом возрасте. Более того, в связи с недостаточным формированием иммунной и гормональной систем, частое сосуществование глазной патологии, такой как атопия и весенний кератоконъюнктивит, было связано с более быстрым прогрессированием и долгосрочными осложнениями детского кератоконуса (A. Ertan, O. Muftuoglu, 2008; A. Kotecha, A. Elsheikh, C. Roberts, et al., 2006; ElRami H, Chelala E, Dirani A, et al., 2015; S. Mukhtar, B. Kambati, 2018).

Раннее выявление заболевания и тщательное наблюдение за больными детьми имеют решающее значение для выявления любых признаков кератоконуса (SLéoni Mesplié, B Mortemousque, N Mesplié, D Touboul, D Praud, FMalet, JColin, 2013).

Этиология развития кератоконуса.

Кератоконус (КК) как самостоятельная нозологическая форма впервые был описан в 1748 г. На сегодняшний день существенно усовершенствованы методы ранней диагностики, мониторинга, коррекции и лечения данного эктатического заболевания роговицы. Менее изученными остаются вопросы, связанные с патогенезом и этиологией КК.

Наиболее широкое распространение на сегодняшний день получила генетическая теория развития КК, в частности, выявлены факты семейной

наследственности, конкордантности между идентичными близнецами и ассоциации КК с другими генетическими нарушениями. Несколько локусов, ассоциированных с КК, в том числе в семейных историях, были картированы, однако генные мутации, непосредственно ответственные за развитие данного заболевания, так и не были определены. (С. Э. Аветисов, И. А. Новиков, Л. С. Патеюк, 2014)

В ряде эпидемиологических исследований отмечают связь развития КК с полом, хотя имеющиеся данные носят разноречивый характер (Millodot M., Shneor E., Albou S., Atlani E., Gordon-Shaag A., 2011; Fink B.A., Sinnott L.T., Wagner H., Friedman C., Zadnik K., 2010).

В некоторых исследованиях указывают на возможную ассоциацию КК с врожденными или наследственными (генными и хромосомными) заболеваниями, такими как синдромы Down, Turner, Ehlers-Danlos, Marfan, Apert, Laurence-Moon-Biedl, Noonan, Raynaud, Lobstein, Leber, Крузона, пигментная ретинопатия, несовершенный остеогенез, задержка умственного развития, брахидактилия, синдактилия, пигментная экзема (Кански Д., 2009; Barbara A., Rabinowitz Y.S., 2011).

Высказано предположение о том, что в развитии КК существенную роль играют воспалительные медиаторы, а также стимулирующие воспаление факторы, такие как хроническое трение глаз, аллергические и воспалительные заболевания переднего отрезка, розацеа-кератит, синдром «болтающегося века». В этих условиях эпителий роговицы начинает продуцировать литические ферменты и воспалительные цитокины, которые активируют кератоциты и вызывают повреждение тканей роговицы и ее истончение (Barbara A., Rabinowitz Y.S., 2011).

В настоящее время не существует единого мнения об этиологии и патогенеза кератоконуса. При избылии наблюдений и выявленных корреляций зачастую нет четкого определения причинно-следственных связей между выявленными изменениями и развитием КК. Наличие изменений морфологического, иммунного и биохимического характера бесспорно, однако спорным остается вопрос о первичности или вторичности

этих изменений. Требуется дальнейшего изучения и другой аспект данного вопроса: необходимость четкого разделения непосредственных причин развития КК и неблагоприятных факторов, предрасполагающих к развитию КК или усугубляющих его течение (С. Э. Аветисов, И. А. Новиков, Л. С. Патеюк, 2014).

Диагностика кератоконуса у детей.

Развитие кератоконуса у детей отличается более быстрым прогрессированием и тяжелым течением, часто впервые выявляется уже на развитой стадии, исключающей возможность консервативного лечения. Это усугубляется трудностями диагностики, недостаточным комплаенсом и частым наличием сопутствующих воспалительных заболеваний роговицы, как например, весеннего кератоконъюнктивита, что в конечном счете приводит к снижению социальной адаптации ребенка успеваемости в учебе, а также сужает возможность выбора профессии (Е.Ю. Маркова, С.В. Костенёв, А.Г. Григорьева, Е.А. Перфильева, 2017). При наличии типичных клинических симптомов диагностика данной патологии роговицы не представляет больших проблем, однако в ранней стадии заболевания с помощью стандартных, рутинных методов обследования установить точный диагноз удается далеко не всегда.

