

На правах рукописи

Усубов Эмин Логман оглы

**СИСТЕМНЫЙ ПОДХОД К ПРИМЕНЕНИЮ
УЛЬТРАФИОЛЕТОВОГО КРОССЛИНКИНГА РОГОВИЦЫ
В ЛЕЧЕНИИ КЕРАТОКОНУСА**

3.1.5 Офтальмология (медицинские науки)

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в Уфимском НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, отделе хирургии роговицы и хрусталика

Научный консультант:

Бикбов Мухаррам Мухтарамович - доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Корниловский Игорь Михайлович - доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры глазных болезней Института усовершенствования врачей «Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Калинников Юрий Юрьевич - доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, г. Москва

Измайлова Светлана Борисовна - доктор медицинских наук, заведующая отделом трансплантационной и оптико-реконструктивной хирургии переднего отрезка глазного яблока ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова», г. Москва

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт глазных болезней им. М. М. Краснова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «25» июня 2025 года в _____ часов на заседании диссертационного совета ПДС 0300.030 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» по адресу: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» и на сайте <https://www.rudn.ru/science/dissovet/dissertacionnye-sovety/pds-0300030>

Автореферат разослан «__» _____ 2025 года.

Ученый секретарь ПДС 0300.030,
кандидат медицинских наук

Г.Н. Душина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Кератоконус (КК) – дегенеративное, как правило, прогрессирующее заболевание, поражающее роговицу глаза у лиц молодого возраста, изучение которого имеет большое медико-социальное значение (Слонимский А.Ю., 2004; Аветисов С.Э., 2023). Среди первичных кератэктазий, кератоконус является наиболее частой патологией у трудоспособного населения (Бикбов М.М., Бикбова Г.М., 2011; Малюгин Б.Э., Измайлова С.Б., 2014; Калинин Ю.Ю., 2021; Суркова В.К., Халимов А.Р., 2021). Известно возникновение вторичной (ятрогенной) или манифестация первичной латентной кератэктазии после лазерных рефракционных вмешательств (Seiler T. et al., 1998; Wagner F.M., Sekundo W., 2023). КК примерно в 85% случаев носит двусторонний характер, часто являясь асимметричным (Galperin G., Berra M., 2021; Santodomingo-Rubido J. et al., 2022).

Кератоконус - распространенная форма дегенерации роговицы, поражающая примерно 1 из 1750 человек, частота его встречаемости в разных странах варьирует от 50 до 2300 на 100 тыс. населения (Gomes J.A., 2015; Hashemi H. et al., 2020; Munir S.Z. et al., 2021). Заболевание многофакторное, этиология включает множество теорий: генетическую, биохимическую, физическую, инфекционную и др. (Бикбов М.М., Малюгин Б.Э., 2019; de Azevedo Magalhães O. et al., 2021). КК может быть одним из проявлений различных патологий системного характера (Измайлова С.Б., 2015; Moshirfar M., 2024). КК иногда сочетается с весенним катаром, атопией, синдромом Дауна, синдромом Тернера и коллагенозами, синдромом Марфана и Элерса-Данлоса, дефицитом магния и др. (Оганисян К.Х., 2018; Aatila M. et al., 2021).

Значительную роль в развитии и прогрессировании болезни играет локальный оксидативный стресс. По данным ряда исследований, у пациентов с КК выявлено повышение активности протеиназ в структуре роговицы и снижение функционального состояния их ингибиторов (Халимов А.Р., 2018; Гиля А.П., 2020; Dou S. et al., 2022), сопровождающееся избыточным расщеплением стромального белка, что приводит к снижению биомеханической стабильности и истончению роговицы (Andreassen T., 2016). Поэтому актуальным является изучение окислительно-восстановительных процессов в слезной жидкости на местном

и системном уровне, а также дальнейшее изучение патогенеза КК и разработка на этой основе новых эффективных методов лечения заболевания.

На сегодняшний день лечение КК включает 2 основных направления: остановку прогрессирования заболевания и нивелирование рефракционных нарушений (Калинников Ю.Ю., 2008; Измайлова С.Б., 2014, 2022; Поздеева Н.А., 2022).

В 2003 г. Т. Zeiler и G. Wollensak с соавторами предложили метод ультрафиолетового кросслинкинга роговицы (УФ КЛР), обеспечивающий биомеханическую стабилизацию роговицы у пациентов с КК (Wollensak G., Zeiler T. 2003). Морфологические изменения при этом наблюдаются в основном в передних слоях стромы, где происходит большая часть поглощения УФ излучения (Iomdina E., 2009; Kohlhaas M., 2017), что указывает на патогенетическую ориентированность данной методики (Бубнова И.А., 2020; Серебряков В.А., Бойко Э.В., 2020). С появлением метода перекрестного связывания коллагена и макромолекул роговицы – УФ КЛР – в последние десятилетия удалось добиться стабилизации течения КК, а в ряде случаев и регресса вызванных рефракционных нарушений (Астахов С.Ю., 2020; Анисимова Н.С. и др., 2020; Маркова Е.Ю., 2022; Голяков А.А. и др., 2023; Селиверстова, К.Е. и др., 2023).

Учитывая направленность процедуры на механизмы развития КК, активно ведутся работы по внедрению альтернативных способов индукции процессов сшивания коллагена в структуре роговицы, в т.ч., имеются данные об успешном применении отечественного эксимерного лазера (Корниловский И.М. и др., 2020, 2021).

Изучению функциональных результатов УФ КЛР посвящено достаточно много работ, однако данные о длительности эффекта и качестве структурных изменений, происходящих в роговице в отдаленном послеоперационном периоде, по-прежнему вызывают интерес исследователей. В научной литературе недостаточно освещены вопросы дифференцированного подхода к срокам и видам операций при КК, отличающихся большим разнообразием клинических проявлений и степенью снижения функциональных результатов. Недостаточно отражены в научных публикациях долгосрочные результаты УФ КЛР (Pinelli R., 2009; Friedrich J. et al., 2024).

Степень разработанности темы исследования. На сегодняшний день для лечения эктатических заболеваний роговицы предложены разные протоколы УФ КЛР: с удалением и сохранением эпителия, изменением мощности и времени ультрафиолетового облучения, использованием различных источников и режимов светового воздействия - ультрафиолетового, эксимерлазерного, непрерывного, импульсного (Корниловский И.М., 2023; Юсеф Ю.Н. и др., 2024). Однако нет четких критериев отбора пациентов для выбора определенного протокола УФ КЛР с учетом индивидуальных особенностей (течения болезни, возраста, давности манифестации и т.д.). Также проводятся попытки совершенствования клинических протоколов УФ КЛР для расширения показаний к выполнению процедуры (Анисимова Н.С., Анисимов С.И., 2020). С развитием технологий растут требования пациентов к послеоперационному результату, учитывая развитие КК в молодом работоспособном возрасте. Поэтому актуальной задачей для офтальмологической практики является разработка собственных технологий, аппаратов и расходных материалов для проведения УФ КЛР.

Эффективность УФ КЛР не всегда прогнозируемая (Кутузова Ю.В., Сорокин Е.Л., 2022), т.к. отсутствует систематизированный подход к применению методики в лечении кератоконуса. Экспериментально-клиническое изучение фундаментальных аспектов развития патологических процессов при КК (эпидемиологических, биохимических, иммунологических) и УФ сшивании в роговице могут лечь в основу совершенствования технологии, повышения клинической эффективности процедуры и расширения показаний к ее применению. Актуальным представляется разработка и совершенствование показаний к использованию различных протоколов УФ КЛР у пациентов с КК с изучением эффективности и безопасности в отдаленные сроки. Таким образом, вышеизложенное определяет актуальность настоящего исследования.

Цель работы – создать систему лечения кератоконуса методом ультрафиолетового кросслинкинга роговицы для стабилизации и профилактики прогрессирования заболевания на основании оценки результатов эпидемиологических и клинико-иммунологических исследований, предложить дифференцированный подход к выбору протокола процедуры, разработать хирургические технологии и медицинские изделия.

Задачи исследования

1. Изучить распространенность кератоконуса, а также частоту пограничных состояний среди населения Республики Башкортостан на основании данных популяционных исследований.
2. Экспериментально-клиническим путем оценить влияние УФ-кросслинкинга на окислительно-восстановительные процессы, механизмы апоптоза, динамику состояния локальной антиоксидантной системы глаза и характер морфологических изменений в роговице.
3. Разработать и внедрить в клиническую практику медицинские изделия для технологии ультрафиолетового кросслинкинга роговицы.
4. Изучить клинико-функциональные результаты ультрафиолетового кросслинкинга роговицы с применением разработанных медизделий и предложить клинические протоколы для расширения показаний к применению технологии.
5. Оценить характер морфологических изменений в роговице методами оптической когерентной томографии, конфокальной микроскопии при использовании различных протоколов ультрафиолетового кросслинкинга у пациентов с кератоконусом.
6. На основании значимости кератотопографических показателей разработать автоматизированную программу диагностики кератоконуса.
7. Предложить алгоритм и разработать показания к применению различных протоколов ультрафиолетового кросслинкинга роговицы при кератоконусе.

Научная новизна

Впервые изучена распространенность и заболеваемость КК с учетом гендерных и этнических особенностей населения Республики Башкортостан за 6-летний период с 2018 по 2023 гг., а также впервые выявлена частота пограничных состояний по данным популяционных исследований: Ural Children Eye Study (UCES), Ural Eye and Medical Study (UEMS) и Ural Very Old Study (UVOS).

В экспериментальных исследованиях доказано, что дисбаланс окислительно-восстановительных процессов, индукция механизмов апоптоза и развитие характерных морфологических изменений в роговице после УФ кросслинкинга носит транзиторный характер и не приводит к патологическим последствиям.

Впервые в эксперименте и клинике изучены локальные биохимические процессы и особенности морфологических изменений структур глаза и дана оценка воздействия УФ кросслинкинга на роговицу и сетчатку глаза.

Выявлена роль окислительно-восстановительных процессов в роговице на фоне ослабления системы местной антиоксидантной защиты у больных с кератоконусом и индуцированного оксидативного стресса при воздействии УФ излучения, показано снижение локального уровня супероксиддисмутазы (СОД) и общего антиоксидантного статуса (ОАС) слезы в различные сроки после УФ КЛР.

Разработаны и зарегистрированы новые аппараты для кросслинкинга с системой гомогенизации ультрафиолетового излучения и фотопротектор роговицы, подтверждена их эффективность и безопасность.

Усовершенствованы протоколы и расширены показания к применению ультрафиолетового кросслинкинга роговицы.

Предложена автоматизированная программа диагностики кератоконуса, позволяющая упростить верификацию стадийности заболевания и определить тактику лечения пациентов.

Изучены отдаленные результаты эффективности ультрафиолетового кросслинкинга роговицы с применением различных протоколов, сформулированы клинические подходы и алгоритм выбора протокола.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные результаты изучения характера патоморфологических процессов в роговице при КК и его лечении методом УФ-кросслинкинга вносят дополнения в патогенез заболевания и важны в коррекции нарушений окислительно-восстановительных процессов при лечении пациентов.

Определение особенностей патогенетических механизмов в развитии эктаических заболеваний и разработка медицинских изделий позволили предложить новые протоколы УФ кросслинкинга и дифференцированный подход к лечению пациентов с КК.

Разработаны, зарегистрированы и успешно внедрены в медицинскую практику РФ и ближнего зарубежья новые отечественные медицинские устройства и растворы для УФ КЛР, обеспечивающие эффективность лечения пациентов с КК, доступны для применения при патологиях роговицы.

Разработанные показания и предложенный алгоритм выбора протокола УФ КЛР с учетом индивидуальных особенностей архитектоники роговицы и течения заболевания у пациентов с КК позволяют выбрать наиболее оптимальный из них для стабилизации патологического процесса, профилактики прогрессирования и повышения эффективности лечения.

Методология и методы диссертационного исследования

Работа основана на проведении двух категорий исследований: 1) анализ результатов клинико-популяционных исследований по распространенности пограничных состояний и встречаемости кератоконуса в Республике Башкортостан в различных возрастных группах; 2) экспериментальные исследования; 3) клинический анализ применения различных протоколов УФ кросслинкинга у пациентов с КК в сроки наблюдения до 10 лет. Методология диссертационного исследования заключается в последовательном применении доказательных методов научного познания, базирующихся на общепринятых теоретических и практических принципах доказательной экспериментально-клинической медицины.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования были интегрированы в учебно-образовательный процесс на курсах повышения квалификации для врачей, проводимых научно-образовательным отделом Уфимского НИИ глазных болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Разработанные протоколы проведения УФ КЛР внедрены в практическую деятельность Уфимского НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Чебоксарского филиала ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России (Чебоксары), офтальмологического центра ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница» Минздрава России (Челябинск).

Медицинские изделия и устройства для ультрафиолетового кросслинкинга вместе с разработанными клиническими протоколами имеют регистрацион-

ные удостоверения и используются во многих офтальмологических учреждениях Российской Федерации и стран ближнего зарубежья.

Положения, выносимые на защиту

1. Увеличение показателей заболеваемости кератоконусом по обращаемости и его распространенности за период с 2018 по 2023 гг. связаны с повышением качества оказания офтальмологической помощи в сфере ранней диагностики, своевременной выявляемости данной патологии и внедрением технологии УФ кросслинкинга. Заболевание носит преимущественно спорадический характер, при этом в общей популяции мужчины болеют в 2 раза чаще. Распространенность пограничных состояний (крутая роговица и др.), по данным популяционных исследований, увеличивалась с возрастом, составляя: в группе детей и подростков - 0,02%, во взрослой группе – 0,07%, а среди пожилых респондентов - 0,06%.

