

**КЫРГЫЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
имени И. К. АХУНБАЕВА**

**КЫРГЫЗСКО-РОССИЙСКИЙ СЛАВЯНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени Б. Н. ЕЛЬЦИНА**

Диссертационный совет Д 14.22.645

На правах рукописи
УДК 617.713-007.64

ОСТРОВЕРХОВ АЛЕКСАНДР ИВАНОВИЧ

ЭКСПРЕСС КРОССЛИНКИНГ ПРИ КЕРАТЭКТАЗИЯХ

14.01.07 - глазные болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Бишкек - 2023

Работа выполнена на кафедре офтальмологии Кыргызско-Российского Славянского университета им. Б. Н. Ельцина.

Научный руководитель: **Джумагулов Олжобай Джумакадырович**
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой офтальмологии
Кыргызской государственной медицинской
академии им. И. К. Ахунбаева

Официальные оппоненты **Шустеров Юрий Аркадьевич**
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой глазных болезней
Карагандинского государственного
медицинского университета, г. Караганда

Базарбаева Чинара Сатыбалдиевна
кандидат медицинских наук, доцент,
доцент кафедры офтальмологии Кыргызской
государственной медицинской академии им.
И. К. Ахунбаева

Ведущая организация: Казахстанско-Российский медицинский университет, кафедра офтальмологии (050004, Республика Казахстан, г. Алматы ул. Торекулова, 71).

Защита диссертации состоится 26 октября 2023 года в 14.00 часов на заседании диссертационного совета Д 14.22.645 по защите диссертаций на соискание ученой степени доктора (кандидата) медицинских наук при Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева и Кыргызско-Российском Славянском университете им. Б. Н. Ельцина по адресу: 720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92, конференц-зал. Ссылка доступа к видеоконференции защиты диссертации: <http://vc1.vak/kg/b/142-1m6-ncc-pik>

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеках Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева (720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92), Кыргызско-Российского Славянского университета им. Б. Н. Ельцина (720000, г. Бишкек, ул. Киевская, 44) и на сайте <https://vak.kg>

Автореферат разослан 26 сентября 2023 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук, доцент

П. Д. Абасканова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации. Кератэктазия (истончение роговицы) -дистрофическое заболевание роговой оболочки, при котором меняется форма роговицы, выражается это развитием миопии, нерегулярного астигматизма, что приводит к снижению остроты зрения, а в запущенных случаях развивается помутнение роговицы [J. H. Krachmer et al., 1984].

Кератэктазии подразделяют на первичные (кератоконус, кератоглобус, прозрачная периферическая дегенерация роговицы), и вторичные (после сквозной пересадки роговицы, ЛАСИК, и др.).

Кератоконус, который открыл Burchard Mauchart в 1748 г., является наиболее часто встречаемой кератэктазией, распространенность его составляет (от 1:250 до 1:10000 по различным данным) [J. H. Krachmer et al., 1984]. Последнее время наблюдается увеличение частоты выявления этой патологии до 230:10000 [Е. А. Каспарова, 2003; A. Caporossi et al., 2006; E. Braun et al., 2005].

Ухудшение экологии, повышенный радиационный фон и увеличение общей аллергизации населения изменили структуру заболеваемости кератэктазиями [М. А. Кандаян соавт., 2001; Е. А. Каспарова, 2002]. Появление компьютерной кератотопографии и пахиметрии увеличили частоту выявляемости кератэктазий [Ю. Б. Слонимский с соавт., 2008].

Кератэктазии развиваются в подростковом и молодом возрасте [Е. А. Каспарова, 2003], часто прогрессируют, возникают они в период, когда человек учится, получает профессиональные навыки, снижают остроту зрения, это ухудшает качество жизни, ограничивает сферу деятельности, что приводит к психологическим травмам и снижается адаптация в социуме [А. Л. Семенова, 2009].

Кератэктазии до настоящего времени не имеют эффективного медикаментозного метода терапии. Коррекция при помощи контактных линз не стабилизирует заболевания, в 14-70% встречается их непереносимость [Г. Б. Егорова с соавт., 2010; Е. Н. Иомдина, 2007]. Имплантация интрастромальных сегментов имеет риск развития бактериального кератита, васкуляризации роговицы, дислокации и прорезывания колец и отложения на кольцах [М. Д. Пожарицкий, 2010; Н. А. Пучковская с соавт., 1990]. Применение лазерной коррекции для лечения кератэктазий не доказало свою эффективность [А. Л. Семенова, 2009; Ю. Б. Слонимский с соавт., 2008; Л. Е. Холодов с соавт., 1985; К. К. Abu-Amero et al., 2011]. Кератопластика в различных ее модификациях является радикальным методом лечения кератэктазий [А. Ф. Амауем et al., 2000, 2013; М. Amsler, 1961; М. Anwar et al., 2002]. Данная операция является трудновыполнимой ввиду отсутствия законодательной базы по трансплантации

в КР. У больных с начальным кератоконусом проведение такой операции является нецелесообразным.

Применение патогенетически направленных, простых, недорогих, доступных и самое главное эффективных методов лечения решает проблему лечения кератэктазий.

Современный метод фотомодификации роговичного коллагена (кросслинкинг) открытый группой исследователей Дрезденского Технического Университета, хорошо себя зарекомендовал, при помощи которого возможно повысить прочностные свойства роговицы и стабилизировать течение заболевания. [G. Wollensak et al., 2004, 2003, 2009; G. Wollensak et al., 2003]. Роговицы толщиной меньше 400 микрометр (мкм) являются противопоказанием к кросслинkinгу, в виду риска повреждения ультрафиолетом внутренних структур глазного яблока [S. J. Vecchiera et al., 1991].

Лечение кератэктазий на ранних этапах их развития и с толщиной менее 400 мкм, является актуальным ввиду того, что улучшается качество зрения пациентов, повышается зрительная нагрузка и работоспособность, применение нового и эффективного метода лечения, который мог бы стабилизировать заболевание является перспективным направлением. Лечение таких пациентов должно быть малотравматичным и безопасным.

Связь темы диссертации с приоритетными научными направлениями, крупными научными программами (проектами), основными научно-исследовательскими работами, проводимыми образовательными и научными учреждениями: тема диссертационной работы является инициативной.

Цель исследования: улучшить результаты методики кросслинкинга роговичного коллагена для лечения пациентов с кератэктазиями.

Задача исследования:

1. Изучить в эксперименте методику экспресс кросслинкинга роговицы с интрастромальным введением кислородно-рибофлавиновой смеси.
2. Апробировать клинически методику экспресс кросслинкинга у пациентов с кератэктазиями.
3. Произвести оценку функциональных способностей органа зрения у пациентов с кератэктазиями до и после процедуры, определяя оптические, морфологические свойства роговицы и эндотелиоскопии.