Благодаря внедрению новых высокотехнологичных методов диагностики, а именно, появлению кератотопографии и оптической когерентной томографии роговицы, Sheimpflug камеры, частота выявления кератоконуса в популяции значительно выросла и составляет в настоящее время в среднем 1:2000 человек, варьируя от 50 до 2300 на 100.000 человек в разных странах (Gomes, José A. P. MD, PhD; Tan, Donald MD, PhD; Rapuano, Christopher J., 2014).

Диагностика кератоконуса и оценка прогрессирования заболевания проводятся с помощью различных современных инструментальных методов. Среди них ОСТ высокого разрешения дает возможность измерять толщину эпителия, общую толщину роговицы, глубину передней камеры. Конфокальная микроскопия позволяет проводить прижизненную оценку

морфологии роговицы и оценивать характерные для кератоконуса ультраструктурные изменения. Однако «золотым стандартом» ранней диагностики кератоконуса является проекционная Шаймпфлюг-кератотопография.

Современные диагностические средства позволили дополнить классификационные признаки кератоконуса, описанные М. Amsler. В частности, проекционная Шаймпфлюг-кератотопография дает возможность определять и анализировать следующие параметры: астигматиз, толщину и кривизну роговицы, элевацию ее задней поверхности, а также индексы кератоконуса. В связи с этим стадию кератоконуса во взрослой и педиатрической практике удобно оценивать по модифицированной классификации М. Amsler, заложенной в приборе Pentacam. Программное обеспечение прибора Pentacam, позволяет с высокой точностью установить диагноз – специфичность метода составляет 98% (Ambrosio R., Alonso R., Luz A. Et al., 2006).

Кросслинкинг как метод замедления прогрессирования кератоконуса у детей.

Суть метода роговичного кросслинкинга (crosslinkingmethod, UV-x-linking, C3-R, UVA method, cCCLmethod) — фотополимеризация волокон стромы посредством совместного воздействия фотосенсибилизирующего вещества и искусственного света УФ-спектра. При этом, фотосенсибилизирующим веществом выступает рибофлавин (витамин B2).

Данные о первых исследованиях в этом направлении относятся к 1990 году, когда была предпринята попытка в ходе окислительной реакции склеить коллаген роговицы под воздействием тепла, излучения определенных волн или энзимов, для повышения резистентности коллагена стромы. В том числе, было разработано и устройство, способное генерировать ультрафиолетовое излучение.

Существуют различные схемы или протоколы применения кросслинкинга: 1) со снятием или без снятия эпителия (эпи-офф и эпи-он методики);

2) в зависимости от длительности и мощности воздействия ультрафиолета А (стандартный дрезденский протокол и ускоренный (акселерированный) протокол);

3) в зависимости от концентрации препарата и способа его доставки к роговице (ионофорез, инстилляциии рибофлавина в концентрациях 0,1% и 0,25%, рибофлавин в форме 5-фосфата).

В связи с меньшим временем воздействия излучения (5–10 вместо 30 мин.) при увеличении мощности (5–7–9–18 мВ/см², в различных вариантах, вместо 3 мВт/см²), целесообразнее применять ускоренный протокол кросслинкинга у детей. В статьях, описывающих ускоренный протокол, так же отмечается хороший результат и сопоставимое количество осложнений, при этом используют более короткое время проведения процедуры, что действительно важно у детей. Однако, длительность наблюдения составляет максимально 2 года, поэтому отдаленные результаты применения высокой дозы УФ излучения у детей пока не известны (Е.Ю. Маркова, С.В. Костенёв, А.Г. Григорьева, Е.А. Перфильева, 2017). Мета-анализ исследований кросслинкинга у детей, опубликованный в 2017 году, описывает 13 публикаций в период с 2011 по 2014 год. В нем анализируются результаты лечения 490 глаз у 409 пациентов со средним возрастом 15,5 лет в девяти выбранных публикациях. Авторы отмечают достоверное значительное повышение остроты зрения и Kmax в течение 2 лет после стандартного эпифофф кросслинкинга, а также стабилизацию показателей остроты зрения и кератометрии в течение 1 года при проведении трансэпителиального кросслинкинга. В заключение авторы сообщают, что стандартный кросслинкинг со снятием эпителия снижает прогрессирование кератоконуса у детей в течение 1 года, но необходимо дальнейшее проведение исследований для получения более точных данных (Mc Anena L1, Doyle F2, O'Keefe M1., 2017).