2. Выявленные нарушения окислительно-восстановительного баланса в слезной жидкости у пациентов с кератоконусом носят локальный характер, а вызванные УФ кросслинкингом оксидативные процессы являются обратимыми и не вызывают стойких патологических изменений.

3. Предложен комплекс клинико-функциональной реабилитации пациентов с использованием технологии УФ КЛР, основанный на применении разработанных отечественных устройств и средств. Клинические протоколы УФ КЛР с использованием предложенных медицинских изделий позволяют в различной степени эффективно стабилизировать патологический процесс, что сопровождается уменьшением преломляющей силы роговицы, коррелирующей с длительностью и силой облучения и выполнением этапа деэпителизации роговицы.

4. Основные морфологические изменения роговицы на фоне УФ кросслинкинга носят локальный транзиторный характер, отмечаются в передних слоях стромы роговицы, их выраженность зависит от клинического протокола, о чем свидетельствуют частота выявляемости и глубина демаркационной линии, а также динамика плотности кератоцитов.

5. «Автоматизированная система диагностики кератоконуса», разработанная на основании бальной шкалы значимости клинических признаков, а так-

же алгоритм выбора клинического протокола кросслинкинга позволяют оптимизировать лечебный процесс и повысить эффективность терапии.

6. Наиболее значимыми факторами эффективности и безопасности УФ-КЛР при выборе клинического протокола являются возраст пациента, сроки манифестации эктатического процесса, длительность УФ облучения и выполнение этапа дезпителлизации.

7. Предложенный алгоритм выбора протокола УФ-кросслинкинга позволяет осуществить индивидуальный дифференцированный подход к лечению пациентов с КК и получить наиболее высокий функциональный результат.

Объективность исследований

Экспериментальная часть исследования была выполнена на животных, полученных из специализированного питомника лабораторных животных ФГУП «НПО «Микроген» и с использованием необходимого количества образцов. Создана экспериментальная модель вариантов УФ облучения и проведен широкий спектр исследований, включая биохимические, иммунологические, морфологические и электронно-микроскопические анализы на сертифицированном оборудовании, зарегистрированном для данных видов работ. Достоверность выполненной работы подтверждается достаточной выборкой экспериментального материала для проведения исследований.

Эпидемиологический раздел включал ретроспективный анализ отчетных данных организационно-методического отдела Уфимского НИИ глазных болезней и результатов популяционных исследований.

Клинический раздел работы проведен на базе Уфимского НИИ глазных болезней на достаточном количестве выборки пациентов с необходимым перечнем исследований.

Полученные результаты были подвергнуты статистическому анализу, который соответствовал поставленным задачам и позволил считать данные достоверными. Их анализ позволил сформулировать аргументированные выводы.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность полученных результатов обусловлена значительным и репрезентативным объемом данных, включая выборки исследований и количество

пациентов, подвергнутых обследованию. Исследования проводились с использованием современных высокоинформативных методов, а также применялись надлежащие статистические методы обработки данных.

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, основаны на изучении большого клинического материала и теоретических положений последних лет по проблеме лечения пациентов с КК. В работе использованы современные экспериментальные, клинические и статистические методы исследования, полностью соответствующие поставленным задачам. Выводы аргументированы и вытекают из проведенных исследований.

Апробация результатов работы

Материалы исследования были представлены на российских и зарубежных конференциях и конгрессах: Конгрессе специалистов по лечению заболеваний роговицы «Eucornea» (Вена, Австрия, 2018); Конгрессах Европейского общества катарактальных и рефракционных хирургов «ESCRS» (Лиссабон, Португалия, 2017; Вена, Австрия, 2018; Париж, Франция, 2019); XIII юбилейной офтальмологической конференции «Рефракция» (Самара, 2018); Международной конференции по офтальмологии «Восток-Запад» (Уфа, 2018, 2021, 2023); Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы офтальмологии» (Баку, Азербайджан, 2017, 2018, 2023); Юбилейной научно-практической конференции с международным участием «Современная офтальмология: интеграция науки и практики» (Алматы, Казахстан, 2018); Российском Общенациональном Офтальмологическом Форуме (Москва, 2019, 2022, 2024); Всероссийском научно-практическом конгрессе с международным участием «Современные технологии катарактальной, рефракционной и роговичной хирургии» (Москва, 2019, 2022, 2023); Всероссийском конгрессе с международным участием «Настоящее и будущее офтальмологии» (Иркутск, 2019); Ежегодном конгрессе Общества офтальмологов Турции (Анталья, Турция, 2019); Всероссийской конференции «Роговица 2020: инновации диагностики, лечения и хирургии» (Москва, 2020); Всероссийской конференции «Катаракта Онлайн» (Москва, 2020); Международных онлайн конференциях «International CXL Experts Meeting» (Цюрих, Швейцария, 2020, 2021); Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы офтальмологии» (Сургут, 2021); научно-практической конференции

врачей офтальмологов (Тюмень, 2021); 17-м Международном конгрессе стран Ближнего востока (МЕАСО-МИОС, Мускат, Оман, 2023); Евро-Азиатской конференции по офтальмохирургии «Дискуссионные вопросы современной офтальмохирургии» (Екатеринбург, 2023); Всероссийской научно-практической конференции «Все грани офтальмологии. Продолжая традиции» (Челябинск, 2024); научно-практической конференции Индийского Общества хирургов роговицы и кераторефракционных хирургов (Нью-Дели, Индия, 2024), XIII Съезде Общества офтальмологов России (Москва, 2024).

Публикации

По материалам диссертации опубликована 33 работы, в том числе 26 – в журналах, входящих в перечень, утверждённый ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ; получено 17 Патентов РФ на изобретения и полезные модели, издана 1 монография.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 295 страницах машинописного текста, включая 33 таблицы и 83 рисунка. Она включает введение, обзор литературы, главу с описанием материала и методов исследования, 6 глав с результатами собственных исследований и их обсуждением, выводы, практические рекомендации и список литературы. Список литературы включает в себя 344 источника российской (169) и зарубежной (175) литературы.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Дизайн исследования включает в себя эпидемиологический, экспериментальный и клинический разделы, представленные в таблице 1.

Таблица 1 - Дизайн исследования

Объем исследования	Наименование
1. Эпидемиологические исследования	
Популяционные исследования «Ural Children Eye Study» (4933 респондента) «Ural Eye Medical Study» (5899 респондента) «Ural Very Old Study» (1526 респондента)	Определение пограничных состояний и верификация латентной формы кератоконуса, а также корреляции различных показателей роговицы в общей популяции.

<p>Пациенты с установленным диагнозом «кератоконус», проживающие в РБ 592 пациентов (1184 глаза)</p>	<p>1 подгруппа – пациенты в возрасте от 10 до 18 лет (55 пациентов, 110 глаз) 2 подгруппа – пациенты в возрасте от 19 до 40 лет (445 пациентов, 890 глаз) 3 подгруппа – пациенты в возрасте старше 40 лет (92 пациента, 184 глаза)</p>
<p>2. Экспериментальный раздел</p>	
<p>24 животных (48 глаз) были распределены по 4 группам (по 6 кроликов в каждой): 1 – интактные глаза, 2 – УФО без рибофлавина, 3 – УФО с Декстралинком, 4 – только дезэпителизация</p> <p>из них 18 кроликов (36 глаз), разделены на 3 группы (по 6 кроликов в каждой): 1 – интактные (контроль), 2 – УФО без рибофлавина, 3 – УФО с раствором «Декстралинк», Срок наблюдений: 3, 7, 14, 30 и 90 суток</p>	<p>Определение динамики показателей люминолзависимой хемилюминесценции (ЛЗХЛ) влаги передней камеры глаза кролика с применением различных моделей УФ воздействия.</p> <p>Выявление прижизненных морфологических изменений в роговице после УФ-кросслинкинга по данным конфокальной микроскопии переднего отрезка глаза.</p>
<p>30 крыс (60 глаз) линии Вистар весом 280-320 г. были разделены на 3 группы: 1 – интактные (контроль); 2 – УФО без рибофлавина; 3 – УФ кросслиндинг роговицы с 0,1% раствором рибофлавина (Декстралинк)</p>	<p>Иммуногистохимическая оценка влияния УФ-кросслинкинга на процессы клеточной гибели в роговице. Определение содержания белка Bcl-2, каспазы-3 и каспазы-8, TGFβ1 и FGF-1 в кератоцитах.</p>
<p>3. Клинический раздел</p>	
<p>Всего 376 первичных пациента (532 глаза)</p>	<p>Применяемый протокол и клиничко-функциональные исследования</p>
<p>Стандартный кросслиндинг, 147 пациентов (218 глаз)</p>	<p>Стандартный «Дрезденский» протокол кросслинкинга с дезэпителизацией роговицы</p>
<p>Акселерированный кросслиндинг, 105 пациентов (146 глаз)</p>	<p>Акселерированный протокол кросслинкинга с дезэпителизацией роговицы</p>
<p>Импульсный-акселерированный кросслиндинг, 28 пациентов (34 глаза)</p>	<p>Импульсный-акселерированный протокол кросслинкинга с дезэпителизацией роговицы</p>
<p>Трансэпителиальный кросслиндинг, 63 пациента (89 глаз)</p>	<p>Трансэпителиальный протокол кросслинкинга с ионофорезом роговицы</p>
<p>Модифицированный кросслиндинг при тонких роговицах, 33 пациента (45 глаз)</p>	<p>Модифицированный протокол (с УФ-проницаемой МКЛ и биолинзой) КЛР при тонких роговицах</p>
<p>Повторно 55 пациентов (110 глаз) с прогрессирующим течением после УФ кросслинкинга</p>	<p>Повторный УФ кросслиндинг (стандартный протокол)</p>

Эпидемиологический раздел

Первым этапом проанализированы данные годовых статистических отчетов офтальмологов городов и районов РБ, а также Уфимского НИИ глазных болезней с 2018 по 2023 гг.

Эпидемиологическое исследование включало результаты трех исследований: Ural Children Eye Study (UCES), Ural Eye and Medical Study (UEMS) и Ural Very Old Study (UVOS). Комитет по этике Ученого совета Уфимского НИИ глазных болезней одобрил дизайн всех трех исследований и подтвердил их соответствие Хельсинкской декларации. В UCES, которое проводилось с января 2019 г. по апрель 2022 г., участвовали ученики 1-11 классов. Из 5663 детей для участия было отобрано 4933 (87,1%) школьника, средний возраст составил $11,8 \pm 3,1$ лет (диапазон: 6–17 лет). Исследование UEMS охватывало жителей Уфы и сельских районов Республики Башкортостан в период с 2015 по 2017 г. Критериями включения являлись проживание на исследуемых территориях и возраст старше 40 лет. Из общего числа подходящих лиц (7328) в исследовании приняли участие 5899 (80,5%) человек (средний возраст $59,0 \pm 10,7$ лет, диапазон: 40–85 лет). Исследуемая популяция по половому и возрастному составу существенно не отличалась от общей структуры населения России согласно переписи 2021 г. Исследование UVOS, в котором приняли участие 1182 (81%) из 1526 респондентов, выполнялось в период с 2017 г. по декабрь 2020 г. Возраст пациентов был старше 85 лет, среди них 390 (25,6%) мужчин и 1136 (74,4%) женщин. Критериями включения были возраст 85+ лет и проживание в районах исследования.

Проведен анализ клинико-функциональных данных 592 пациентов с КК из РБ. Из них 198 больных женского (33,5%) и 394 - мужского пола (66,5%) (1:2) в возрасте от 10 до 78 лет. Пациенты подразделены на 3 возрастные подгруппы: 1 подгруппа - пациенты до 18 лет (9,3%), 2 подгруппа - с 19 до 40 лет (75,2%), 3 подгруппа - больные старше 40 лет (15,5%). Контрольную выборку составили 49 здоровых лиц соответствующего пола, возраста и этнического состава, прошедших полное офтальмологическое обследование.

В исследование включены топографические, пахиметрические и элевационные показатели 80 пациентов (80 глаз), разделенных на три подгруппы. I подгруппа – контроль (25 пациентов, 25 глаз) без признаков КК; II подгруппа (27 пациентов, 27 глаз) - с субклинической формой КК («forme fruste» - FFKK); III подгруппа (28 пациентов, 28 глаз) – пациенты с манифестной формой КК (I-III стадии по классификации Amsler-Krumeich (1998)).

Экспериментальный раздел

30 крыс линии Вистар весом 200-250 г. были разделены на 3 группы по 10 животных (по 20 глаз) в каждой: 1-ая – интактные (контроль), во 2-ой проводили УФ КЛР с раствором «Декстралинк», в 3-й – УФ облучение роговицы без рибофлавина (3 мВт/см^2 – 10 минут).

Для иммуногистохимического исследования использованы энуклеированные глазные яблоки крыс, фиксированные в 10% нейтральном формалине. Гистологические срезы (1-4 мкм) готовили по стандартной методике с использованием моноклональных и поликлональных антител к белкам Bcl-2 и p53, ферментам каспазе-3 и -8 (Santa Cruz Biotechnology, США). Для иммуногистохимического выявления продукции белка Bcl-2 использовали кроличьи и козьи поликлональные антитела; белка p53 – кроличьи поликлональные антитела; каспазы-3 и -8 – мышинные моноклональные антитела. Результаты реакции визуализировали посредством использования биотинилированных вторичных анти-козьих антител «ImmunoCruz goat LSAB Staining System» (Santa Cruz Biotechnology, США) и последующего докрасивания гематоксилином Майера («БиоВитрум», Россия) на автоматизированном стейнере для иммуногистохимии Leica Microsystems BondTM (Германия). Морфометрический анализ проводили с помощью микроскопа Axio Imager (Carl Zeiss, Германия) и цифровой камеры ProgRes C3 (Jenoptik GmbH, Германия).