Научная новизна полученных результатов:

1. Впервые доказана в эксперименте эффективность и безопасность методики кросслинкинга роговицы с интрастромальным введением кислородно-рибофлавиновой смеси в результате которого произошло ожидаемое увеличение прочностных свойств роговицы.

2. В клинической практике впервые была использована методика кросслинкинга роговицы с интрастромальным введением кислородно-рибофлавиновой смеси и укорочением времени воздействия ультрафиолета в лечении больных с кератэктазиями с толщиной роговицы менее 400 мкм.

Практическая значимость полученных результатов:

1. Разработанная методика фотомодификации роговицы с интрастромальным введением кислородно-рибофлавиновой смеси дает возможность не только избегать осложнений, связанные с деэпителизацией, но и применять данную процедуру на тонких роговицах [свидетельство № 856 от 15.03.2018 г.].

2. Усовершенствованная методика кросслинкинга дает возможность получить высокие функциональные результаты (увеличение остроты зрения, стабилизации процесса в раннем и позднем послеоперационном периоде).

3. Методика кросслинкинга роговицы и лечения заболеваемости внедрены в лечебно-диагностический процесс [акт внедрения от 18.01.2023 г.].

4. Вопросы диагностики и лечения кератэктазии внедрены в учебный процесс студентов и клинических ординаторов Кыргызско-Российского Славянского Университета им. Б. Н. Ельцина, основные положения диссертации освещаются на лекциях и практических занятиях по теме «Заболевания роговой оболочки» [акт внедрения от 21.12.2023 г.].

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Предложенный экспресс кросслиндинг роговицы в эксперименте доказала свою безопасность и эффективность.

2. Применение кросслинкинга роговицы с интрастромальным введением кислородно-рибофлавиновой смеси дает возможность получить высокие функциональные результаты, при этом сохраняя интактным собственный эпителий роговицы.

3. Разработанная методика кросслинкинга с интрастромальным введением раствора рибофлавина актуальна на «тонких» роговицах.

4. Разработанная методика кросслинкинга с интрастромальным введением рибофлавина дает возможность время воздействия ультрафиолетового излучения.

Личный вклад соискателя: личное участие соискателя заключается в аналитической обработке литературных источников, проведении клинко-инструментальных методов исследования. Автор диссертационной работы произвел клиническую апробацию своего исследования, изучил ближайшие и отдаленные результаты лечения больных с кератэктазиями.

Апробации результатов исследования: материалы диссертационного исследования доложены и обсуждены на: заседании научно-практического общества офтальмологов КР, 21 декабря 2017 г. (Бишкек, 2017); конференция

«Современная офтальмология: интеграция науки и практики», посвященная 85-летию КазНИИ глазных болезней, 12-13 октября 2018 г. (Алматы, 2018); 12 съезде общества офтальмологов России, 1-5 декабря 2020 г. (Москва, 2020), подтверждены сертификатами и программами.

Полнота отражения результатов диссертации в публикациях: результаты диссертационной работы отражены в 8 статьях, опубликованы в журналах, вошедшие в Перечень рецензируемых научных периодических изданий, утвержденных Национальной аттестационной комиссией при Президенте КР. Имеется 1 свидетельство на рационализаторское предложение от 15.03.2018 г.

Структура и объем диссертации: Диссертационная работа изложена на 142 страницах. Состоит из введения; обзора литературы, 3 глав, заключения; практических рекомендаций; списка использованных источников и приложения, иллюстрирована 59 рисунками, содержит 10 таблиц и 3 приложения. Библиографический указатель содержит 305 источников русскоязычных и иностранных авторов, включает собственные публикации соискателя.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность темы исследования, представлены цели и задачи исследования, изложена научная новизна, практическая значимость и основные положения диссертации, выносимые на защиту.

В главе 1 «Обзор литературы» систематизированы и обобщены данные научной литературы по теме диссертационной работы, на основе которых обосновывается актуальность проведения исследования в этом направлении включающие следующие разделы: 1.1 Эпидемиология, медицинское и социально-экономическое значения кератэктазий. 1.2 Современные методы диагностики кератэктазий. 1.3 Классификация кератэктазий. 1.4 Современные методы лечения кератэктазий.

В главе 2 «Методология и методы исследования»

Объект исследования: при экспериментальном исследовании объектом исследования являются 25 кроликов породы шиншилла возрастом 3 месяца и весом до 2 кг. В клиническом исследовании объектом исследования были 34 пациента (53 глаза) с начальным кератоконусом (стадии I-II по Амслеру), 1 с пеллюцидной дегенерацией роговицы, 1 пациент с кератоглобусом.

Предмет исследования: описаны материалы и методы экспериментального исследования кроликов, особенности проведения процедуры экспресс кросслинкинга, методы прижизненного обследования

роговиц подопытных животных. Описаны материалы и методы клинического исследования, общая характеристика групп пациентов, методы исследования, особенности проведения кросслинкинга роговичного коллагена у пациентов с кератэктазиями и статистическая обработка результатов исследования

Методы исследования. В экспериментальном исследовании биомикроскопия, определение биомеханических свойств роговицы, морфологическое исследование у кроликов. В клиническом исследовании биомикроскопия, офтальмометрия, визометрия, авторефрактометрия, тонометрия, пахиметрия, определение упруго-прочностных свойств роговиц, эндотелиоскопия пациентов с кератэктазиями.

2.1 Материалы и методы экспериментального исследования подопытных животных (кроликов). Материалом экспериментального исследования послужили глаза 25 кроликов породы шиншилла возрастом 3 мес., массой не более 2 кг, серо-черной масти. Правые глаза кроликов были опытными, левые интактными. В контрольной группе было 12 кроликов (12 глаз), которым был проведен кросслиндинг по стандартному Дрезденскому протоколу. В основной группе 13 кроликов (13 глаз), проводилась процедура экспресс кросслинкинга по технологии с интрастромальным введением раствора фотосенсибилизатора и кислорода. Биомикроскопию, определение биомеханических свойств и морфологическое исследование проводили на 1, 7, 14, 30, 90 сутки и на 12 месяцев.

2.2 Материалы и методы клинических исследований. Исследование основано на клиническом анализе результатов обследования и лечения 34 пациентов (54 глаза) с начальным кератоконусом (стадии I-II по Амслер). 1 пациент с кератоглобусом, 1 с пеллюцидной дегенерацией роговицы. В зависимости от вида проведенного лечения все пациенты были разделены на группы следующим образом: **1 группа (основная)** - 17 пациентов (26 глаз), пациентам была проведена процедура экспресс кросслинкинга роговицы при котором интрастромально вводилась кислородно-рибофлавиновая смесь. **2 группа (контрольная)** - 17 пациентов (27 глаз), пациентам был проведен кросслиндинг по стандартному Дрезденскому протоколу [G. Wollensak et. al., 2003]. Часть больных с начальным кератоконусом была пролечена стационарно - 12 больных (17 глаз - 36 %), а остальные - амбулаторно - 24 больных (32 глаза - 64 %). Среди них 23,4% мужчины, 21,5% женщины.