С 2017 году в отделе микрохирургии и функциональной реабилитации глаза у детей МНТК «Микрохирургия глаза» имени акад. С.Н. Федорова проводилось хирургическое лечение кератоконуса пациентам в возрасте от 7

до 17 лет по различным методикам кросслинкинга роговичного коллагена. После окончания процедуры детям надевали лечебную контактную линзу и проводили местную антибактериальную терапию. На протяжении первых 3–4 дней во всех случаях отмечался незначительный корнеальный синдром, умеренная инъекция глазного яблока. Пациенты предъявляли жалобы на дискомфорт в глазу, снижение зрения. На 5-е сутки мягкую контактную линзу удаляли.

Несмотря на то, что кросслинкинг применяется у взрослых во всем мире более 20 лет для лечения кератэктазий и снижения прогрессирования кератоконуса, относительно детской практики недостаточно изучены случаи применения методики. Благодаря внедрению новых методов исследования частота выявления кератоконуса на ранних стадиях стала более высокой. Это дает возможность применять у детей менее инвазивные методы лечения кератоконуса.

Цель исследования

Разработать оптимизированную технологию диагностики и лечения кератоконуса у детей.

Задачи исследования

1. Оценить особенности коморбидного фона у пациентов с кератоконусом на основании результатов анамнеза и определить группы риска прогрессирования кератоконуса у детей.

2. Создать оптимизированную технологию диагностики кератоконуса у детей на разных уровнях оказания медицинской помощи, на основании данных обследования и проведенного анкетирования.

3. Определить эффективность и безопасность кросслинкинга роговичного коллагена на основании анализа клинко-функциональных результатов при лечении пациентов детского возраста с кератоконусом I-II стадии.

4. На основании анализа исходных параметров роговицы определить показания к проведению кросслинкинга роговичного коллагена у детей с кератоконусом I-II стадии.

5. Разработать способ прогнозирования течения кератоконуса у детей после кросслинкинга роговичного коллагена на основании клинико-функциональных результатов.

Научная новизна

1. Предложена оптимизированная технология ранней диагностики кератоконуса у детей на разных уровнях оказания медицинской помощи на основе комплексного использования современных диагностических технологий.

2. Впервые определены показания к проведению кросслинкинга роговичного коллагена у детей в зависимости от исходных параметров роговицы.

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

4. Впервые выделены группы риска прогрессирования кератоконуса у детей.

Практическая значимость

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

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

3. По результатам исследований была доказана эффективность и безопасность кросслинкинга роговичного коллагена у детей с кератоконусом I-II стадий.

Основные положения, выносимые на защиту

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

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

Публикации

По материалам исследования опубликовано 4 печатных работы, в том числе 3 в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований, 1 статья журнале рецензируемом Scopus. По теме работы получен патент РФ на изобретение № 2 766 746, от 16 июня 2021 года.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на листах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы собственных исследований, обсуждения и заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 12-ю рисунками и 15-ю таблицами. Список литературы содержит 12 отечественных и 208 иностранных источников.

Работа выполнена на базе отдела микрохирургии и функциональной реабилитации глаза у детей ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Фёдорова» Минздрава России.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Общая характеристика клинического материала. Программа исследования включала 2 основных этапа:

1 этап - формирование диагностических критериев и создание оптимизированной технологии диагностики кератоконуса у детей на разных уровнях оказания медицинской помощи. Срок наблюдения 36 месяцев.

2 этап - оценка эффективности лечения и профилактики прогрессирования кератоконуса у детей, в который входили:

Основная группа (30 пациентов, 30 глаз) – дети с диагнозом кератоконус 1-2 стадии, которым проведен акселерированный эпи-офф кросслинкинг роговичного коллагена.

Контрольная группа (30 пациентов, 30 глаз) с диагнозом кератоконус 1-2 стадии без хирургического лечения. Срок наблюдения составит 12 месяцев.