Клинический раздел

Пациентам (532 глаза) выполнялось стандартное офтальмологическое обследование: определение остроты зрения без коррекции и с оптимальной коррекцией, биомикроскопия, рефрактометрия, кератометрия, кератотопография, эхобиометрия, пахиметрия, конфокальная микроскопия, оптическая когерентная томография.

УФ КЛР проводили с применением предложенных устройств офтальмологических для УФО роговицы «УФалинк» (Россия, № ФСР 2009/05489) и «УФалинк Квант» (Россия, № РЗН 2019/8172), фотосенсибилизатора – протектор роговицы «Декстралинк» (Россия, № ФСР 2010/09071). Трансэпителиальное насыщение роговицы проводили методом ионофореза с использованием устройства офтальмологического «ИОН» (Россия, № РЗН 2019/8901).

Параметры клинических протоколов УФ КЛР представлены в таблице 2.

Рефрактометрию, кератометрию, топографию роговицы исследовали с помощью OPD – ScanA–1000 («Nidek», Япония), проекционного сканирующего томографа ORB-scan (Bausch&Lomb, США). Исследование пахиметрии и биометрических показателей глаза проводили на оптическом когерентном томографе Visante OCT («Carl Zeiss», Германия), Triton (Topcon, Япония). Изображения морфологии роговицы были получены с помощью конфокального лазерного офтальмоскопа Heidelberg Retina Tomograph III / Rostock Corneal Module («Heidelberg Engineering GmbH», Германия). Плотность эндотелиальных клеток оценивали с использованием программного обеспечения.

Таблица 2 – Клинические протоколы УФ кросслинкинга роговицы

Протоколы УФ КЛР	Де-эпителизация	Насыщение ФС	УФ облучение			Доп. средства
			мощность (мВт/см ²)	длительность (мин)	режим	
стандартный	+	инстилляция	3	30	непрерывный	
акселерированный	+	инстилляция	9	10	непрерывный	
импульсный-акселерированный	+	инстилляция	9	20	импульсный (1 сек. засвет / 1 сек. пауза)	
трансэпителиальный	-	ионофорез (1 мА -15 мин)	3	30	непрерывный	
модифицированный при тонких роговицах	+	инстилляция	9	10	непрерывный	с МКЛ
модифицированный при тонких роговицах	+	инстилляция	9	10	непрерывный	с биолинзой
повторный	+	инстилляция	3	30	непрерывный	

Определение ОАС проводили с использованием тест-системы «Radox Laboratory Limited» (Великобритания) на основании изменения окрашивания радикала катиона и ABTS с детекцией при 600 нм. Уровень СОД определялся в нг/мл с использованием тест-системы «BioScience» (Австрия) по количеству белка в пероксидазной реакции с детекцией при 450 нм. Оценка выполнялась на фотометрах SF-Ultra (Россия) и StatFax (США).

Статистическая обработка

Статистический анализ проводили с использованием пакета программ для статистической обработки данных (SPSS для Windows, версия 27.0, IBM-SPSS, США). Рассчитывали среднее значение главного показателя исхода. Применялись методы параметрического анализа, в качестве отдельных характеристик распределения применяли среднее и стандартное отклонение ($M \pm \delta$). Для сравнения параметров в выборках использовался парный критерий Стьюдента (t-тест). С помощью анализа бинарной регрессии оценивали распространенность кератоконуса с другими офтальмологическими и системными параметрами, провели однофакторный, а затем и многофакторный анализ. Для изучения корреляций распространенности кератоконуса и параметров глаза мы случайным образом выбрали один глаз каждого участника для включения в статистический анализ. Определили отношение шансов (ОШ) и 95% доверительные интервалы (ДИ). Значения P, все из которых были двусторонними, считались статистически значимыми, если $P < 0,05$.

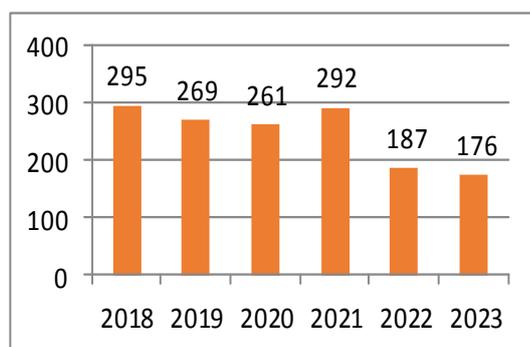
В настоящем исследовании регрессионный анализ применялся с описательной целью. Регрессионные модели использовались для оценки и количественного измерения взаимосвязи между эффективностью терапии кератоконуса и характеристиками пациентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Результаты эпидемиологических исследований

Для определения частоты встречаемости кератоконуса и пограничных состояний в Республике Башкортостан был проведен анализ данных годовых статистических отчетов офтальмологов республики и Уфимского НИИ глазных болезней с 2018 по 2023 гг.

Выявлен рост как распространенности КК с 5,9 до 9,0, так и заболеваемости – с 1,9 до 2,3 на 100000 населения РБ в исследуемые сроки (Рисунок 1). Различие в распространенности среди городского и сельского населения в 2018 г. в расчете на 100 тысяч населения оказалось значительным, составляя от 0 до 21,2. Количество пациентов с диагнозом «кератоконус», обратившихся за офтальмологической помощью за последние 6 лет, имело тенденцию к уменьшению.



А

Б

Рисунок 1 - Показатели в Республике Башкортостан за 2018-2023 гг.: А – распространенность и заболеваемость кератоконусом; Б - число пациентов с кератоконусом по обращаемости.

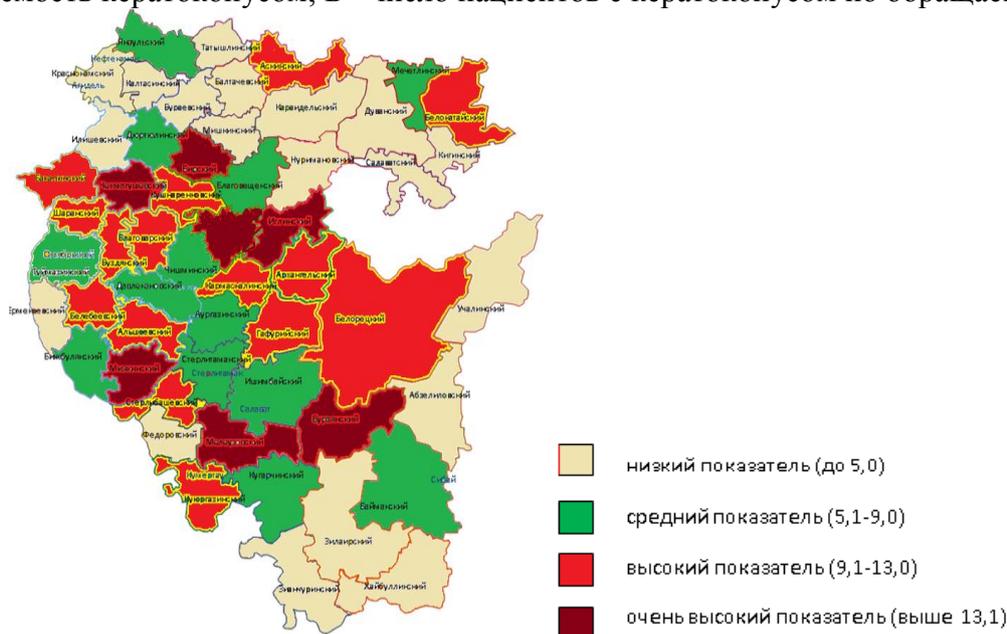


Рисунок 2 – Распространенность кератоконуса в Республике Башкортостан.

При оценке распространенности КК среди городского и сельского населения РБ была выявлена почти 3-х кратная разница – соответственно 75,5% и 24,5% ($p < 0,001$). Отмечено преобладание данного заболевания у лиц мужского пола, которое выявлялось в 2 раза чаще, чем у женщин. Соотношение лиц мужского и женского пола в подгруппе детей и подростков составило 3,6:1 (78,2% к 21,8%), во 2-й подгруппе (лица среднего возраста) – 2,6:1 (72,3% к 27,7%), в 3-й (возраст 85+) – 1:1,3 (45,5% к 54,5%). Манифестация заболевания у мужчин наступала раньше в среднем на $4,0 \pm 0,3$ года, чем у женщин, при этом за медицинской помощью они также обращались на $2,9 \pm 0,3$ года раньше ($p < 0,02$). Анализ по возрастным подгруппам показал, что минимальная разница между периодами манифестации и обращения имела место в 1-ой ($16,6 \pm 0,14$ лет), где данный пока-

затель составил $0,63 \pm 0,18$ года, максимальная - в 3-й ($50,9 \pm 0,82$ лет) – $12,9 \pm 0,84$ лет ($p < 0,001$) (Таблица 3).

Таблица 3 – Возраст пациентов с кератоконусом при дебюте заболевания и обращении в Уф НИИ глазных болезней

Показатель	Всего, n=592	Пол		Возрастная подгруппа		
		Муж n=394	Жен. n=198	1 n=55	2 n=445	3 n=92
Дебют заболевания	$29,9 \pm 0,4$	$21,3 \pm 0,4$	$25,3 \pm 0,7^*$	$13,3 \pm 0,3^{2,3}$	$21,1 \pm 0,3^{1,3}$	$33,9 \pm 0,6_{1,2}$
Обращение в Уф НИИ ГБ	$28,7 \pm 0,5$	$26,5 \pm 0,5$	$33,3 \pm 1,0^*$	$13,9 \pm 0,2^{2,3}$	$26,2 \pm 0,3^{1,3}$	$46,0 \pm 0,8_{1,2}$

Примечание: * $p < 0,001$ – различие статистически значимы по сравнению в группой мужчин; ^{1,2,3} - $p < 0,001$ – по сравнению с соответствующей возрастной группой

Проведен анализ структуры КК с определением удельного веса I-IV стадий, субклинического (СК), а также острого кератоконуса (ОК). При этом субклиническую стадию КК диагностировали по наличию заболевания на парном глазу и изменению элевационных карт задней поверхности роговицы при отсутствии характерных кератотопографических паттернов передней поверхности. Распределение стадий КК, ОК, СК с учетом гендерных особенностей представлено на рисунке 3.

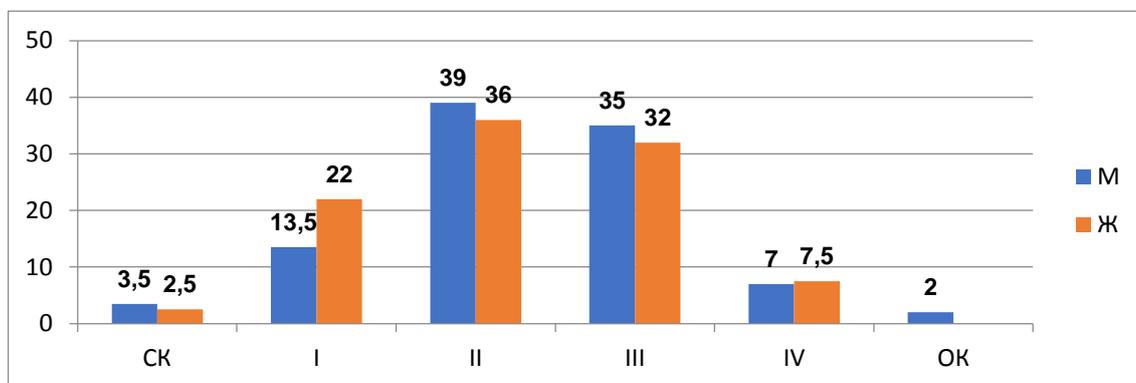


Рисунок 3 – Стадийное распределение больных кератоконусом у мужчин и женщин.

Изучение распространенности пограничного состояния (неманифестная форма КК при кератометрическом показателе ≥ 48 D) и его ассоциации с офтальмологическими параметрами среди трех поколений населения Южного Урала: школьники, лица среднего возраста (40 лет и старше) и пожилые люди 85+ лет, в ходе ретроспективного анализа показало ее увеличение с возрастом: в группе детей и подростков - 0,086% или 42/4890 [95% ДИ: 0,060, 0,112], во взрослой - 2,11% или 112/5314 [95% ДИ: 1,72, 2,49], и в группе людей 85+ - 2,75% или

42/1526 [95% ДИ: 4,56, 8,34] при оценке показателей обоих глаз. Многофакторный анализ показал, что высокая распространенность пограничных состояний коррелировала с меньшей осевой длиной глаза у детей, а у взрослых – с биометрическими параметрами глаза (меньшей осевой длиной, более высоким показателем миопической и цилиндрической рефракции, меньшей толщиной роговицы, большей толщиной хрусталика).

На основании анализа кератотопограмм в разных возрастных группах населения, по данным популяционных исследований, была выявлена истинная частота встречаемости КК: у детей и подростков - 0,02% (n=4933), у взрослых 40+ лет – 0,07% (n=5899), а среди пожилых респондентов - 0,06% (n=1526).

Учет гендерных, возрастных характеристик пациентов с КК позволяет определить клинико-эпидемиологическую картину данного заболевания в Республике Башкортостан, а создание специализированного реестра больных с КК повышает возможность мониторинга заболевания, диспансеризации и оказания своевременной специализированной помощи, позволяющей предупредить прогрессирование и сохранение трудоспособности пациентов с данной патологией глаз.

Результаты экспериментальных исследований

Оксидативные сдвиги в интраокулярных структурах при КК могут быть вызваны разными факторами внешней среды, в том числе воздействием ультрафиолета. Для объективной оценки влияния отдельных вмешательств или их комбинации нами исследована динамика спонтанной светимости и светосуммы люминолзависимой хемилюминесценции (ЛЗХЛ) во влаге передней камеры (ВПК) глаза кроликов при различных вариантах УФ воздействия: после удаления роговичного эпителия, УФО (3 мВт/см² - 30 мин) и УФО после насыщения роговицы раствором «Декстралинк».