2.2.1 Методы исследования, для оценки состояния роговиц пациентов с кератэктазиями. Описаны методы исследования, проводимые у пациентов с кератэктазиями: биомикроскопия, офтальмометрия, визометрия, авторефрактометрия, тонометрия, оптическая когерентная томография (пахиметрия), компьютерная топография роговицы, определения роговичного гистерезиса и эндотелиоскопия. Особенности проведения кросслинкинга

роговичного коллагена с интрастромальным введением раствора фотосенсибилизатора и кислорода у пациентов с кератэктазиями. **Контрольной группе** проведен кросслинкинг по Дрезденскому протоколу, который включает в себя этап дезэпителизации, насыщение затем раствором рибофлавина 0,1% и облучение ультрафиолетом с длиной волны 365-375 нм, мощностью 3 мВт/см², 30 минут. **Основной группе** проведен экспресс кросслинкинг, который исключает этап дезэпителизации, при котором насыщение роговицы совершалось введением кислородно-рибофлавиновой смеси интрастромально, которое осуществлялось вколом иглы интрастромально, затем производилось облучение: 2 сеанса по 5 минут с 3 минутным перерывом мощностью 3 мВт/см² с длиной волны 365-375 нм (рисунки 2.2.1.2, 2.2.1.5). Все пациенты осмотрены на 1 сутки, 7 суток, 1 месяц, 3 месяца, 6 месяцев и 12 месяцев.

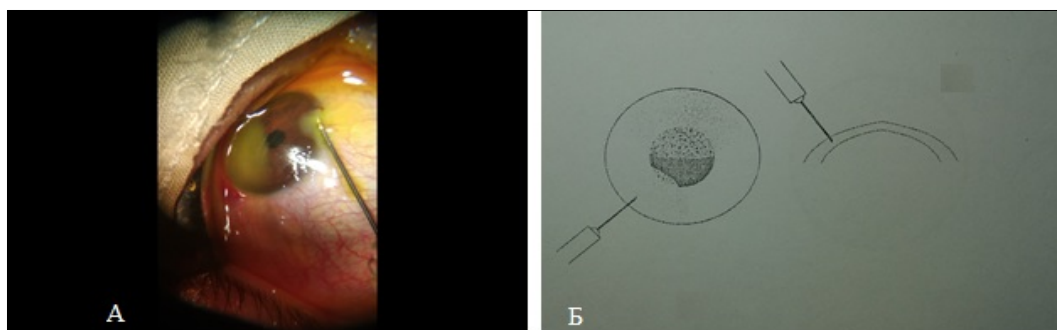


Рисунок 2.2.1.2 - **А** - Интрастромальная (внутрироговичная) инъекция кислородно-рибофлавиновой смеси из 2 вколов, **Б** - схема инъекции.

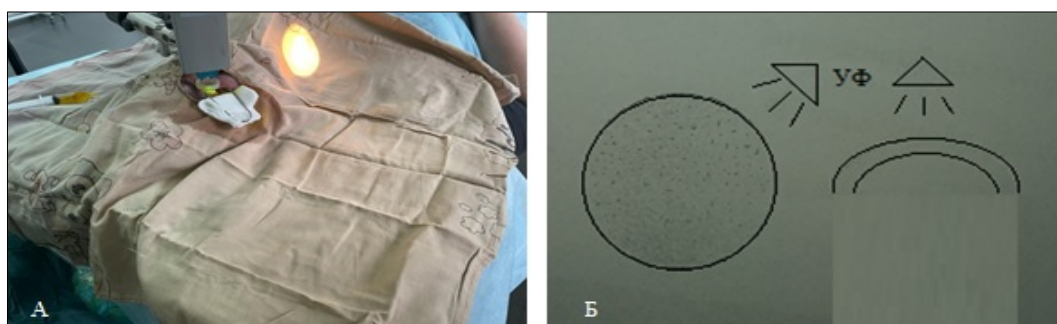


Рисунок 2.2.1.5 - **А** - Облучение ультрафиолетом по достижении адекватного насыщения роговицы кислород-рибофлавиновой смесью, **Б** - схема облучения.

2.3 Методы статистической обработки полученных данных.

Статистическая обработка проводилась на программе профессиональной статистической обработки SPSS 23. С помощью теста Колмогорова-Смирнова

определяли нормальность распределения исследуемых данных. Были определены статистические показатели (среднеквадратические отклонения, средние значения, ошибки средних). Т - тест использовали для сравнения средних значений. С помощью корреляционного и регрессионного анализа с расчетом коэффициентов корреляции Спирмена и Пирсона определяли линейные связи между параметрами.

Глава 3 «Результаты собственных исследований»

3.1 Результаты экспериментального исследования. В эксперименте выявлено, что введение рибофлавина с кислородом при воздействии ультрафиолетового облучения сохраняет структуры роговицы лучше, чем при операции кросслинкинга, так как не повреждает их оперативным вмешательством. Улучшается питание роговицы, коллагеновые волокна собственной пластинки утолщаются, сохраняя обычное направление в пластинках. Удаление многослойного плоского неороговевающего эпителия роговицы при операции кросслинкинга по стандартной методике, часто провоцирует его неравномерный рост, изменяя толщину эпителия с образованием значительных размеров сосочков в собственное вещество роговицы и реакцию коллагеновых волокон, меняя их параллельное расположение в пластинках, ухудшая проходимость световых лучей. Отсутствует передний эпителий роговицы, в собственной пластинке явления отека (рисунок 3.1.4, 3.1.22).

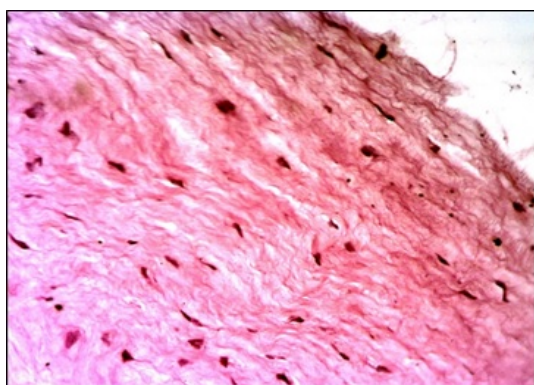


Рисунок 3.1.4 - Микрофото. Роговица кролика на 1 сутки после операции стандартного кросслинкинга.

Отсутствует передний эпителий роговицы, в собственной пластинке явления отека.

Окраска: по Ван-Гизон.