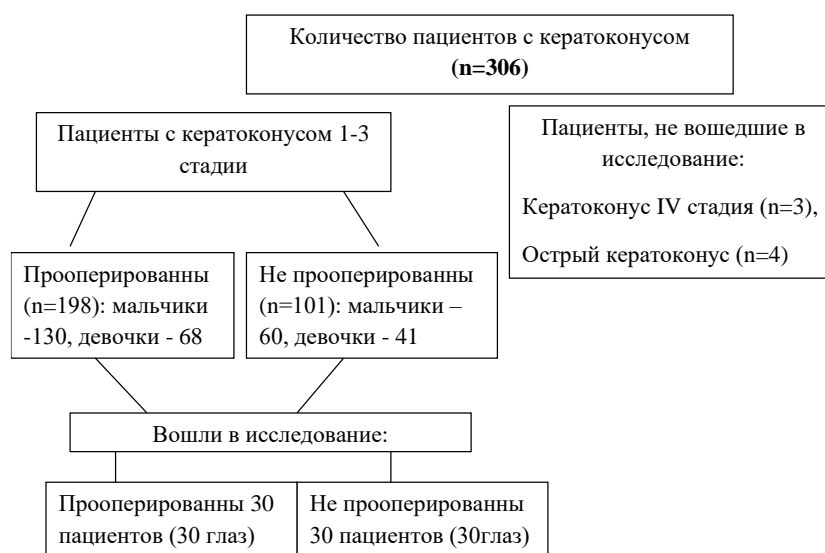
Для решения поставленных задач в период с 2018 по 2022 гг. в ФГАУ «НМИЦ «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» МЗ РФ на базе отдела микрохирургии и функциональной реабилитации глаза у детей было обследовано 306 пациентов в возрасте от 4 до 17 лет (средний возраст $13 \pm 1,2$) с диагнозом кератоконус I-IV стадии. Из них мальчики - 197, девочки - 109.

В таблице 1 указано распределение пациентов в зависимости от стадии заболевания.

Таблица 1

Распределение пациентов в зависимости от стадии заболевания (n=306)		
Заболевание	Количество глаз	%
I стадия кератоконуса	80	26,1
II стадия кератоконуса	128	41,8
III стадия кератоконуса	91	29,7
IV стадия кератоконуса	3	1,0
Острый кератоконус	4	1,3

Для второго этапа все пациенты были поделены на две группы: прооперированная (CXL) группа включала 198 пациентов, а не прооперированная -101 пациент. Части пациентов из второй группы (не прооперированные по тем или иным причинам) в связи с ухудшением состояния было рекомендовано: хирургическое лечение, а некоторым – консультация в отделе хирургии роговицы на предмет трансплантации роговицы.



РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

ПРИМЕНЕНИЕ КРОССЛИНКИНГА РОГОВИЧНОГО КОЛЛАГЕНА В ЛЕЧЕНИИ КЕРАТОКОНУСА У ДЕТЕЙ

Исследование данных пациентов с кератоконусом для определения факторов риска у детей

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

Анализируя данные по коморбидному фону выявлено, что у 68% детей имелась сопутствующая общесоматическая патология, которая характерна для синдрома ДСТ (дисплазии соединительной ткани) (Таблица 5).

Проявления данного синдрома у детей характеризуются изменениями в:

- Костно-скелетной системе (n=73):

- гипермобильность суставов (n=25);
- килевидная деформация грудной клетки (n=6)
- кифосколиоз (n=18) (рисунок 8Б)
- лордоз (n=9) (рисунок 7А)
- плоскостопие (n=5)
- арахнодактилия (паучьи пальцы) (n=10) (рисунок 7Б)

- Эктодермальные проблемы (n=33):

- гиперрастяжимость кожи (n=15)
- тонкая кожа в виде "папирусной бумаги" (n=5)
- изменение ногтевой пластины (n=9)
- изменение полости рта (n=4) (рисунок 8)

- Мышечные (n=21):

- мышечная слабость (n=12),
- утомляемость (n=9),
- Поражения висцеральных органов и систем (n=81) (рис)
- Со стороны сердечно-сосудистой системы: пролапс митрального клапана (n=44), блокада правой ножки пучка Гиса (n=7), венозная недостаточность (n=6), аритмия (n=13), недостаточность митрального клапана (n=11).

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

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

Разработка алгоритма диагностики кератоконуса у детей на разных уровнях оказания медицинской помощи

В связи с полученными данными при анкетировании врачей-офтальмологов и пациентов на первом и втором уровнях оказания медицинской помощи диагностика кератоконуса крайне низка и только на третьем уровне составляет 99%. Особое внимание обращалось на комплектование медицинских учреждений кадрами врачей-офтальмологов и рост их квалификации, в то числе по вопросам ранней диагностики кератоконуса у детей.