При оценке окислительных процессов в ВПК кроликов выявлен значимый рост спонтанной светимости и светосуммы ЛЗХЛ (Рисунок 4). В группе с УФО без рибофлавина интенсивность окислительных процессов была более выражена. Наличие рибофлавина оказывало как антиоксидантное, так и фотопротекторное воздействие. Дезэпителизация без дополнительных факторов воздействия

сама по себе вызывала незначительную воспалительную реакцию со стороны глазных структур, что подтверждается небольшим ростом показателей светосуммы в раннем послеоперационном периоде. Избыточная активация процессов СРО, регистрируемая через 1 час после УФ облучения, в последующем показала стойкую и выраженную тенденцию к снижению. При этом сохранялась статистически значимая разница показателей с интактными глазами в различные сроки.

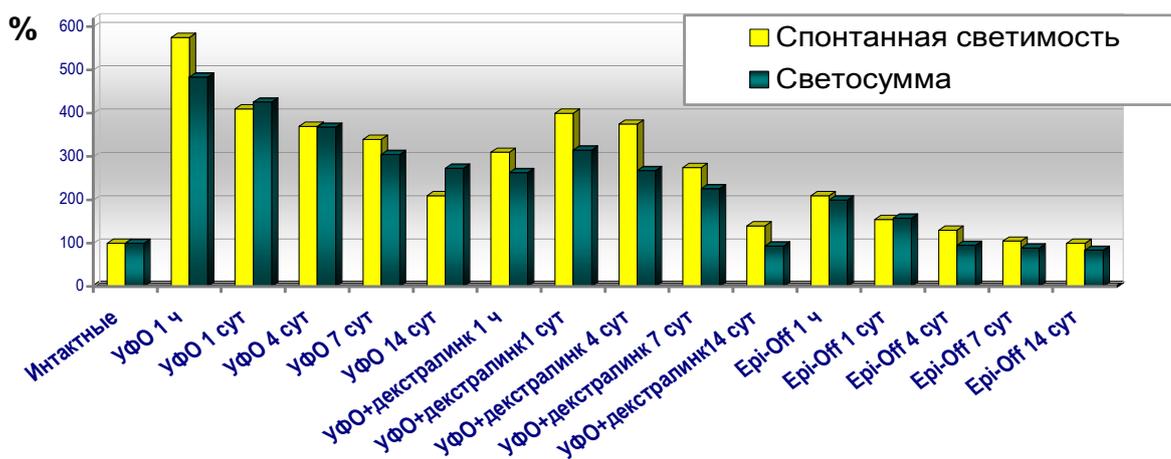


Рисунок 4 – Динамика показателей люминолзависимой хемилюминесценции влаги передней камеры глаза кроликов (в %) в зависимости от характера воздействия на роговицу (усл. ед., $M \pm \sigma$)

К завершению эксперимента на 14 сутки параметры светосуммы были в пределах нормы, а спонтанной светимости превышали ее на 40%. Экспериментальные исследования позволили установить ряд особенностей механизмов УФ КЛР, характеризующихся значимым усилением образования активных форм кислорода в тканях глаза при УФ облучении роговицы, способствующие патогенетически ориентированным процессам с формированием ковалентных связей. Это подтверждается ростом значений светосуммы люминолзависимой хемилюминесценции в 2,6 раза после УФ КЛР в ВПК глаз животных с нормализацией к 14 сут.

Прижизненная конфокальная микроскопия роговицы кролика показала, что УФ-облучение без присутствия рибофлавина (Рисунок 5, 1Б) является причиной избыточного апоптоза кератоцитов в стромальной ткани, развития лакунарного отека и хейза роговицы, приводит к потере эндотелиальных клеток (3Б) и изменению их гексагональной формы. УФ КЛР (1В) сопровождался менее выраженным апоптозом кератоцитов, не оказывая негативное влияние на эндоте-

лиальный слой клеток (3В). Применение фотосенсибилизатора «Декстралинк» способствовало меньшей выраженности отека за счет обезвоживающего действия 20% декстрана.

Апоптотированные кератоциты обнаруживались на всей глубине стромы в течение 90 сут. наблюдений, при этом полной репопуляции кератоцитов не отмечалось. Плотность кератоцитов по сравнению с интактными глазами оказалась достоверно ниже. УФ КЛР не вызывает некротических изменений в ткани роговицы при наличии фотосенсибилизатора. Изолированное воздействие УФ-облучения может оказать пагубное влияние как на кератоциты, так и на эндотелиальные клетки. УФ КЛР кроликов сопровождалось снижением плотности кератоцитов передних слоев стромы в среднем в 2 раза: с $312,0 \pm 21$ до $169,5 \pm 23$ клеток/ мм^2 .

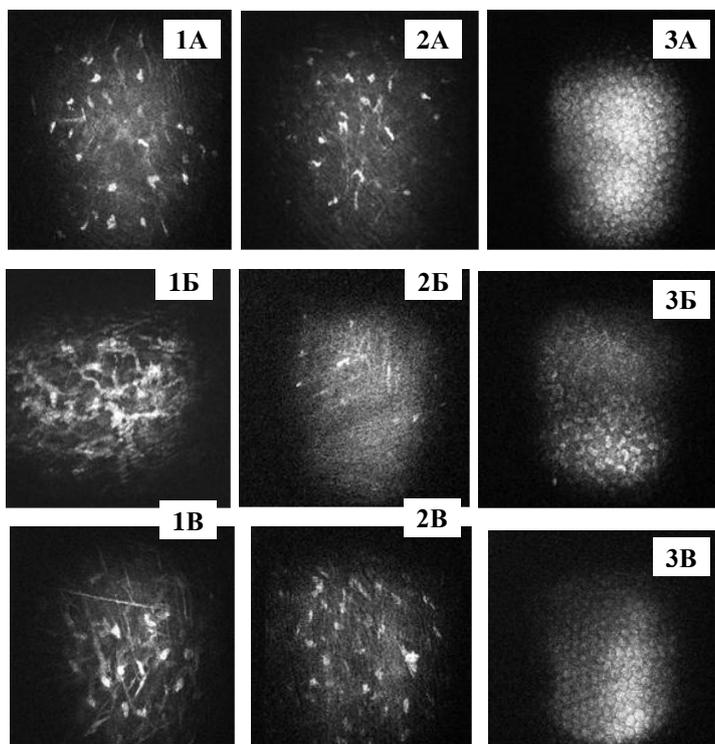


Рисунок 5 - Микроскопия слоев роговицы кролика через месяц после УФ воздействия: А – интактные; Б – УФО (без рибофлавина), В – УФО с Декстралинк. Конфокальная микроскопия, увеличение $\times 300$. Глубина: 1 – до 100-150 мкм, 2 – до 250-300 мкм, 3 – эндотелий роговицы (~ 400).

Для выявления механизмов апоптоза были проведены иммуногистохимические исследования, где установлено, что гибель кератоцитов при УФ КЛР не связана с развитием р-53-опосредованного апоптоза (экспрессия белка р-53 в кератоцитах интактных крыс не обнаружена) и происходит за счет активации ре-

цептор-зависимого внешнего сигнального пути, сопровождающейся усилением выработки инициаторной каспазы-8 и эффекторной каспазы-3. Умеренный характер апоптоза достигается увеличением продукции противоапоптозного белка Bcl-2 в ранний срок после процедуры по сравнению с нормой: во 2-ой группе (УФО без рибофлавина) выявлено почти 3-кратное превышение значений нормы, в группе 3 – в 3,7 ($p < 0,05$).

Проведено иммуногистохимическое исследование содержания TGF- β 1 в кератоцитах после УФ КЛР. На 3-и сутки наблюдали значимое увеличение продукции фактора роста в слоях стромы, особенно в передних слоях. В последующий сроки (до 90 суток) процесс активации TGF- β 1 сохранялся, но носил менее выраженный характер.

Аналогичные изменения на 3-и сутки после УФ КЛР отмечали и для фактора роста фибробластов-1 (fibroblast growth factor, FGF-1), тогда как на 90 суток после УФ воздействия позитивно окрашенные кератоциты не обнаруживались ни в одном из образцов.

Следовательно, УФ облучение роговицы или УФ КЛР в присутствии фотосенсибилизатора способствовало выработке кератоцитами изучаемых ростовых факторов в ранний срок наблюдений (3 суток) с локализацией окрашенных клеток в передних и средних слоях стромы, с последующим (90 суток) снижением экспрессии TGF- β 1 или отсутствием FGF-1. Синтез TGF- β 1 и FGF-1, очевидно, призван через метаболическое возбуждение кератоцитов повысить продукцию компонентов внеклеточного матрикса и компенсировать последствия травмирующего действия процедуры и индукции клеточной гибели.

Таким образом, проведенные экспериментальные исследования по изучению воздействия УФ облучения на окислительно-восстановительные процессы, механизмы апоптоза и характер морфологических изменений в роговице позволили доказать безопасность УФ КЛР.

Результаты клинических исследований

Предложен комплекс усовершенствованных технологий для лечения пациентов с КК, основанный на применении разработанных устройств, средств и протоколов УФ-кросслинкинга: Способ лечения эктатических заболеваний роговицы (Патент РФ № 2510258 от 27.03.2014); Устройство-3 для ультрафиоле-

тового сшивания коллагена роговицы глаза (Патент на полезную модель № 162618 от 20.06.2016); Устройство-4 для ультрафиолетового сшивания роговицы глаза (Патент на полезную модель № 172763 от 21.07.2017); Устройство для ионофореза роговицы глаза (Патент на полезную модель № 175231 от 28.11.2017); Офтальмологическое средство для ультрафиолетового кросслинкинга роговицы (Патент РФ № 2646452 от 05.03.2018); Устройство-5 для ультрафиолетового сшивания роговицы глаза (Патент на полезную модель RU № 182501 от 21.08.2018); Комбинированный способ лечения заболеваний роговицы с применением кератопластики и кросслинкинга (Патент РФ № 2676434 от 28.12.2018); Способ лечения кератэктазий методом импульсного акселерированного ультрафиолетового кросслинкинга роговицы (Патент РФ № 2682494 от 19.03.2019); Способ ультрафиолетового кросслинкинга роговицы с учетом топографической пахиметрии и кератотопографии у пациентов с тонкой роговицей (Патент РФ № 2735377 от 30.10.2020); Способ проведения ультрафиолетового кросслинкинга роговицы с применением биолинзы при тонких роговицах (Патент РФ № 2739995 от 30.12.2020).

Разработанные устройства «УФалинк», «УФалинк Квант», корнеопротектор «Декстралинк» и методы УФ КЛР прошли все необходимые испытания, в ходе которых показаны эффективность и безопасность предложенной системы использования УФ КЛР, что явилось основанием его применения в клинической практике.

Клинический раздел данного исследования был проведен у 376 пациентов (532 глаза) с КК, находившихся на стационарном лечении в Уфимском НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

У пациентов с КК проводили исследование динамики локального уровня общего антиоксидантного статуса (ОАС) в роговице, а также уровня фермента супероксиддисмутазы (СОД), который дезактивирует супероксидные радикалы, превращая их в менее токсичный пероксид водорода. В исследование были включены 33 пациента (33 глаза) с КК I-III стадии: группу, где проводили стандартный УФ кросслиндинг (С-КЛР), составили 20 пациентов (20 глаз), акселерированный (А-КЛР) – 13 пациентов (13 глаз).

В слезе пациентов с КК установлено снижение ОАС и содержания СОД соответственно на 47% и 25,8% ($p < 0,05$). На рис. 6 представлена динамика показателей их уровней в слезной жидкости после стандартного и акселерированного УФ КЛР.

На 3-й день после УФ КЛР наблюдалось резкое статистически значимое снижение уровня ОАС и СОД в среднем на 49% ($p < 0,05$) и 61,6% ($p < 0,05$) соответственно с последующим восстановлением с 7-х суток наблюдения. Применение стандартного протокола УФ КЛР сопровождалось более выраженными изменениями в данных показателях по сравнению с другими протоколами.

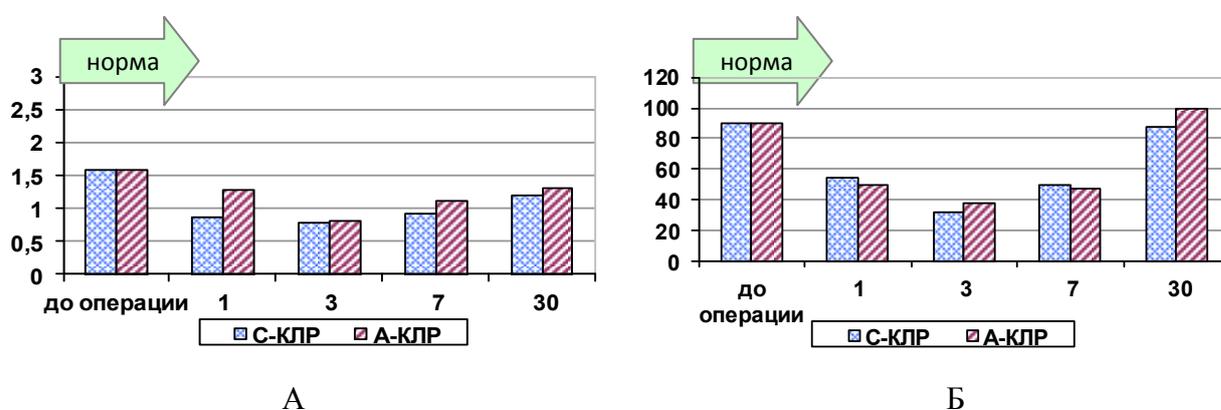


Рисунок 6 – Динамика ОАС (А) и содержания СОД (Б) в слезной жидкости пациентов с кератоконусом после стандартного (С-КЛР) и акселерированного (А-КЛР).