Увеличение - ок. 7х, об. 40х.

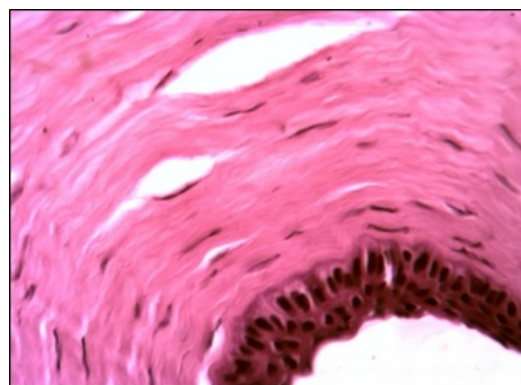


Рисунок 3.1.22 - Микрофото. Роговица на 1 сутки наблюдения в эксперименте экспресс кросслинкинга

Передний эпителий сохранен, небольшие участки утолщения и митозы клеток базального слоя.

Окраска: гематоксилин-эозин.

Увеличение - ок. 7х, об. 40х.

Применение кросслинкинга роговицы с интрастромальным введением кислородно-рибофлавиновой смеси улучшает прочностные свойства роговицы, эффективнее по сравнению со стандартной методикой. Значения эластоподъема

в сроки наблюдений до 12 месяцев подопытных животных (кроликов) представлены в табл. 3.1.1.

Таблица 3.1.1 - Значения эластоподъема в сроки наблюдений до 12 месяцев

Время после процедуры	Основная группа (n=13)	P	Контрольная группа (n=12)	P	Интактная группа (n=25)
1 сутки	11,1±1,7	-	10,9±1,05	-	10,3±1,71
1 месяц	7,8±1,1	<0,001	8,38±1,36	<0,001	10,1±1,99
3 месяца	5,84±1,33	<0,001	6,97±1,05	<0,001	10,6±1,36
6 месяцев	5,77±1,77	<0,001	6,31±1,53	<0,001	10,82±0,33
12 месяцев	5,31±0,99	<0,001	5,93±1,04	<0,001	10,43±0,63

В сроке 1 месяц после процедуры в основной группе прочность роговиц подопытных животных в 0,8 раза превышала значения интактной группы и в 0,2 раза в контрольной группе ($p<0,001$). В 3 месяца показатели упруго-прочностных свойств в основной группе в 4,8 раза, в контрольной группе в 3,63 раза выше того же показателя в группе с интактными глазами ($p<0,001$). В сроки 6 и 12 месяцев эластоподъем продолжал расти в группах, где проводили экспресс кросслинкинг в 5,12 раза и в 4,5 - в контрольной группе с использованием стандартного протокола ($p<0,001$). Полученные результаты свидетельствуют о статистически достоверном и пролонгированном во времени эффекте улучшения биомеханических свойств роговой оболочки подопытных животных (кроликов).

Выводы по экспериментальному исследованию:

1. Введение рибофлавина с кислородом при воздействии ультрафиолетового облучения сохраняет структуры роговицы лучше, чем при операции кросслинкинга, так как не повреждает их оперативным вмешательством. Улучшается питание роговицы, коллагеновые волокна собственной пластинки утолщаются, сохраняя обычное направление в пластинках.

2. Удаление многослойного плоского неороговевающего эпителия роговицы при операции кросслинкинга по стандартной методике, часто провоцирует его неравномерный рост, изменяя толщину эпителия с образованием значительных размеров сосочков в собственное вещество роговицы и реакцию коллагеновых волокон, меняя их параллельное расположение в пластинках, ухудшая проходимость световых лучей.

3. Применение кросслинкинга роговицы с интрастромальным введением кислородно-рибофлавиновой смеси улучшает прочностные свойства роговицы эффективнее по сравнению со стандартной методикой кросслинкинга.

3.2 Результаты клинических исследований.

3.2.1.1 В основной группе по сравнению с контрольной обращало на себя внимание ареактивное течение послеоперационного периода. Такие жалобы как светобоязнь и блефароспазм наблюдались только в 4 случаях (15,3%). Дефектов эпителия ни в одном случае не наблюдали. В 6 случаях (23,0%) наблюдалась разрыхлённость эпителия роговицы, которая была видно только при большом увеличении. Глубжележащие слои роговицы были без изменений. На 3 сутки (72 часа) после операции все глаза выглядели спокойными и явления раздражения не наблюдалось. Также, ни в одном случае (0%) не наблюдалось прокрашивания флюоресцином, даже отечного эпителия. Проявления роговичной отечности были в 5 случаях (19,2%). Экссудация развивается на инъекционное введение фотосенсибилизатора и кислорода. Обращает на себя внимание меньшее проявление хейза в основной группе по сравнению с контрольной (рисунок 3.2.1.1.1).

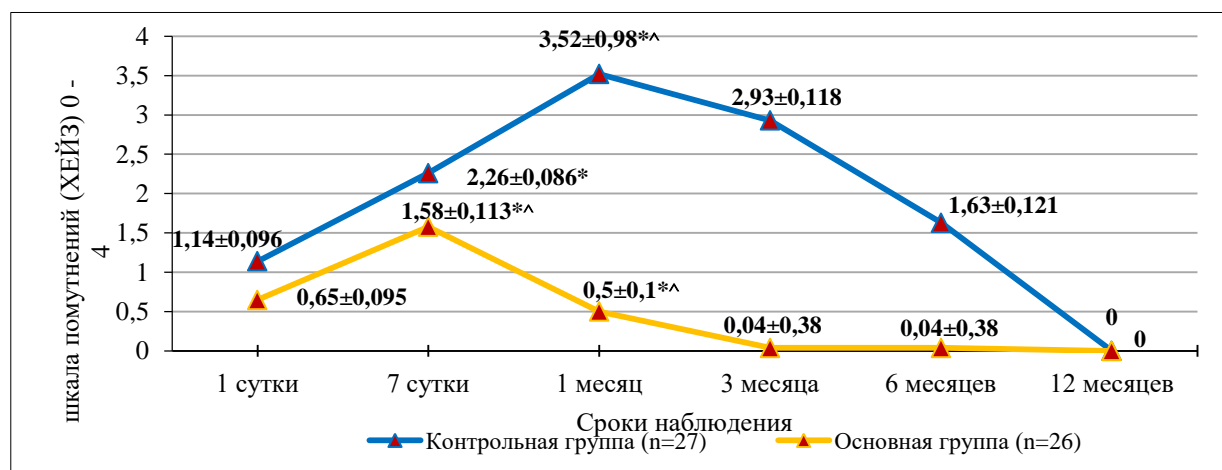


Рисунок 3.2.1.1.1 - Проявления отека роговицы (хейза) после проведенного кросслинкинга в контрольной и основной группах, выявленные биомикроскопически.