В связи с этим нами была разработана оптимизированная технология диагностики кератоконуса у детей на разных уровнях оказания медицинской помощи включающий в себя данные анамнеза, разработанные нами группы риска, жалоб, осмотра и данные высокотехнологичных методов исследования

Определение эффективности применения акселерированного эпи-офф кросслинкинга роговичного коллагена у детей на основании анализа клинико-функциональных результатов с учетом разработанных показаний

Для решения поставленной задачи было проведено исследование в двух направлениях:

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

Оценка эффективно и безопасности кросслинкинга роговичного коллагена у детей с кератоконусом I-III стадии на основании анализа клинико-функциональных результатов

В основную группу исследования было включено 30 пациентов, 30 глаз 21((70%) мальчик, 9(30%) девочек) со средним возрастом 13лет. Отбор пациентов проводился по следующим критериям:

- Миопический астигматизм не менее 3,0 дптр;
- прогрессирующий кератоконус I-III стадий;
- показатель кератометрии роговицы менее 58,0 дптр;
- толщина роговицы более 400 мкм;
- прозрачная роговица (без грубых помутнений и рубцовых изменений);
- отсутствие сопутствующих инфекционных заболеваний глаз;
- отсутствие герпетического кератита в активной фазе в анамнезе;
- отсутствие тяжелых аутоиммунных заболеваний.

Через 1 месяц после кросслинкинга роговичного коллагена минимальная толщина роговицы уменьшилась с 460,00 (445,00; 477,00) до 453,00 (439,00; 471,00), через 6 месяцев стала 456,00 (440,00; 476) и через 12 месяцев 457,00 (441,00; 477,00) ($p > 0,05$ по сравнению с данными до операции) (рисунок 9).