В ходе клинического исследования обследовано 376 пациентов (средний возраст $28,6 \pm 6,8$ лет) с КК различных стадий: субклиническая стадия - 27 глаз (4,6%), I стадия - 147 глаз (25,2%), II стадия – 218 (37,3%), III стадия – 116 (19,9%), IV - 76 глаз (13%) (Таблица 4).

Таблица 4 - Основные анатомо-функциональные показатели у пациентов с различной стадией кератоконуса

Стадии КК	Исследуемые показатели, в среднем				Число глаз, n
	НКОЗ	МКОЗ	Sph	Cyl	
Субклиническая	$0,61 \pm 0,27$	$0,87 \pm 0,15$	$-3,7 \pm 0,1$	$-1,7 \pm 0,09$	27
I	$0,22 \pm 0,12$	$0,7 \pm 0,1$	$-4,5 \pm 0,2$	$-3,4 \pm 0,22$	147
II	$0,1 \pm 0,02$	$0,55 \pm 0,07$	$-5,2 \pm 0,07$	$-5,6 \pm 0,16$	218
III	$0,06 \pm 0,02$	$0,2 \pm 0,05$	$-7,7 \pm 0,09$	$-7,9 \pm 0,16$	116
IV	$0,03 \pm 0,02$	$0,09 \pm 0,01$	$-10,4 \pm 0,05$	$-9,0 \pm 0,07$	76

По данным кератотопографии максимальная величина преломления сильного меридиана K_{max} в глазах со II и III стадиями КК составляла в среднем соответственно $58,4 \pm 5,8$ дптр и $63,8 \pm 3,7$ дптр. Симметричные кератэктазии выявлены в 31% случаев, асимметричные – в 69%.

На кератотопограммах отмечали характерные изменения роговичной поверхности в виде фигуры «галстук - бабочка», с нижней крутой зоной – в 257 глазах (44%) и по типу округлого выстояния роговицы в центральном или нижне-центральном отделе – в 56% случаев (Рисунок 7).

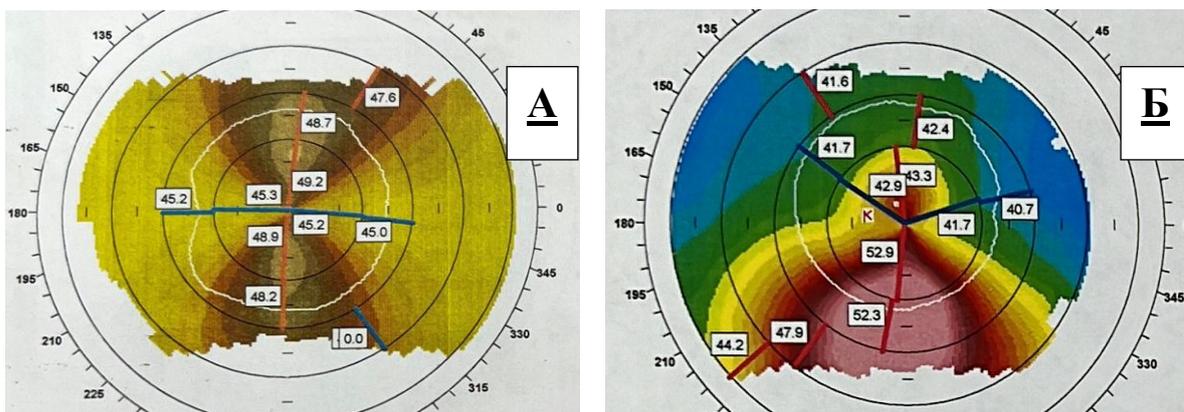


Рисунок 7 - Кератотопограмма пациентов с кератоконусом:
А - в виде галстука-бабочки; Б - округлого выстояния по центру.

УФ КЛР был выполнен в 532 глазах по одному из предложенных протоколов, распределение пациентов представлено в таблице 5. В 52 глазах по различным причинам кросслинкинг не был проведен, однако данные случаи оставались под динамическим наблюдением.

Таблица 5 - Распределение пациентов в зависимости от выбранного протокола

протокол	С-КЛР	А-КЛР	ИА-КЛР	ТЭ-КЛР	Мод. КЛР при тонких роговицах
n (532 глаза)	218	146	34	89	45
%	41%	27,4%	6,4%	16,7%	8,5%

В группе сравнения (147 пациентов, 218 глаз) проводили стандартную методику УФ КЛР. После лечения до момента эпителизации, которая в среднем завершалась к 2-3 дню, во всех случаях наблюдались светобоязнь, слезотечение, блефароспазм, снижение зрения. При биомикроскопическом осмотре выявлялся отек роговицы, зона дезэпителизации. После завершения эпителизации в 172

глазах (79%) в передних слоях стромы отмечалось возникновение псевдохейза, который сохранялся до 3 месяцев в 26% случаев (56 глаз), до 6 месяцев – в 8% случаев (17 глаз). При проведении ОКТ определялась демаркационная линия, при конфокальной микроскопии – лакунарный отек вокруг погибающих кератоцитов.

Для оценки эффективности УФ КЛР проводилось динамическое наблюдение изменения основных показателей прогрессии или стабилизации процесса до 10 лет (в среднем $7,8 \pm 6,2$ года). У большинства пациентов отмечалась стабилизация КК наряду с уменьшением показателей кератометрии до 2,0 дптр. У 17 пациентов (5,3%) данной группы в сроки от 1 до 5 лет наблюдались признаки прогрессирования заболевания, выражающиеся в увеличении преломляющей силы роговицы и снижении показателей пахиметрии.

Через 8 лет ($n=152$) отмечена стабилизация процесса в 144 глазу (94,7%), снижение показателя кератометрии более 2,0 дптр – в 48 глазах (33,3%), на 1,0-1,9 дптр – в 74 (51,4%), менее 1,0 дптр – в 13 (9,1%) и $\leq 0,5$ дптр положительной динамики – в 9 глазах (6,2%). Через 10 лет после УФ КЛР ($n=34$) роговичный астигматизм уменьшился в среднем на $1,2 \pm 0,31$ дптр, толщина роговицы – до $428 \pm 38,7$ мкм.

Трансэпителиальный КЛР с применением ионофореза выполнили 63 пациентам (89 глаз). Ранний послеоперационный псевдохейз в первые сутки после операции наблюдался в 100% случаев, через 1 месяц после лечения он нивелировался в 62,9% случаев. У 3 (4,8%) пациентов отмечали развитие стойкого хейза в сроки от 6 до 12 месяцев, что потребовало дополнительного назначения стероидов.

Улучшение показателей отмечалось через полгода после ТЭ-КЛР в виде постепенного снижения преломляющей силы роговицы, улучшения НКОЗ И МКОЗ, при этом динамика показателей толщины роговицы не была статистически значимой. Максимальное снижение преломляющей силы роговицы наступало к концу второго года после процедуры - снижение K_{ave} на $1,78 \pm 0,34$ дптр (в 53 глазах из 89 обследуемых глаз - 59,5%).

Через 2 года после ТЭ-КЛР в 40,5% случаев отмечалось постепенное повышение преломляющей силы на 1,0-2,5 Д ($p \leq 0,05$), что свидетельствовало о постепенном прогрессировании КК. Через 8 лет стабилизацию процесса отмеча-

ли только в 45 глазах (50,6%) со снижением средней преломляющей силы роговицы на $1,21 \pm 0,26$ дптр.

Акселерированный протокол КЛР при мощности 9 мВт/см^2 – 10 минут с деэпителизацией выполнен 105 пациентам (146 глаз), импульсно-акселерированный при мощности 9 мВт/см^2 – 20 минут с деэпителизацией (1 секунда облучение и 1 секунда пауза) – 28 пациентам (34 глаза).

Ни в одном случае не отмечалось интраоперационных осложнений. Эпителизация роговицы завершилась в среднем на $3,5 \pm 1,1$ день после процедуры в обеих группах. Основным побочным эффектом через 1 месяц после КЛР был стромальный псевдохейз, который отмечался в 122 глазах (83,6%) в группе А-КЛР и 24 глазах (70,6%) – в группе ИА-КЛР. Существенных различий между группами А-КЛР и ИА-КЛР по данным динамики НКОЗ, МКОЗ, роговичного астигматизма и максимальной преломляющей силы роговицы K_{max} не выявлено. Биомикроскопия глаз через 3 месяца показала наличие легкого хейза роговицы в 2 случаях после А-КЛР и в 1 – после ИА-КЛР. Через 12 месяцев в обеих группах отмечено статистически значимое улучшение показателей остроты зрения соответственно на $0,16 \pm 0,11$ и $0,13 \pm 0,09$ ($p < 0,001$).

В 17 случаях (11,6%) после А-КЛР в сроки до 2 лет наблюдались признаки прогрессирования заболевания, что выражалось в увеличении преломляющей силы роговицы. В сроки до 8 лет в подавляющем большинстве случаев (122 из 146 глаз, 83,6%) отмечена стабилизация процесса, снижение показателя кератометрии в среднем на $1,57 \pm 1,05$ дптр. Признаки дальнейшего прогрессирования КК и увеличение преломляющей силы от 0,5 до 1,5 дптр наблюдались в среднем через $3,7 \pm 0,92$ лет после А-КЛР в 24 глазах (16,4%).

33 пациентам (45 глаз) со значениями пахиметрии роговицы в тончайшей точке с толщиной эпителия менее 400 мкм проводили УФ КЛР с использованием линзы: I группа (27 глаз) – мягкой контактной линзы (МК-КЛР) (Soflens Daily Disposable® (Bausch and Lomb, США) (патент РФ № 2735377), II группа (18 глаз) – биолинзы из консервированного донорского материала («материал для восстановления роговицы» РУ №ФСР 2012/14148 от 23.12.2015) (патент РФ № 2739995).

Ни в одном случае не отмечалось интраоперационных осложнений. При выполнении процедуры средняя толщина роговицы после деэпителизации со-

ставила - 343 ± 88 мкм в I группе, после наложения мягкой контактной линзы – 455 ± 19 мкм, и 351 ± 102 мкм – во II группе, а после наложения биолинзы - 479 ± 97 мкм. Эпителизация роговицы завершилась на 3-4-й день после УФ КЛР в обеих группах.

В раннем послеоперационном периоде (1 неделя) отмечалось ухудшение НКОЗ и КОЗ в обеих группах и увеличение значений пахиметрии в среднем до 449 ± 67 мкм и 462 ± 67 мкм, соответственно. Это, как правило, связано с незначительным транзиторным отеком стромы на фоне апоптоза кератоцитов и свежей эпителизации роговицы. Клинически это выражалось в виде псевдохейза в эпителиальном слое и верхних слоях роговичной стромы.

Через 1 месяц наблюдалось незначительное улучшение НКОЗ с $0,05 \pm 0,02$ до $0,07 \pm 0,05$ и КОЗ – с $0,1 \pm 0,08$ до $0,2 \pm 0,1$ ($P_0 < 0,05$) соответственно у пациентов I группы и с $0,06 \pm 0,04$ до $0,09 \pm 0,02$ и КОЗ – с $0,13 \pm 0,07$ до $0,22 \pm 0,12$ ($P_0 < 0,05$) – II группы. Показатели преломляющей силы передней поверхности роговицы показывали негативную динамику в виде увеличения K_{max} : с $58,5 \pm 6,0$ дптр до $59,3 \pm 6,4$ дптр – в I группе и с $57,3 \pm 5,3$ до $59,1 \pm 8,2$ дптр – во II группе, при отсутствии статистической разницы между ними.

Через 3 месяца отмечалась положительная динамика в 36 случаях (80%): незначительное увеличение толщины роговицы, преимущественно за счет эпителиального слоя, сохранялась демаркационная линия. НКОЗ и КОЗ оставались стабильными на уровне $0,08 \pm 0,11$ и $0,2 \pm 0,15$ в I группе и $0,08 \pm 0,12$ и $0,21 \pm 0,17$ – во II, соответственно. Динамика показателей роговицы (кератометрия и пахиметрия) имела тенденцию к снижению. Толщина роговицы уменьшилась во всех случаях: с 387 ± 78 до 370 ± 65 мкм – в I группе и с 396 ± 102 до 365 ± 95 мкм – во II.

В сроки до 6 месяцев осложнений не наблюдалось. В обеих группах отмечали стабилизацию НКОЗ ($0,07 \pm 0,65$ и $0,08 \pm 0,15$ соответственно) и незначительное улучшение КОЗ – до $0,3 \pm 0,23$ и $0,33 \pm 0,19$, соответственно. Данные кератометрии показали снижение преломляющей силы роговицы K_{max} до $57,9 \pm 5,3$ Д и до $56,5 \pm 6,7$ Д соответственно в I и II группах. Толщина роговицы уменьшилась незначительно и составила соответственно 360 ± 59 мкм и 352 ± 107 мкм.

Сравнительная оценка клинической эффективности различных протоколов УФ КЛР представлена в таблице 6.

Таблица 6 - Динамика клинических показателей применения различных протоколов УФ-кросслинкинга в сроки до 2 лет

Показатели	Динамика изменения показателей					Стабилиз. (%)	n
	НКОЗ	КОЗ	Kmax (Д)	Kave (Д)	ТР (мкм)		
Исходные	0,22±0,13	0,57±0,26	53,56±1,19	50,87±2,76	478±21		532
С-КЛР	0,20±0,1	0,62±0,06	-3,52±0,87 *	-2,12±0,76*	-39±11	94,1%	218
ТЭ-КЛР	0,3±0,06	0,6±0,07	-1,78±1,35*	-1,22±0,26 *	-15±14	50,8%	89
А-КЛР	0,19±0,03	0,6±0,21	-2,78±0,23*	-1,82±0,21 *	-27±15	83,1%	146
ИА-КЛР	0,21±0,05	0,67±0,1	-3,06±0,56*	-1,56±0,7*	-23±2,5	83,6%	34
МП-КЛР	0,05±0,03	0,61±0,26	-4,6±2,23	-3,77±1,19	- 19±0,3	40%	45

Примечание: * $p < 0,05$; – достоверность различий показателя с дооперационными данными

Следует отметить, что наиболее выраженная динамика отмечалась после стандартного протокола и при применении акселерированных протоколов с деэпителизацией. Не было выявлено статистически значимой разницы в динамике остроты зрения с дооперационными показателями, а показатели кератометрии могут служить критерием оценки эффективности УФ КЛР.