Примечание:

1. * $p < 0,001$ - статистически достоверные изменения в сравнении с данными до операции;
2. *^ $p < 0,001$ - статистически достоверные изменения в сравнении с предыдущим осмотром.

3.2.1.2 Исследование визометрии были следующими: в контрольной группе незначительный спад НКОЗ к 3 месяцу наблюдения, затем подъем от 6 к 24 месяцу наблюдений ($p < 0,001$). Значения КОЗ в контрольной группе снижались к 1 и 3-му месяцу наблюдений, увлечение показателей происходило на 6-м месяце наблюдений, а 12-24 месяца значения возрастали ($p < 0,001$).

Значения НКОЗ в основной группе к 1 и 3 месяцу наблюдений снижались,

затем отмечается неуклонный рост показателей и превышали полученные в контрольной группе данные до 24 месяца ($p<0,001$). Эти утверждения отражает КОЗ, где наблюдается спад к 1-у месяцу наблюдений и рост к 24-у месяцу наблюдений и значения выше, чем в контрольной группе ($p<0,001$). Данные представлены на таблице 3.2.1.2.1.

Таблица 3.2.1.2.1 - Динамика изменения средней остроты зрения ($M\pm m$) больных с кератэктазиями до и после проведенного кросслинкинга коллагена роговицы в контрольной и основной группах за 24 месяца

Сроки наблюдения	Контрольная группа, n=27		Основная группа, n=26	
	НКОЗ, $M\pm m$	КОЗ, $M\pm m$	НКОЗ, $M\pm m$	КОЗ, $M\pm m$
До операции	0,34 \pm 0,01	0,71 \pm 0,03	0,36 \pm 0,04	0,70 \pm 0,06
1 месяц	0,3 \pm 0,014	0,52 \pm 0,008* [^]	0,28 \pm 0,013*	0,52 \pm 0,01* [^]
3 месяца	0,24 \pm 0,009*	0,58 \pm 0,02*	0,29 \pm 0,03*	0,59 \pm 0,009
6 месяцев	0,31 \pm 0,018	0,72 \pm 0,009	0,32 \pm 0,008	0,78 \pm 0,01* [^]
12 месяцев	0,34 \pm 0,017	0,73 \pm 0,01	0,5 \pm 0,01* [^]	0,84 \pm 0,009
24 месяца	0,46 \pm 0,03* [^]	0,84 \pm 0,05* [^]	0,64 \pm 0,05* [^]	0,9 \pm 0,04* [^]

Примечание:

1. НКОЗ - некорригированная острота зрения;
2. КОЗ - корригированная острота зрения;
3. * $p<0,001$ - статистически значимые изменения в сравнении с исходными значениями;
4. *[^] $p<0,001$ - статистически достоверные изменения в сравнении с предыдущим исследованием.

3.2.1.3 В контрольной группе с проведенным стандартным кросслинкингом наблюдается постепенное снижение силы преломления роговицы, и эти изменения отмечаются в течение всего периода наблюдений, до 24 месяцев включительно. К концу наблюдений после проведения кросслинкинга достоверно снижалась на 2,3 D в сравнении с данными кератометрии до вмешательства ($p<0,001$).

В основной группе с применением экспресс кросслинкинга тоже выявлено изменение средней оптической силы роговицы ($p<0,001$). Средняя преломляющая сила роговицы уменьшилась на 4,17 D ($p<0,001$) к 24 месяцу наблюдений. Данные среднего значения ($M\pm m$) кератометрии (оптической силы роговицы) отражены на рисунке 3.2.1.3.1.

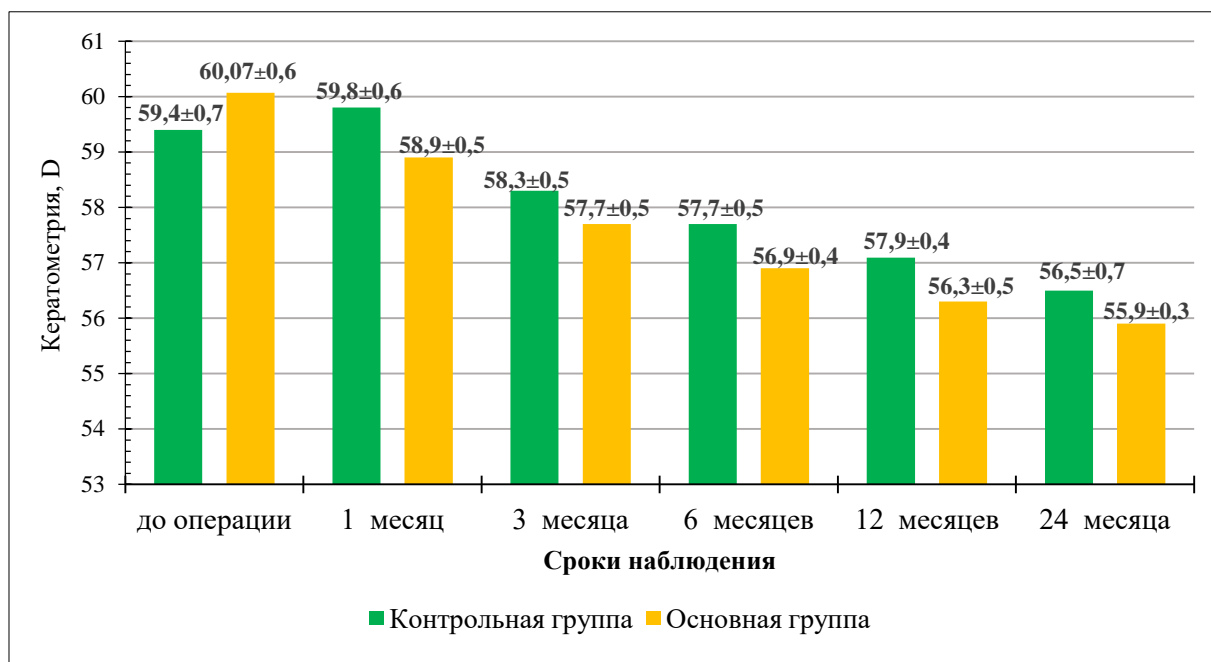


Рисунок 3.2.1.3.1 - Динамика изменения среднего значения кератометрии (измеренная в диоптриях (D)) пациентов с кератэктазиями до и после процедуры кросслинкинга коллагена роговицы.

Таким образом, данные кератотопографии демонстрируют, что предложенная нами методика экспресс кросслинкинга с интрастромальным введением раствора введения рибофлавина и кислорода позволяет получить достаточно выраженное уменьшение преломляющей силы роговицы, пролонгированное во времени.