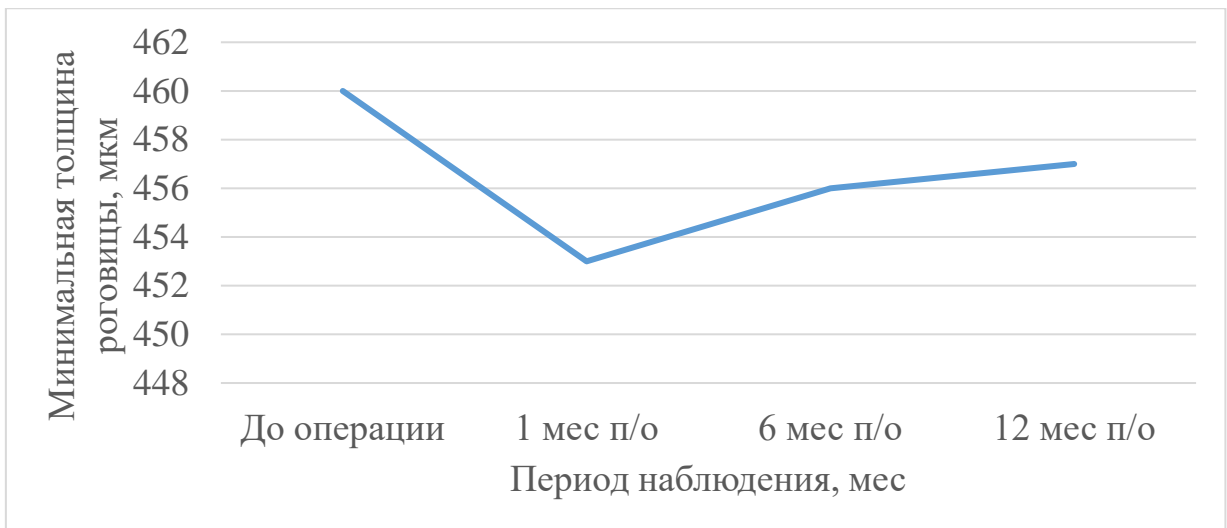


Рисунок 9 - Минимальная толщина роговицы до и после кросслинкинга у детей

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

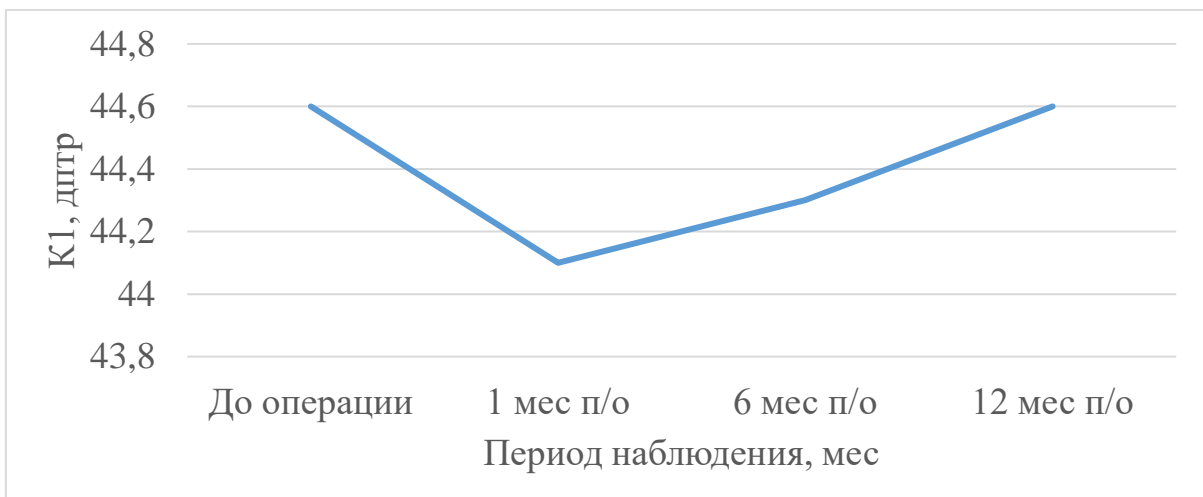


Рисунок 10 - Кератометрия K1 до и после CXL у детей

Через 1 месяц после CXL кератометрия K2 уменьшилась с 48,30 (47,30; 51,25) до 48,00 (47,10; 48,90), через 6 месяцев стала 48,15 (47,20; 49,00) и через 12 месяцев 48,20 (47,21; 49,20) ($p > 0,05$ по сравнению с данными до операции) (рисунок 11).

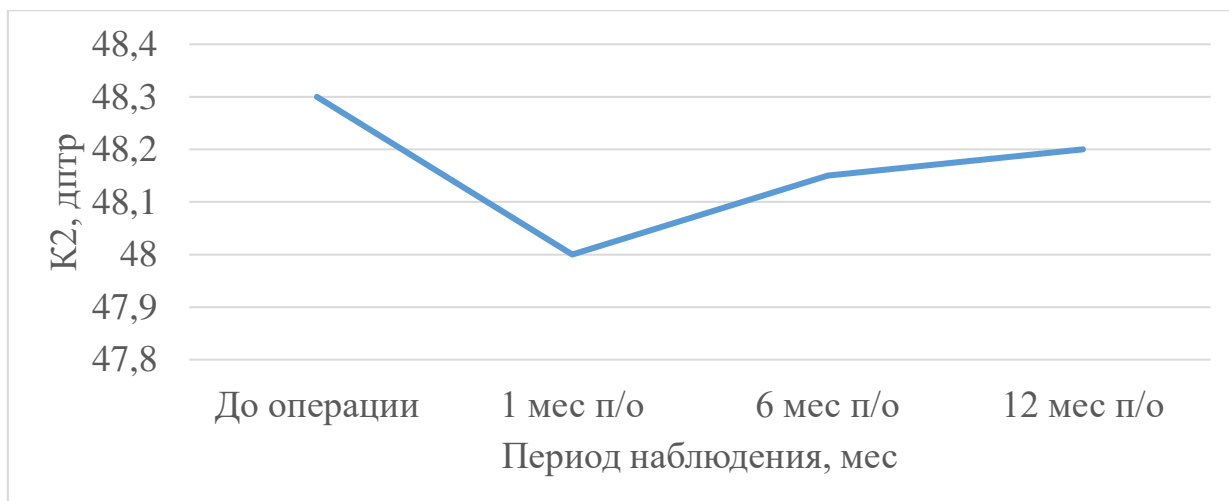


Рисунок 11 - Кератометрия K2 до и после CXL у детей

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

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

Через 12 месяцев после кросслинкинга данные сферэквивалента рефракции объективно, сферы (субъективно и объективно), цилиндра объективно, элевации передней и задней поверхности роговицы, минимальной толщины роговицы и кератометрии (K1 и K2) статистически значимо не отличались от данных до операции ($p > 0,05$).

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

Через 12 месяцев после первого осмотра НКОЗ, МКОЗ и минимальная толщина роговицы были статистически значимо меньше ($p < 0,05$) (Таблица 11).