Проведенное исследование показало положительный результат лечения при использовании различных протоколов УФ КЛР. При этом наибольшей выраженностью клинического эффекта обладает стандартный протокол. Меньшей эффективностью с высокой частотой стабилизации обладают акселерированный и импульсно-акселерированный протоколы. Трансэпителиальная процедура оказалась наименее эффективной при частоте стабилизации заболевания около 50%.

При ультратонких роговицах (350-400 мкм) акселерированный УФ КЛР с применением дополнительных средств (контактной линзы или биолинзы) является относительно безопасным методом лечения. Эффективность метода выражается в снижении показателей кератометрии более, чем на 1,0Д без каких-либо признаков повреждения эндотелия роговицы, однако стабилизации в отдаленном сроке удалось достичь только в 40% случаев. Несмотря на значимую разницу все протоколы имеют терапевтический эффект и могут применяться в клинической практике при определении четких показаний к выбору.

Анализ результатов лечения 110 глаз, в которых в 2012-2016 гг. был выполнен УФ КЛР, выявил 20 глаз (18,2%) с признаками дальнейшего прогрессирования КК (Таблица 7) в сроки от 2 до 7 лет (в среднем $4,8 \pm 1,6$ лет), преимущественно

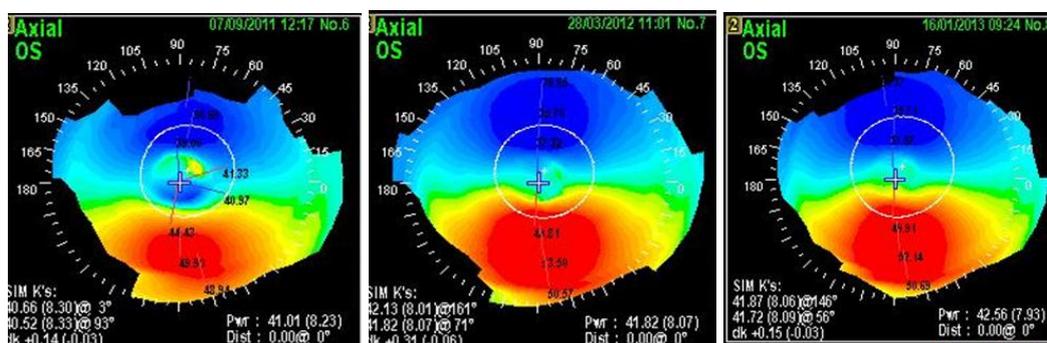
щественно после трансэпителиального протокола КЛР. На рисунке 8 видна динамика показателей кератометрии до и после проведения УФ КЛР.

Таблица 7 - Частота прогрессирования кератоконуса после различных протоколов первичного УФ-кросслинkinга

Показатель	протокол			общее кол-во
	С-КЛР	ТЭ-КЛР	А-КЛР	
n - кол-во глаз	51	29	30	110
частота прогрессии	2	12	6	20
%	3,9%	41%	20%	
срок (лет)	7,1±1,92*	2,1±0,92*	3,8±0,8*	3,1±1,2

Примечание: показатель между группами статистически значим *(p<0,05)

Выполнение повторного КЛР по стандартному протоколу возможно не ранее, чем через 2 года после первой процедуры, при полном восстановлении морфологической ультраструктуры роговицы и признаках прогрессирования КК. Повторный УФ КЛР показал высокую эффективность и безопасность в 100% случаев с развитием незначительного хейза - в 21% случаев и уплощением роговицы в среднем на 1,77 дптр, что, в конечном итоге, способствовало стабилизации КК.



А

Б

В

Рисунок 8 - Кератотопограмма в динамике кросслинkinга роговицы: А – исходные показатели; Б – после ТЭ-КЛР; В – после С-КЛР.

Эффективность УФ КЛР может оцениваться на основании послеоперационных изменений топографии роговицы и морфологических изменений по данным оптической когерентной томографии и конфокальной микроскопии. Для сравнительного анализа эффективности протоколов КЛР в 95 глазах с КК выполнялась оценка топографической локализации демаркационной линии в роговице после С-КЛР, А-КЛР и ТЭ-КЛР (Таблица 8).

Таблица 8 - Частота выявления демаркационной линии после УФ-протоколов в различные сроки

Протокол УФ КЛР	Сроки наблюдения			Число наблюдений, n
	1 месяц	3 месяца	6 месяцев	
С-КЛР	74%	31%	2,4%	42
А-КЛР	71%	26%	-	31
ТЭ-КЛР	47%	-	-	22

Отмечены также различия в глубине залегания ДЛ от центра (более глубокое) к периферии (поверхностно) после УФ-кросслинкинга (Рисунок 9).

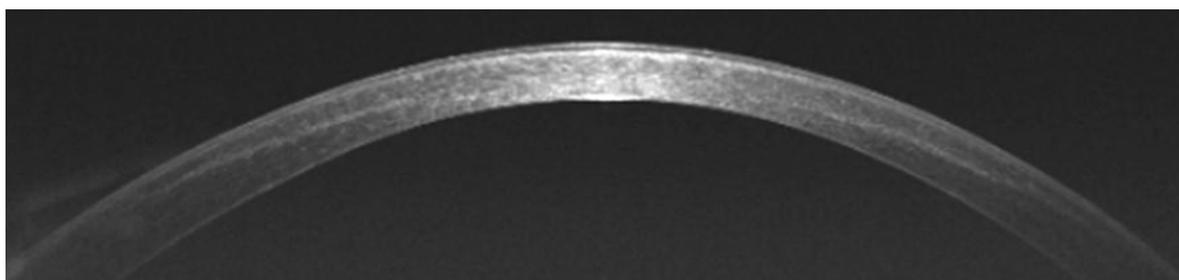


Рисунок 9 - Обзорная томограмма ОСТ с демаркационной линией после С-КЛР

Глубина залегания ДЛ по данным ОКТ в центре после применения различных протоколов УФ КЛР представлена на рисунке 10, что подтверждает разницу в их клинической эффективности.

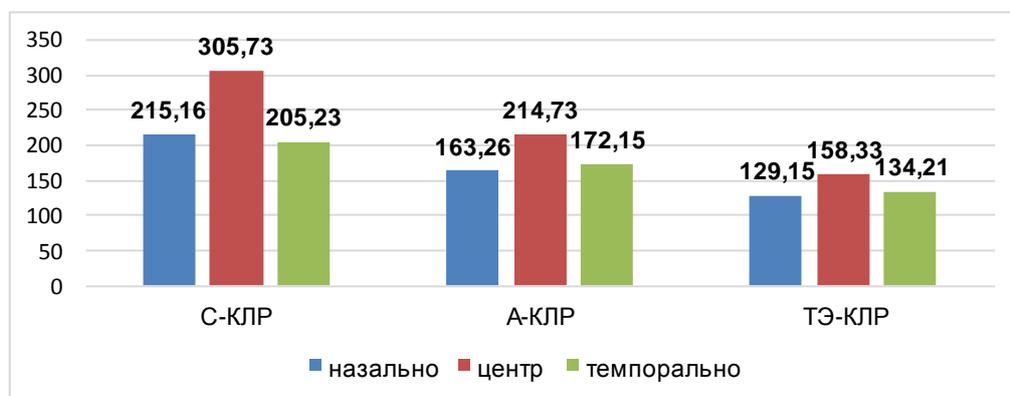


Рисунок 10 - Глубина залегания демаркационной линии в различных зонах роговицы после протоколов КЛР

Конфокальная микроскопия показала не только сходство патологических процессов в роговице, но и разную степень их выраженности после применения различных протоколов УФ КЛР. Появление апоптотических кератоцитов в виде сот с наличием вокруг них лакунарного отека отмечалось в передних слоях стромы, начиная с 1 недели, ядра кератоцитов не визуализировались. В ряде

случаев после КЛР наблюдались преходящие осложнения в виде помутнения роговицы, которое исчезало в сроки от 1 недели до 2 месяцев в зависимости от применяемого протокола. Сравнительная оценка плотности кератоцитов, отражающая процессы апоптоза, представлена в таблице 9.

Таблица 9 - Плотность кератоцитов на глубине 100-250 мкм по данным конфокальной микроскопии (кл/мм²)

Протокол	Сроки наблюдения					Число глаз, n=142
	до	7 дней	1 мес	6 мес	12 мес	
С-КЛР	283±21	202±11 *	212±18 *	254±17	265±25	n=70
А-КЛР	266±20	243±14 *	232±22 *	266±21	271±15	n=30
ТЭ-КЛР	271±13	263±22	270±24	272±11	279±16	n=42

Примечание: * p<0,05 – достоверность различий показателя при сравнении с дооперационными данными

Было выявлено, что применение протоколов с деэпителизацией (стандартный и акселерированный) вызывает более значимые морфологические изменения со статистически значимым снижением плотности кератоцитов в передней и средней строме. Вероятно, это связано с более агрессивным воздействием УФ-облучения и более существенными оксидативными процессами в роговице. При этом выраженность морфологических изменений прямо коррелирует с наличием этапа деэпителизации и длительностью облучения. Процессы репарации в виде репопуляции кератоцитов, резорбции отека и восстановления прозрачности роговичной ткани начинаются с 1-го месяца и практически завершаются к 6 месяцу после процедуры, затрагивая 2/3 роговичной ткани.

Морфологические исследования подтвердили безопасность повторного УФ КЛР, обратимость патологических изменений в роговице и разницу клинической эффективности используемых протоколов.

Установлено, что наиболее значимыми кератометрическими показателями по данным ORB-scan в диагностике КК являются иррегулярность поверхности роговицы в 3 мм зоне, толщина роговицы в центре, в наиболее тонкой точке и на периферии, а также максимальная элевация передней и задней поверхности роговицы, и элевации в наиболее тонкой точке. Нами разработана «Автоматизированная система диагностики кератоконуса» (свидетельство о государственной

регистрации программы ЭВМ № 201661115 от 21.12.2015 г.), в основе которой лежит шкала оценки комплекса анамнестических, биомикроскопических, кератотопографических, пахиметрических и элевационных показателей, распределенных по диагностической значимости на два типа: анамнестические (шкала значимости от 0 до 2) и клинико-функциональные (шкала значимости от 0 до 4) (Рисунок 11).

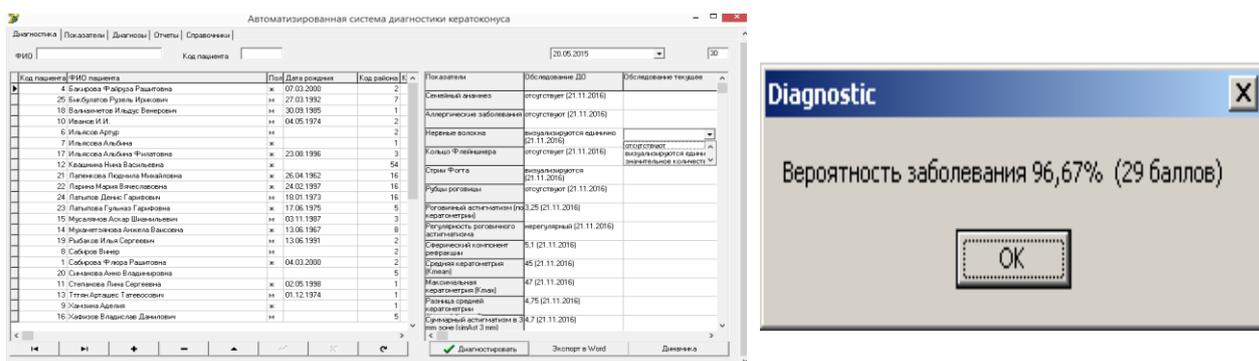


Рисунок 11 - Основное и Диалоговое окна программы.

Программа содержит справочник показателей, справочник критериев, характеристику стадий заболевания и пороговое значение суммарной значимости критериев. После завершения обработки введенных показателей при значениях вероятности по отношению к 100% во всплывающем диалоговом окне отображаются диагноз кератоконус или его отсутствие

Программа представляет собой инструмент, который облегчает процесс диагностики и мониторинга КК, повышает точность диагностики и позволяет анализировать течение заболевания в динамике, а также предлагает персонализированный алгоритм ведения пациентов, учитывая оцененный риск.

Программа классифицирует пациентов на четыре стадии по степени риска развития КК путем оценки ключевых показателей (наличие кольца Флейшера, стрий Фогта, рубцов роговицы, различных степеней роговичного астигматизма и др.). Вероятность развития КК, определенная программой, ранжируется в 3 группы с предложением индивидуальных рекомендаций о частоте динамического наблюдения, возможности проведения профилактического УФ-КЛР (Таблица 10).

Таблица 10 - Распределение пациентов в зависимости от риска развития кератоконуса

Выделяемая группа	риск развития КК, %	оценка риска развития
1-ая группа	0-55	низкий
2-ая группа	56-85	высокий
3-я группа	86-99	субклинический КК

На основании данных анализа риска развития КК разработан алгоритм тактики ведения пациентов: 1-я группа – возможно выполнение рефракционных операций, 2-я группа – более частое динамическое наблюдение и необходимость выполнения УФ-КЛР, 3-я группа (субклинический КК) – лазерная коррекция противопоказана. Пациентам 3-ей группы рекомендовали динамическое наблюдение в сроки 3, 6, 12 месяцев или выполнение профилактического ТЭ-КЛР без дезэпителизации в стандартном режиме. Пациентам с отрицательной динамикой кератобиометрических показателей с переходом в манифестную форму КК рекомендовали проведение одного из модифицированных протоколов УФ-КЛР (Рисунок 12).