3.2.1.4 В контрольной группе данные рефрактометрии демонстрируют отчетливое снижение сферического компонента к 1-му месяцу наблюдений, в последующие сроки наблюдения значительных колебаний не наблюдается ($p<0,001$). Колебания цилиндрического компонента рефракции в контрольной группе не претерпели значительных изменений.

Сферический компонент рефракции в основной группе имеет тенденцию к снижению ($p<0,001$). Отмечается снижение величины астигматизма к 24-у месяцу наблюдений по сравнению с исходными значениями, по сравнению с контрольной группой ($p<0,001$) (таблица 3.2.1.4.1).

3.2.1.5 Данные внутриглазного давления (ВГД): в контрольной и основной группах значимых изменений не наблюдается ($p<0,001$). Интрастромальное введение фотосенсибилизатора и кислорода не выявило повышения ВГД за весь период наблюдений. Значение ВГД за весь период наблюдения находились в пределах статистической нормы.

Таблица 3.2.1.4.1 - Динамика изменений средней рефракции (M+m) после процедуры кросслинкинга коллагена роговицы у пациентов с кератэктазиями в сроки наблюдения до 24 месяцев

Сроки наблюдения	Контрольная группа (n = 27)		Основная группа (n = 26)	
	сферический компонент рефракции (M±m), D	цилиндрический компонент рефракции (M±m), D	сферический компонент рефракции (M±m), D	цилиндрический компонент рефракции (M±m), D
До операции	-8,29±0,6	-4,44±0,5	-8,50±0,5	-4,65±0,4
1 месяц	-7,69±0,4	-4,29±0,4	-8,15±0,6	-4,57±0,5
3 месяца	-7,55±0,5	-4,14±0,3	-7,69±0,6	-4,69±0,4
6 месяцев	-7,66±0,5	-4,37±0,4	-7,69±0,6	-4,42±0,5
12 месяцев	-7,74±0,5	-4,58±0,5	-7,76±0,6	-4,46±0,5
24 месяца	-7,59±0,5	-4,66±0,4	-7,8±0,6	-4,26±0,4

3.2.1.6 Измерение кератопахиметрии проводили в самой тонкой зоне (на вершине кератоконуса) и периферии роговицы. Одна из задач нашего исследования - показать возможность применения кросслинкинга с введением кислородно-рибофлавиновой смеси интрастромально на роговицах с толщиной менее 400 мкм. В нашем исследовании 9 пациентов из основной группы (11 глаз - 42,3%) с толщиной роговицы менее 400 мкм.

В контрольной группе средние значения кератопахиметрии на вершине кератоконуса достоверно уменьшились к 1, 3 и 6 месяцам ($p < 0,001$). Измерения толщины роговицы в области средней периферии заметно менялось в сроки 1 и 3 месяца. Эти оба показателя стабилизировались к 24 месяцу после процедуры кросслинкинга проведенного по Дрезденскому протоколу.

В основной группе наиболее «тонкая» роговица была с пахиметрией $423,5 \pm 8,86$ мкм, по сравнению с контрольной $472,3 \pm 4,2$ мкм, это связано с тем, что экспресс кросслинкинг был проведен пациентам с толщиной роговицы менее 400 мкм на вершине кератэктазий. На вершине кератэктазий средние значения пахиметрии менялись в сроки 6, 12 и 24 месяца ($p < 0,001$). Увеличение средних значений пахиметрии происходит к 24-му месяцу по сравнению с исходными значениями ($p < 0,001$). Изменения толщины средней периферии происходили аналогичным образом, к концу исследования происходили статистически значимые изменения. В течении всего исследования дифференцированный показатель толщины роговиц менялся незначительно, его использовали как дополнительный метод подтверждения кератэктазий.

Данные кератопахиметрии представлены в таблице 3.2.1.6.1.

Таблица 3.2.1.6.1 - Показатели средних толщин роговицы (M±m) на вершине кератэктазии и на периферии

Показатель	До процедуры	1 месяц	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев	24 месяца
Контрольная группа, n = 27						
Толщина роговицы на вершине кератоконуса, мкм	472,3±4,2	450,2±4,12* ^Λ	452,2±5,2*	463,1±2,51* ^Λ	467,8±3,25	470,3±4,53
Толщина роговицы на периферии, мкм	601,2±5,41	586,4±3,24	583,7±2,25*	591,5±7,21	594,6±4,12	599,2±8,83
▲ Т	128,6±4,23	136,2±4,0* ^Λ	131,5±3,41	128,4±5,21	126,8±2,1	128,9±4,25
ДТПР	1,04	1,05	1,08	1,04	1,04	1,03
Основная группа, n = 26						
Толщина роговицы на вершине кератоконуса, мкм	423,5±8,86	424,1±7,83	420,4±6,21	432,5±3,24	448,7±6,27* ^Λ	458,7±7,81* ^Λ
Толщина роговицы на периферии, мкм	551,7±2,6	558,7±5,24	550,4±5,41	573,4±6,28* ^Λ	578,4±4,75*	562,5±3,25
▲ Т	128,2±5,4	134,6±4,42	130,0±1,23	140,9±2,4* ^Λ	129,7±4,12	103,8±4,14* ^Λ
ДТПР	1,02	1,03	1,03	1,05	1,03	1,02

Примечание: 1. *p<0,001 - статистически достоверные изменения в сравнении с исходными данными;

2. *^Λp<0,001 - статистически достоверные изменения в сравнении с предыдущим осмотром.

3.2.1.7 Биомеханическую стабильность (прочность) роговой оболочки определяет сила поперечных связей коллагеновых волокон. Упругие свойства роговицы характеризуют фактор резистентности.

Кросслинкинг роговой оболочки применяется для увеличения поперечных связей коллагеновых волокон, поэтому исследование упругих свойств роговицы в динамике было включено в диссертационную работу (табл. 3.2.1.7.1).

Таблица 3.2.1.7.1 - Средние значения ($M \pm m$) фактора резистентности роговицы в обеих группах пациентов с кератэктазиями, (мм рт. ст.)

Сроки наблюдения	Значение фактора резистентности ($M \pm m$)	
	контрольная группа, (n = 27)	основная группа, (n = 26)
До операции	9,3 \pm 0,6	8,9 \pm 0,4
1 месяц	9,8 \pm 1,1	11,3 \pm 0,6* [^]
3 месяца	13,8 \pm 1,01* [^]	12,07 \pm 0,7* [^]
6 месяцев	14,5 \pm 0,8*	13,8 \pm 0,9* [^]
12 месяцев	14,7 \pm 0,5*	14,9 \pm 0,8* [^]
24 месяца	14,5 \pm 0,5*	15,4 \pm 0,7* [^]

Примечание:

1. * $p < 0,001$ - статистически значимые изменения в сравнении с исходными данными;
2. *[^] $p < 0,001$ - статистически значимые изменения в сравнении с предыдущим осмотром.