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

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

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

Показания к кроссликингу роговичного коллагена у детей

Поскольку эффективность и безопасность кроссликинга у детей доказана результатами настоящего исследования, которые представлены в главе 3.3.1, то на основании дооперационных данных (Таблица 13) и критериев включения можно разработать показания к кроссликингу роговичного коллагена, которыми явились:

1. Минимальная толщина роговицы от 360,00 до 502,00 мкм;
2. НКОЗ от 0,02 до 0,80;
3. МКОЗ от 0,20 до 1,00;
4. Возраст от 12 до 17 лет;
5. Элевация передней поверхности роговицы от 4,00 до 78,00 мкм;
6. Элевация задней поверхности роговицы от 4,00 до 143,00 мкм
7. К1 от 42,10 до 53,60дптр;
8. К2 от 43,00 до 61,40дптр.

Разработка способа прогнозирования течения кератоконуса у детей

Небольшой опыт лечения кератоконуса у детей, сложность определения оптимальной тактики ведения детей с кератоконусом включает следующие аспекты: значительно быстрый характер прогрессирования и несвоевременная диагностика заболевания, связанная с особенностями комплаенса в детском возрасте, отсутствие эффективного алгоритма лечения и отсутствие анализа прогнозирования отдаленных послеоперационных

результатов кросслинкинга. Толщина роговицы является одним из ключевых параметров, определяющих тактику ведения пациентов с кератоконусом. Актуальным вопросом явилась разработка способа прогнозирования течения кератоконуса у детей через 12 месяцев после проведения кросслинкинга роговичного коллагена.

Техническим результатом изобретения явилось получение эффективного и безопасного прогнозирования течения кератоконуса у детей через 12 месяцев после проведения СХЛ за счет определения статистически значимых показателей, позволяющих определить дальнейшую тактику введения пациента.

Способ осуществлялся следующим образом - до проведения кросслинкинга проводилось измерение максимально корректируемой остроты зрения (МКОЗ) по таблице Сивцева-Головина в десятичной системе, определялась минимальная толщина роговицы в мкм на приборе «Pentacam». Далее проводился расчет минимальной толщины роговицы, определяющей последующее течение заболевания, у детей с кератоконусом через 12 месяцев после проведения кросслинкинга роговичного коллагена по формуле:
$$TP_2 = 49,868 + 0,866 * TP_1 + 14,551 * \text{МКОЗ}.$$

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

Для выявления дооперационных факторов, позволяющих спрогнозировать толщину роговицы после кросслинкинга вначале проводили корреляционный анализ Спирмена. По результатам данного анализа были выявлены статистически значимые коэффициенты корреляции между минимальной толщиной роговицы через 12 месяцев и элевацией передней поверхности роговицы, элевацией задней поверхности роговицы,

минимальной толщиной роговицы до операции, кератометрией (K2), максимально скорректированной остротой зрения (МКОЗ) до операции.

Вышеуказанные отобранные показатели были включены в множественный регрессионный анализ с пошаговым включением, по результатам которого, в формулу программой были включены два статистически значимых показателя – минимальная толщина роговицы до операции ($p < 0,000$) и МКОЗ до операции ($p < 0,032$). Остальные дооперационные факторы не имели статистической значимости (элевация передней и задней поверхностей, кератометрия (K2)). В результате проведенного анализа была получена формула прогнозирования толщины роговицы через 12 месяцев после кросслинкинга:

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

где TP_2 – прогнозируемая минимальная толщина роговицы через 12 месяцев после кросслинкинга в мкм; 49,868 – независимая константа; МКОЗ – максимально скорректируемая острота зрения в десятичной системе; TP_1 – минимальная толщина роговицы до проведения кросслинкинга в мкм.

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

Таким образом, анализируя данные пациентов, которым был проведен кросслинкинг роговичного коллагена нам удалось разделить их на две группы: с благоприятным течением и неблагоприятным течением. Если TP_2 более 450 мкм, то течение кератоконуса благоприятное, рекомендовано динамическое наблюдение у офтальмолога каждые 6 месяцев. Если TP_2 от 400 до 450 мкм, то течение кератоконуса неблагоприятное и рекомендовано динамическое наблюдение у офтальмолога каждые 3 месяца или проведение других видов хирургии.

ВЫВОДЫ

1. Оценены особенности коморбидного фона у пациентов с КК. У 68% детей имелась сопутствующая общесоматическая патология, которая характерна для синдрома ДСТ: костно-скелетная система (n=73), эктодермальные проблемы (n=33), мышечные (n=21), поражения висцеральных органов и систем (n=81). Выявлены закономерности прогрессирования кератоконуса у детей: у девочек и мальчиков она различна и совпадает с периодами максимального роста и изменениями гормонального фона. У девочек это период с 11-13 лет, у мальчиков – 14-16 лет.