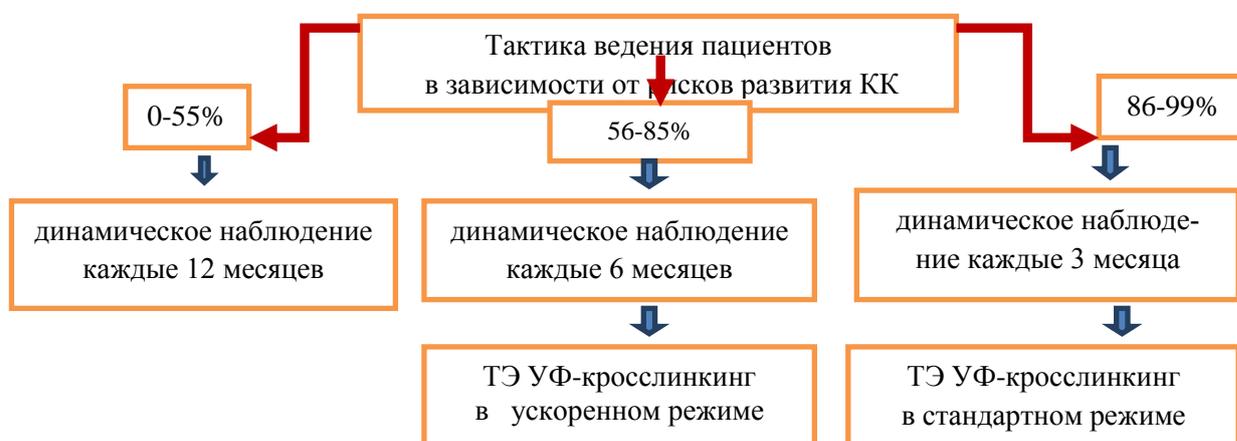


Рисунок 12 - Алгоритм хирургического подхода на основе оценки рисков развития КК

Для выбора оптимального протокола УФ КЛР в клинической практике мы определили наиболее значимые признаки для ранжирования показателей (Таблица 11).

Таблица 11 - Шкала значимости отдельных признаков и влияния на течение кератоконуса

Показатели	Баллы	Критерии
возраст пациента	4	14-20
	3	21-29 лет
	2	30-35 лет
	1	> 35 лет
темпы прогрессии в течение года	3	быстрая прогрессия - > 1,0Д
	2	медленная прогрессия – 0,5-1,0Д
	1	малозначимая прогрессия - < 0,5Д
сроки течения болезни	4	1-2 года
	3	2 - 4 года
	2	4-8 лет
	1	до 10 лет

В зависимости от наличия значимых критериев можно дать оценку течению заболевания и предположить предпочтительный протокол УФ КЛР для максимальной клинической эффективности при минимальном вмешательстве. Суммарное количество баллов является условным ориентиром в выборе протокола:

- до 3 баллов – трансэпителиальный акселерированный протокол
- 4 – 5 баллов – трансэпителиальный стандартный протокол
- 6 – 9 баллов – акселерированный протокол с деэпителизацией
- 10 - 15 баллов – стандартный протокол с деэпителизацией.

Таким образом, был составлен алгоритм выбора тактики ведения пациентов с КК и протокола УФ-кросслинkinга в различных клинических ситуациях (Рисунок 13).



Рисунок 13 - Алгоритм выбора тактики и протокола кросслинkinга.

На основании предложенного алгоритма следует, что наличие молодого возраста, быстрого прогрессирования и развитой стадии КК требует выбора стандартного протокола УФ КЛР. Наличие тонкой роговицы (менее 400 мкм) определит выбор предложенного модифицированного протокола.

Таким образом, созданная система лечения пациентов с кератоконусом методом ультрафиолетового кросслинкинга роговицы на основании оценки результатов эпидемиологических и экспериментально-клинических исследований, дифференцированного подхода к выбору протокола процедуры, разработки хирургических технологий и медицинских изделий позволяет повысить эффективность лечения, обеспечивая стабилизацию и профилактику прогрессирования данного заболевания. Выбор протокола кросслинкинга должен быть основан на многих факторах и всегда индивидуален, но при соблюдении принципиальных условий отдельных вариантов комбинаций клинических показателей можно добиться эффективного и безопасного клинического эффекта.

ВЫВОДЫ

1. Создана система лечения пациентов с кератоконусом методом ультрафиолетового кросслинкинга роговицы, позволяющая достичь стабилизации процесса и обеспечить профилактику прогрессирования заболевания в 50,8-94,7% случаев с уменьшением преломляющей силы роговицы на 0,5-2,4 дптр в результате ее уплощения, усовершенствованные медицинские изделия и клинические протоколы являются эффективными и безопасными.
2. Впервые на основании проведенных популяционных исследований с 2018 по 2023 гг. выявлен рост распространенности кератоконуса в Республике Башкортостан по данным обращаемости с 5,9 до 9,0, и заболеваемости – с 1,9 до 2,3 на 100000 населения. Установлено, что заболевание носит преимущественно спорадический характер, при этом в общей популяции КК у мужчин выявляется в 2 раза чаще (соотношение лиц мужского и женского пола у детей и подростков составило 3,6:1 или 78,2% к 21,8%;, у лиц среднего возраста – 2,6:1 или 72,3% к 27,7%, у лиц в возрасте 85+ лет – 1:1,3 или 45,5% к 54,5%), у городских жителей – почти в 3 раза чаще, чем у сельских (соответственно 75,5% и 24,5%). Манифестация заболевания у мужчин наступала

раньше в среднем на $4,0 \pm 0,3$ года, чем у женщин, при этом за медицинской помощью они также обращались на $2,9 \pm 0,3$ года раньше ($p < 0,02$). Распространенность пограничных состояний увеличивалась с возрастом, составляя: в группе детей и подростков – 0,086%, у лиц 40-80 лет – 2,11%, а среди респондентов 85+ лет – 2,75%. На основании анализа кератотопограмм в разных возрастных группах населения установлена частота встречаемости КК: у детей и подростков - 0,02% ($n=4933$), у лиц 40-80 лет – 0,07% ($n=5899$), а среди респондентов в возрасте 85 и больше - 0,06% ($n=1526$), соответственно.

3. Установлено, что у пациентов с кератоконусом отмечается снижение общего антиоксидантного статуса и уровня супероксиддисмутазы слезной жидкости на 47% и 25,8% ($p < 0,05$), соответственно. После УФ-кросслинкинга роговицы отмечается статистически значимое снижение исходных уровней данных показателей в среднем на 49% ($p < 0,05$) и 61,6% ($p < 0,05$), соответственно с последующей тенденцией к восстановлению показателей, начиная с 7-х суток наблюдения. УФ кросслиндинг роговицы сопровождается активацией процессов свободно-радикального окисления, что подтверждается ростом значений светосуммы люминолзависимой хемилюминесценции в 2,6 раза во влаге передней камеры глаз экспериментальных животных. УФ кросслиндинг не вызывает некротических изменений в ткани роговицы.
4. Разработана отечественная система применения УФ кросслинкинга, основанная на использовании предложенных инновационных устройств (аппараты «УФалинк», «УФалинк Квант», «ИОН»), средств (фотопротектор «Декстралинк») и клинических протоколов (стандартный, трансэпителиальный, акселерированный, импульсно-акселерированный), обеспечивающая клинико-функциональную реабилитацию пациентов с кератоконусом.
5. На основании клинических исследований установлено, что эффективность УФ-кросслинкинга выше при максимально допустимых параметрах длительности облучения и удалении эпителиального слоя роговицы. Это способствует стабилизации течения заболевания в сроки до 7 лет с уплощением роговицы: при стандартном протоколе – в 94,7% случаев, при акселерированном – в 83,1% случаев и при трансэпителиальном – в 50,8% случаев со снижением средней преломляющей силы роговицы Kave на $2,12 \pm 0,76$ дптр, $1,82 \pm 0,21$ дптр и $1,22 \pm 0,26$ дптр, соответственно. Через 10 лет после УФ КЛР

(n=34) роговичный астигматизм уменьшился в среднем на $1,2 \pm 0,31$ дптр, толщина роговицы – до $428 \pm 38,7$ мкм. Прогрессирование кератоконуса после выполнения первой процедуры УФ кросслинкинга отмечено у 18,2% пациентов в среднем через $4,8 \pm 3,1$ лет. Повторный кросслиндинг, выполненный через 2 года после первого, обеспечивает стабилизацию процесса в течение следующих 5 лет с уменьшением преломляющей силы роговицы в среднем на $3,77 \pm$ дптр.

6. Оценка морфологических изменений роговицы на фоне применения различных протоколов УФ-кросслинкинга показала, что демаркационная линия верифицируется в среднем через 1 месяц при стандартном протоколе в 74% случаев и локализуется на глубине $305,73 \pm 41,08$ мкм, при акселерированном – в 71% случаев на глубине $214,73 \pm 42,18$ мкм, при трансэпителиальном – в 47% случаев на глубине $158,33 \pm 38,12$ мкм, что объясняет различие клинической эффективности. Морфологические изменения после УФ-кросслинкинга роговицы характеризуются лакунарным отеком стромы, снижением плотности кератоцитов в передних и средних слоях (на глубине до 250 мкм) (от 3 до 28,6%, $p < 0,05$) в первые 30 дней с последующим восстановлением. Плотность ретинального пигментного эпителия в послеоперационном периоде существенно не изменялась при разных протоколах, что свидетельствует об их безопасности в отношении сетчатки.
7. Разработанная «Автоматизированная система диагностики кератоконуса» позволила создать алгоритм ведения пациентов с различной степенью риска развития и прогрессирования заболевания, выбора оптимального лечебного протокола с применением УФ-кросслинкинга.
8. Разработан алгоритм лечения пациентов с риском развития кератоконуса, при котором выбор оптимального протокола УФ кросслинкинга базируется на балльной оценке клинических критериев: до 3 баллов – трансэпителиальный акселерированный протокол, 4–5 баллов – трансэпителиальный стандартный протокол, 6–9 баллов – акселерированный протокол с деэпителизацией, 10–15 баллов – стандартный протокол с деэпителизацией.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Разработанные устройства и фотосенсибилизаторы для УФ КЛР являются безопасными и рекомендуются для широкого применения в офтальмологической практике при лечении пациентов с КК. Для безопасного и эффективного проведения ультрафиолетового сшивания роговицы необходимо насыщение стромы рибофлавином, что обычно достигается за счет деэпителизации на достаточной площади (не менее 8-9 мм).

На основании оценки эффективности различных протоколов УФ кросслинкинга, в клинической практике рекомендовано использование стандартного протокола у молодых пациентов с ранней манифестацией заболевания, быстрым его прогрессированием. У пациентов в возрасте старше 25 лет с поздней манифестацией и медленным прогрессированием оптимальным является использование модифицированных протоколов с ускоренным облучением. Применение трансэпителиального протокола целесообразно у пациентов с высоким риском развития инфекционных осложнений и хейза, а также в качестве стартовой терапии при субклинической форме заболевания и в педиатрической практике.

Рекомендуется оценивать эффективность УФ КЛР методом ОСТ роговицы в сроки от 2 до 6 недель, динамику кератотопографических показателей – в сроки от 6 месяцев до 5 лет.

Разработанная на основании бальной шкалы значимости клинических признаков «Автоматизированная система диагностики кератоконуса» и предложенный алгоритм выбора клинического протокола кросслинкинга позволяют оптимизировать лечебный процесс и повысить эффективность терапии.

Учитывая патогенетические механизмы развития болезни и влияние УФ КЛР на роговицу целесообразно наряду с традиционным лечением применять антиоксидантную и противовоспалительную терапию в сроки до 6 месяцев. При наличии признаков прогрессирования заболевания после УФ КЛР возможно выполнение повторной процедуры по стандартному протоколу.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Бикбов, М.М. Имплантация интрастромальных роговичных сегментов Keraring в сочетании с одномоментным кросслинкингом роговичного коллагена в лечении эктазий роговицы / М.М. Бикбов, Э.Л. Усубов, А.Х. Исхакова // **Катарактальная и рефракционная хирургия.** - 2012. - Т. 12. - № 4. - С. 27-30.