В контрольной группе с применением стандартного кросслинкинга наблюдается постепенное увеличение фактора резистентности (CHF) к 12 месяцу 14,7 и незначительным снижением к 24 месяцу наблюдений.

В отличие от контрольной в основной группе с применением интрастромального введения кислородно-рибофлавиновой смеси наблюдается неуклонный рост показателя резистентности до 24 месяцев - 15,4, который на 0,9 больше по сравнению с контрольной группой. Наблюдается корреляция ($r=0,65$) в основной группе между повышением резистентности наиболее низкими значениями кератометрии.

3.2.1.8 Значимых изменений со стороны эндотелия в контрольной и основной группах не происходит. Данные плотности эндотелия находятся в пределах нормальных единиц. Это свидетельствует об отсутствии пагубного воздействия ультрафиолетового облучения на эндотелий роговицы в контрольной и основной группах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В экспериментальном исследовании на кроликах обосновано применение усовершенствованной методики кросслинкинга с интрастромальным введением кислородно-рибофлавиновой смеси на роговицах кроликов, что обеспечивается отсутствием этапа дезэпителизации, это объясняется ремоделированием стромы роговицы с формированием связей - мостиков между молекулами коллагена с сохранением внутренних структур глазного яблока.

2. Выявлено, что клинико-функциональные изменения характеризовались ареактивным послеоперационным периодом с увеличением остроты зрения, снижением значений кератотопографии, стабильными данными рефрактометрии, внутриглазного давления и возрастанием фактора резистентности даже на тонких (400 мкм и менее) роговицах.

3. Применение модифицированного кросслинкинга роговицы с интрастромальным введением кислородно-рибофлавиновой смеси и уменьшением времени ультрафиолетового облучения сократило сроки реабилитации, увеличило остроту зрения в 46,0% случаев, увеличило толщину роговицы на 35,2 мкм, снизило силу преломления роговицы на 4,17 D, повысило фактор резистентности в 1,72 раза, что позволило добиться стойкой ремиссии заболевания в 95,6% случаев.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Разработанная нами методика кросслинкинга с интрастромальным введением кислородно-рибофлавиновой смеси является патогенетически обоснованной, позволяет равномерно насыщать роговицу рибофлавином, а присутствие кислорода позволяет уменьшить время облучения ультрафиолета.

2. Применение экспресс кросслинкинга актуально у пациентов с начальным кератоконусом и другими кератэктазиями при толщине роговиц 400 мкм и менее.

3. Экспресс кросслинкинг позволяет радикально уменьшить число осложнений связанных с необходимой дезэпителизацией в стандартной методике.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. **Островерхов, А. И.** Перспективы использования фотомодификации роговичного коллагена в офтальмологии [Текст] / [Н. А. Тургунбаев, М. А. Медведев, А. И. Островерхов, У. Н. Исаков, А. А. Аскеева]. // Вестник

Кыргызско-Российского Славянского университета. - 2015. - Т.15, № 4. - С. 163-164; То же: [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23838384>

2. Островерхов, А. И. Новая технология экспресс-кросслинкинга роговичного коллагена [Текст] / А. И. Островерхов, Н. А. Тургунбаев, М. К. Дикамбаева // Вестник Кыргызско-Российского Славянского Университета. - 2017. - Т. 17, № 3. - С. 112-113; То же: [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29114321>

3. Островерхов, А. И. Применение кросслинкинга в лечении пеллюцидной дегенерации роговицы [Текст] / Н. А. Тургунбаев, М. А. Медведев, А. И. Островерхов // Вестник Кыргызско-Российского Славянского Университета. - 2017. - Т. 17, № 3. - С. 128-129; То же: [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29114325>

4. Островерхов, А. И. Глубокая послойная пересадка роговицы с применением кросслинкинга при кератоконусе у детей [Текст] / Н. А. Тургунбаев, М. А. Медведев, А. И. Островерхов // Вестник науки и образования. - Иваново, 2017. - Т. 1, № 5(29). - С. 92-93; То же: [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29274207>

5. Островерхов, А. И. Опыт применения комбинации глубокой послойной кератопластики с кросслинкингом в лечении буллезной кератопатии [Текст] / Н. А. Тургунбаев, А. И. Островерхов. // Вестник Кыргызской Государственной Медицинской Академии им. И. К. Ахунбаева. - 2017. - № 4. - С. 119-120; То же: [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30741387>

6. Островерхов, А. И. Среднесрочные результаты «экспресс кросслинкинга» при кератоконусе [Текст] / [А. И. Островерхов, М. А. Медведев, Б. М. Мамытова, Н. А. Тургунбаев, М. К. Дикамбаева, Л. Б. Гогаева]. // Медицина Кыргызстана. - 2018. - № 4. - С. 61-63; То же: [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36493427>

7. Островерхов, А. И. Опыт комбинированного применения модифицированного кросслинкинга роговицы и аутоплазмы при лечении вирусных кератитов [Текст] / [А. И. Островерхов, О. Дж. Джумагулов, Л. Б. Гогаева]. // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. - 2023. - Т. 23, № 1. - С. 88-91; Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=50434711>

8. Островерхов, А. И. Применение одномоментной послойной кератопластики с кросслинкингом роговицы в лечении язвы Мурена [Текст] / [Н. А. Тургунбаев, Ю. К. Уметалиев, А. И. Островерхов, Л. Б. Гогаева]. // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. - 2023. - Т. 23, № 1. - С. 110-114; Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=50434715>

Островерхов Александр Ивановичтин “Кератэктазияда экспресс кросслинкинг” деген темада 14.01.07 – көз оорулары адистиги боюнча медицина илиминин кандидаты окумуштуулук даражасын изденип алуу үчүн жазылган диссертациясынын

РЕЗЮМЕСИ

Негизги сөздөр: кросслинкинг, кератоконус, кычкылтек рибофлавин аралашмасы.

Изилдөөнүн объектиси: эксперименттик изилдөөдө изилдөө объектиси 3 айлык жана салмагы 2 кг чейинки 25 шиншилла коёну болду. Клиникалык изилдөөдө башталыш кератоконус (Amsler боюнча I–II стадиялар) 34 бейтап (53 көз), көздүн чел кабыгынын пеллюциддик дегенерациясы менен 1 бейтап, кератоглобус менен жабыркаган 1 бейтап изилдөө объектиси болду.

Изилдөөнүн предмети: коёндорду эксперименттик изилдөөнүн материалдары жана методдору, экспресс кросслинкинг процедурасынын өзгөчөлүктөрү жана эксперименттик жаныбарлардын көзүнүн чел кабыгын тирүү кезинде изилдөө ыкмалары сыпатталган. Клиникалык изилдөөнүн материалдары жана методдору, бейтаптардын топторунун жалпы мүнөздөмөсү, изилдөө ыкмалары, кератэктазия менен ооруган бейтаптардагы көзүнүн чел кабыгынын коллагенине кросслинкинг жүргүзүү өзгөчөлүктөрү жана изилдөөнүн натыйжаларын статистикалык иштетүү баяндалган.