2. Предложенная оптимизированная технология диагностики кератоконуса у детей на разных уровнях оказания медицинской помощи, определила критерии верификации диагноза, основываясь на данных, современных диагностических возможностей, а также новых технологий визуализации.

3. На большом клиническом материале доказана эффективность и безопасность акселерированного эпи-офф кросслинкинга роговичного коллагена у детей с кератоконусом I-II стадий. Сравнительный анализ послеоперационных показателей остроты зрения (через 12 месяцев после операции НКОЗ и МКОЗ были статистически значимо выше, чем до операции ($p < 0,05$), рефракции (данные сферозвивалента рефракции субъективно и цилиндрического компонента рефракции через 12 месяцев после операции были статистически значимо меньше данных до операции ($p < 0,05$), элевации передней и задней поверхности роговицы, минимальной толщины роговицы и кератометрии (K1 и K2) статистически значимо не отличались от данных до операции ($p > 0,05$), что доказывает максимальную эффективность CXL как метода торможения прогрессирования КК у детей с I-II стадиями .

4. Определены показания для проведения кросслинкинга роговичного коллагена у детей, а именно: минимальная толщина роговицы от 400,00 до 502,00 мкм; НКОЗ от 0,02 до 0,80; МКОЗ от 0,20 до 1,00; возраст от 12 до 17 лет; элевация передней поверхности роговицы от 4,00 до 78,00 мкм; элевация

задней поверхности роговицы от 4,00 до 143,00 мкм; K1 от 42,10 до 53,60 дптр; K2 от 43,00 до 61,40 дптр.

5. Разработанный способ прогнозирования течения кератоконуса у детей позволил разделить пациентов по скорости прогрессирования на две группы: с благоприятным течением и неблагоприятным течением. Если TP2 более 450 мкм, то течение кератоконуса благоприятное, рекомендовано динамическое наблюдение у офтальмолога каждые 6 месяцев. Если TP2 от 400 до 450 мкм, то течение кератоконуса неблагоприятное и рекомендовано динамическое наблюдение у офтальмолога каждые 3 месяца или проведение других методов хирургии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При постановке диагноза «кератоконус» на ранней стадии врачи-офтальмологи должны опираться на результаты пахиметрии, полученные при оптической когерентной томографии или компьютерной топографии, как обладающие наибольшей чувствительностью и специфичностью, что позволяет выявить заболевание на ранней стадии развития.

2. При проведении профилактических осмотров или обращении пациентов детского возраста за медицинской помощью к врачу-офтальмологу (ВОП, семейному врачу) необходимо обращать внимание на наличие факторов риска развития кератоконуса, а именно: молодой возраст, несимметричное снижение остроты зрения, появление астигматизма или изменение оси цилиндра, невозможность подбора коррекции, жалобы на двоение, появление ореола вокруг источника света, наследственную предрасположенность. При обнаружении одного и более факторов риска пациент должен быть направлен на проведение полного диагностического исследования с целью верификации диагноза.

3. Соответственно группе риска рекомендуется установленная тактика ведения пациентов. При низком риске развития кератоконуса должно быть предусмотрено динамическое наблюдение за пациентом и контроль базовых параметров пахиметрии. Наличие признаков умеренного риска предполагает

информирование родителей пациентов об имеющемся у него риске развития заболевания, рекомендации по проведению дополнительных исследований, включающих исследование на Шеймпфлюг-камере и оптическую когерентную томографию переднего отрезка. При высоком или очень высоком риске развития кератоконуса родителей пациента информируют о наличии у него признаков болезни, проводится углубленное обследование, включающее исследование на Шеймпфлюг-камере и оптическую когерентную томографию переднего отрезка, решается вопрос о проведении процедуры кросслинкинга роговичного коллагена.

Список статей и изобретений, опубликованных по теме диссертации

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

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

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

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

5. Патент № 2766746 С1 Российская Федерация, МПК А61В 3/028, А61В 3/10. Способ прогнозирования течения кератоконуса у детей после проведения кросслинкинга: № 2021117350: заявл. 16.06.2021: опубл. 15.03.2022 / Е. Ю. Маркова, Е. В. Кечин, Г. В. Авакянц, М. Р. Образцова;

заявитель Федеральное государственное автономное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр "Межотраслевой научно-технический комплекс "Микрохирургия глаза" имени академика С.Н. Федорова" Министерства здравоохранения Российской Федерации. – EDN ENVGBX.