Изилдөөнүн максаты: кератэктазия менен ооруган бейтаптарды дарылоо үчүн көздүн чел кабыгына кросслинкинг методунун натыйжаларын жакшыртуу.

Изилдөөнүн методдору жана аппараттары: изилдөөдө – биомикроскопия, көздүн чел кабыгынын биомеханикалык касиеттерин аныктоо, коёндорду морфологиялык изилдөө. Клиникалык изилдөөдө – биомикроскопия, офтальмометрия, висометрия, авторефрактометрия, тонометрия, пахиметрия, көздүн чел кабыгынын серпилгичтик касиеттерин аныктоо, кератэктазия менен ооруган бейтаптардын эндотелиоскопиясы.

Алынган натыйжалар жана алардын жаңылыгы: экспериментте биринчи жолу далилденгендей, кычкылтек-рибофлавин аралашмасын интрастромалдык киргизүү менен көздүн чел кабыгына кросслинкинг методунун натыйжалуулугу жана коопсуздугу, анын натыйжасында чел кабыктын бекемдик касиеттеринин жогорулашы байкалган. Кычкылтек-рибофлавин аралашмасын интрастромалдык киргизүү жана көзүнүн чел кабыгынын калыңдыгы 400 микрометрден кем болгон кератэктазия менен ооруган бейтаптарды дарылоодо ультра кызгылт көк нурлануунун убактысын

кыскартуу менен көздүн чел кабыгына кросслинкинг методу клиникалык практикада алгач ирет колдонулду.

Колдонуу боюнча сунуштамалар: экспресс кросслинкинг көздүн чел кабыгынын калыңдыгы 400 микронго андан аз болгон кератектаз менен ооруган бейтаптарды дарылоодо колдонулушу мүмкүн, деэпителизация стадиясынын жоктугунан улам, оорлошуунун санын кескин кыскартат.

Колдонуу чөйрөсү: офтальмология.

РЕЗЮМЕ

Диссертации Островерхова Александра Ивановича на тему: «Экспресс кросслинкинг при кератэктазиях» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.07 - глазные болезни

Ключевые слова: кросслинкинг, кератоконус, кислородно-рибофлавиновая смесь.

Объект исследования: при экспериментальном исследовании объектом исследования являются 25 кроликов породы шиншилла возрастом 3 месяца и весом до 2 кг. В клиническом исследовании объектом исследования были 34 пациента (53 глаза) с начальным кератоконусом (стадии I-II по Амслеру), 1 с пеллюцидной дегенерацией роговицы, 1 пациент с кератоглобусом.

Предмет исследования: описаны материалы и методы экспериментального исследования кроликов, особенности проведения процедуры экспресс кросслинкинга, методы прижизненного обследования роговиц подопытных животных. Описаны материалы и методы клинического исследования, общая характеристика групп пациентов, особенности проведения кросслинкинга роговичного коллагена у пациентов с кератэктазиями и статистическая обработка результатов исследования.

Цель исследования: улучшить результаты методики кросслинкинга роговичного коллагена для лечения пациентов с кератэктазиями.

Методы исследования и аппаратура: в экспериментальном исследовании биомикроскопия, определение биомеханических свойств роговицы, морфологическое исследование у кроликов. В клиническом исследовании - биомикроскопия, офтальмометрия, визометрия, авторефрактометрия, тонометрия, пахиметрия, определение упруго-прочностных свойств роговиц, эндотелиоскопия пациентов с кератэктазиями.

Полученные результаты и их новизна: впервые доказана в эксперименте эффективность и безопасность методики кросслинкинга роговицы с интрастромальным введением кислородно-рибофлавиновой смеси в результате которого произошло ожидаемое увеличение прочностных свойств

роговицы. В клинической практике впервые была использована методика кросслинкинга роговицы с интрастромальным введением кислородно-рибофлавиновой смеси и укорочением времени воздействия ультрафиолета в лечении больных с кератэктазиями с толщиной роговицы менее 400 микрометр.

Рекомендации по использованию: экспресс кросслиндинг может применяться для лечения пациентов с кератэктазиями при толщине роговиц 400 микрометр и менее, позволяет радикально уменьшить число осложнений в виду отсутствия этапа дезэпителизации.

Область применения: офтальмология.

RESUME

of the dissertation work of Ostroverkhov Alexander Ivanovich on the topic «Express crosslinking in keratectasia» for the degree of candidate of medical sciences in the specialty 14.01.07 - eye diseases

Key words: crosslinking, keratoconus, oxygen-riboflavin mixture.

Object of study: in an experimental study, the object of the study is 25 chinchilla rabbits, 3 months old and weighing up to 2 kg. In the clinical study, the subjects of the study were 34 patients (53 eyes) with early keratoconus (Amsler stages I-II), 1 patient with pellucid corneal degeneration, 1 patient with keratoglobus.

Subject of study: The materials and methods of experimental research in rabbits, features of the express cross-linking procedure, and methods of intravital examination of the corneas of experimental animals are described. The materials and methods of the clinical study are described, the general characteristics of patient groups, features of cross-linking of corneal collagen in patients with keratoactesia and statistical processing of the study results.

Purpose of the study: to improve the results of the corneal collagen cross-linking technique for the treatment of patients with keratectasia.

Research methods and equipment: in an experimental study, biomicroscopy, determination of the biomechanical properties of the cornea, morphological study in rabbits. In a clinical study, biomicroscopy, ophthalmometry, visometry, autorefractometry, tonometry, pachymetry, determination of elastic-strength properties of corneas, endothelioscopy of patients with keratectasia.

The results obtained and their novelty: For the first time, the effectiveness and safety of the corneal crosslinking technique with intrastromal administration of an oxygen-riboflavin mixture was experimentally proven, as a result of which the expected increase in the strength properties of the cornea occurred. In clinical practice, the corneal crosslinking technique with intrastromal administration of an oxygen-riboflavin mixture and shortening the time of exposure to ultraviolet radiation

was used for the first time in the treatment of patients with keratectasia with a corneal thickness of less than 400 micrometer.

Recommendations for use: express cross-linking can be used to treat patients with keratectasia with a corneal thickness of 400 micrometer or less; it can radically reduce the number of complications due to the absence of the de-epithelialization stage.

Scope of application: ophthalmology.

A handwritten signature in blue ink, consisting of stylized, overlapping loops and a trailing flourish.

Тираж 50 экз. Бумага офсетная.
Формат бумаги 60 х 90/16. Объем 1,5 п. л.
Отпечатано в ОсОО «Соф Басмасы»
720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92