2. Бикбов, М.М. Динамика содержания рибофлавина во влаге передней камеры глаза кролика при трансэпителиальном насыщении роговицы / М.М. Бикбов, Г.М. Бикбова, А.Р. Халимов, **Э.Л. Усубов**, Н.Б. Зайнуллина // **Медицинский вестник Башкортостана**. - 2013. - Т. 8. - № 4. - С. 58-61.
3. Бикбов, М.М. Имплантация интрастромальных роговичных сегментов Keraring в коррекции остаточных аметропий после эпикератоластики по поводу кератоконуса / М.М. Бикбов, В.К. Суркова, **Э.Л. Усубов**, А.Х. Исакова // **Катарактальная и рефракционная хирургия**. - 2013. - Т. 13. - № 1. - С. 14-17.
4. Бикбов, М.М. Содержание рибофлавина во влаге передней камеры глаза при стандартной и модифицированной методике кросслинкинга. Экспериментальное исследование / М.М. Бикбов, Н.Е. Шевчук, Г.М. Бикбова, А.Р. Халимов, **Э.Л. Усубов**, Н.Б. Зайнуллина // **Катарактальная и рефракционная хирургия**. - 2013. - Т. 13. - № 3. - С. 43-46.
5. Суркова, В.К. Клинические результаты лечения пеллюцидной дегенерации роговицы методом кросслинкинга роговичного коллагена / В.К. Суркова, М.М. Бикбов, **Э.Л. Усубов**, Н.Б. Зайнуллина // **Вестник Оренбургского государственного университета**. - 2014. - № 12 (173). - С. 298-300.
6. Бикбов, М.М. Корреляция биомеханических свойств роговицы с данными конфокальной микроскопии у пациентов с кератоконусом после кросслинкинга роговичного коллагена / М.М. Бикбов, Н.Б. Зайнуллина, В.К. Суркова, А.Р. Халимов, **Э.Л. Усубов** // **Точка зрения. Восток - Запад**. - 2015. - № 1. - С. 33-35.
7. **Усубов, Э.Л.** Контактная коррекция кератоконуса в сочетании с кросслинкингом роговицы / **Э.Л. Усубов**, И.И. Рахматова, К.Х. Оганисян, С.Г. Гумерова // **Точка зрения. Восток - Запад**. - 2015. - № 1. - С. 53-55.
8. Бикбов, М.М. Кросслинкинг склеры с рибофлавином и ультрафиолетом А (UVA). Обзор литературы // М.М. Бикбов, В.К. Суркова, **Э.Л. Усубов**, М.Н. Астрелин // **Офтальмология**. - 2015 - №4. - С. 4-8.
9. Бикбов, М.М. Результаты лечения кератоэктазий методом кросслинкинга роговицы у детей и подростков / М.М. Бикбов, Н.Б. Зайнуллина, Г.Х. Зайнутдинова, **Э.Л. Усубов**, К.Х. Оганисян, Е.Э. Лукьянова // **Офтальмохирургия**. - 2015. - № 3. - С. 43-46.
10. **Усубов, Э.Л.** Стандартный и трансэпителиальный кросслинкинг роговичного коллагена в лечении кератоконуса у подростков / **Э.Л. Усубов**, Н.Б. Зайнуллина, Г.Х. Зайнутдинова, Е.Э. Лукьянова // **Материалы X Съезда офтальмологов России**. – М., 2015. - С. 270а.
11. **Усубов, Э.Л.** Изменение биомеханических свойств роговицы пациентов с кератоконусом после кросслинкинга роговичного коллагена / **Э.Л. Усубов**, Н.Б. Зайнуллина, В.К. Суркова // **Материалы X Съезда офтальмологов России**. – М., 2015. - С. 200а.
12. Бикбов, М.М. Ультрафиолетовый кросслинкинг роговицы / М.М. Бикбов, А.Р. Халимов, **Э.Л. Усубов** // **Вестник Российской академии медицинских наук**. - 2016. - Т. 71. - № 3. - С. 224-232.
13. Бикбов, М.М. Клинико-эпидемиологические характеристики первичных кератоэктазий в Республике Башкортостан / М.М. Бикбов, **Э.Л. Усубов**, В.К. Суркова, К.Х. Оганисян // **Точка зрения. Восток - Запад**. - 2016. - № 4. - С. 8-10.
14. Бикбов, М.М. Изучение полиморфизмов в гене sod1 у пациентов с кератоконусом / М.М. Бикбов, К.Х. Титоян, **Э.Л. Усубов**, Р.Р. Хасанова, С.Л. Лобов, Л.У. Джемилева, Э.К. Хуснутдинова // **Точка зрения. Восток - Запад**. - 2017. - № 1. - С. 7-9.
15. Зайнуллина, Н.Б. Трансэпителиальный кросслинкинг роговицы в лечении решетчатой дистрофии (случай из практики) / Н.Б. Зайнуллина, **Э.Л. Усубов**, Е.М. Гарипова, З.Р. Муслимова, Р.М. Бикбулатов // **Точка зрения. Восток - Запад**. - 2017. - № 1. - С. 87-89.
16. Бикбов, М.М. Влияние фотосенсибилизаторов на проницаемость склеральной ткани для ультрафиолета а в эксперименте / М.М. Бикбов, В.К. Суркова, **Э.Л. Усубов**, С.В. Харитонов, М.Н. Астрелин // **Катарактальная и рефракционная хирургия**. - 2017. - Т. 17. - № 1. - С. 32-35.
17. Бикбов, М.М. Ультрафиолетовый кросслинкинг роговицы (обзор литературы) / М.М. Бикбов, А.Р. Халимов, **Э.Л. Усубов**, Р.А. Казакбаев Л.И. Халимова // **Oftalmologiya**. - 2017. - № 2 - С. 117-123.
18. Бикбов, М.М. Оценка значимости показателей проекционного сканирующего кератотопографа в диагностике субклинического кератоконуса / М.М. Бикбов, В.К. Суркова, **Э.Л. Усубов**, К.Х. Титоян // **РМЖ. Клиническая офтальмология**. - 2017. Т. 17. - № 3. - С. 145-149.

19. Бикбов, М.М. Результаты лечения пеллюцидной маргинальной дегенерации роговицы методом роговичного кросслинкинга / М.М. Бикбов, В.К.Суркова, А.Р. Халимов, Э.Л. Усубов // **Вестник офтальмологии.** - 2017. - Т. 133. - № 3. - С. 58-66.
20. Bikbova, G. Complete corneal ring (myoring) implantation versus Myoring implantation combined with corneal collagen crosslinking for keratoconus: 3-year follow-up / G. Bikbova, G. Kazakbaeva, M. Bikbov, E. Usubov // *International Ophthalmology.* - 2017. - Т. 37. - № 3. - С. 1285-1293.
21. **Бикбов, М.М.** Безопасность кросслинкинга склеры с рибофлавином/ультрафиолетом А (UVA) для структур глаза в эксперименте / М.М. Бикбов, В.К. Суркова, Э.Л. Усубов, Д.С. Вишняков, М.Н.Астрелин // **Офтальмохирургия.** - 2017. - №4. - С. 45-49.
22. Бикбов, М.М. Проницаемость склеральной ткани для ультрафиолета А в эксперименте / М.М. Бикбов, В.К. Суркова, Э.Л. Усубов, С.В. Харитонов, А.Б. Симонов, М.Н. Астрелин // **Офтальмология.** - 2017. - № 4. - С. 363–367.
23. Бикбов, М.М. Роль генетических факторов в развитии кератоконуса / М.М. Бикбов, Э.Л. Усубов, К. Х. Оганисян, С. Л. Лобов, Л. У. Джемилева, Е. К. Хуснитдинова, Р. Р. Хасанова // **Генетика.** - 2017. Т. 53. - № 5. - С. 519-527.
24. Бикбов, М.М. Изучение антиоксидантной активности роговицы при различных методиках кросслинкинга роговичного коллагена в эксперименте / М.М. Бикбов, В.К.Суркова, Э.Л. Усубов, А.Р. Халимов, Л.И. Халимова, К.Х. Титоян // *Современные технологии в офтальмологии.* - 2017. - № 6. - С. 223-226.
25. Бикбов, М.М. Топографическая локализация демаркационной линии после УФ-кросслинкинга роговицы при прогрессирующем кератоконусе / М.М. Бикбов, В.К. Суркова, А.Р. Халимов, Э.Л. Усубов, Л. И. Халимова // **Офтальмология.** - 2018. - № 1. - С. 32–37.
26. Бикбов, М.М. Безопасность ультрафиолетового кросслинкинга склеры в эксперименте in vivo / М.М. Бикбов, В.К.Суркова Э.Л. Усубов, М.Н.Астрелин // **Известия Российской военной медицинской академии.** - 2018. - Т. 37. - № 2. - С. 91-94.
27. Бикбов, М.М. Кератоконус в Республике Башкортостан. Гендерные и половые аспекты / М.М. Бикбов, К.Х. Титоян, В.К.Суркова, Э.Л. Усубов // *Российский общенациональный офтальмологический форум.* - 2018. - Т. 1. - С. 151-154.
28. Бикбов, М.М. Мониторинг кератобиометрических показателей роговицы у пациентов с кератоконусом / М.М. Бикбов, Э.Л. Усубов, Е.Э. Лукьянова, К.Х. Титоян, Р.А.Казакбаев // *Точка зрения. Восток - Запад.* - 2018. - № 1. - С. 9-11.
29. Халимова, Л.И. Изучение антиоксидантной активности роговицы при различных методиках кросслинкинга роговичного коллагена в эксперименте / Л.И. Халимова, С.Г. Гумерова, Э.Л. Усубов, А.Р.Халимов // *Точка зрения. Восток - Запад.* - 2018. - № 1. - С. 105-108.
30. **Усубов, Э.Л.** Удачный исход кератопластики при кератоконусе после развившейся болезни роговичного трансплантата (клинический случай) / Э.Л. Усубов, А.Ф.Зайнетдинов, Р.И. Хикматуллин // *Точка зрения. Восток - Запад.* - 2018. - № 1. - С. 114-117.
31. Бикбов, М.М. Топографическая локализация демаркационной линии после уф-кросслинкинга роговицы при прогрессирующем кератоконусе / М.М. Бикбов, В.К. Суркова, Э.Л. Усубов, А.Р. Халимов, Л.И.Халимова // **Офтальмология.** - 2018. - Т. 15. - № 1. - С. 32-37.
32. Бикбов, М.М. 8-летние результаты кросслинкинга роговицы по стандартному протоколу при прогрессирующем кератоконусе / М.М. Бикбов, В.К. Суркова, Э.Л. Усубов // *Современные технологии в офтальмологии.* - 2018. - № 2. - С. 55-58.
33. Бикбов, М.М. Изучение наследственных форм кератоконуса / М.М. Бикбов, В.К. Суркова, Э.Л. Усубов, К.Х.Титоян // *Современные технологии в офтальмологии.* - 2018. - № 3. - С. 22-24.
34. Халимов, А.Р. Декстран и его значение в офтальмологическом растворе рибофлавина для ультрафиолетового кросслинкинга роговичного коллагена / А.Р. Халимов, Н.Е. Шевчук, В.К. Суркова, Э.Л. Усубов // *Российский общенациональный офтальмологический форум.* – 2019. - Т. 1. - С. 201-205.
35. Халимов, А.Р. Морфологические изменения в роговице при кератоконусе / А.Р. Халимов, В.К. Суркова, Л.И.Халимова, Э.Л. Усубов // *Точка зрения. Восток - Запад.* - 2019. - № 1. - С. 82-84.
36. Бикбов, М.М. Сквозная и передняя послойная кератопластика / М.М. Бикбов, Э.Л. Усубов, А.Ф. Зайнетдинов // *Точка зрения. Восток - Запад.* - 2019. - № 1. - С. 89-92.
37. Бикбов, М.М. Случай abortивного течения кератоконуса после поверхностного ранения роговицы / М.М. Бикбов, Э.Л. Усубов, Э.М. Рахимова, Ю.А. Русакова // *Точка зрения. Восток - Запад.* - 2019. - № 1. - С. 101-105.

38. Бикбов, М.М. Фемтолазер-ассистированная задняя послойная кератопластика с инвертированным формированием трансплантата / М.М. Бикбов, **Э.Л. Усубов**, Н.А. Никитин, Ю.А. Русакова, А.Ф. Зайнетдинов, Э.М. Рахимова // Точка зрения. Восток - Запад. - 2019. - № 1. - С. 12-15.
39. Усубов, Э.Л. Случай задней послойной кератопластики при эндотелиальной недостаточности сквозного роговичного трансплантата / **Э.Л. Усубов**, Э.М. Рахимова, Ю.А. Русакова, А.Ф. Зайнетдинов // Современные технологии в офтальмологии. - 2019. - № 4. - С. 256-250.
40. Усубов, Э.Л. Комбинированный способ лечения кератоконуса с применением фемтолазерной передней послойной кератопластики и кросслинкинга (клинический случай) / **Э.Л. Усубов**, А.Ф. Зайнетдинов // Современные технологии в офтальмологии. - 2019. - № 5. - С. 314-317.
41. **Усубов, Э.Л.** Повторный кросслинкинг роговицы при прогрессирующем кератоконусе / Э.Л. Усубов // **Офтальмология**. - 2019. - Т. 16. - № S1. - С. 56-60.
42. Халимов, А.Р. Локальный антиоксидантный статус после ультрафиолетового кросслинкинга роговицы у пациентов с кератоконусом / А.Р. Халимов, Л.И. Халимова, **Э.Л. Усубов** // **Офтальмология**. - 2019. - Т. 16. - № S1. - С. 74-7.
43. Скородумова, Л.О. Изучение ассоциации с кератоконусом однонуклеотидных вариантов в гене COL5A1 и прилегающем межгенном пространстве в когорте пациентов из России / Л.О. Скородумова, А.В. Белодедова, Е.С. Захарова, Е.И. Шарова, М.М. Бикбов, **Э.Л. Усубов**, О.П. Антонова, Б.Э.Малюгин // **Офтальмохирургия**. 2020. - № 1. - С. 6-13.
44. Бикбов, М.М. Кросслинкинг тонких роговиц: современное видение проблемы. Обзор литературы / М.М. Бикбов, Ю.А. Русакова, **Э.Л. Усубов**, Э.М. Рахимова // **Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)**. - 2020. - Т. 5. - № 5. - С. 73-80.
45. **Усубов, Э.Л.** Случай повторной эктазии роговицы у пациента с кератоконусом после передней послойной кератопластики и фоторефракционной кератэктомии / **Э.Л. Усубов**, Э.М. Рахимова, А.А. Фахретдинова // Точка зрения. Восток - Запад. - 2020. - № 2. - С. 81-84.
46. Бикбов, М.М. Акселерированный кросслинкинг при тонких роговицах у пациентов с прогрессирующим кератоконусом. Предварительные результаты / М.М. Бикбов, Ю.А. Русакова, **Э.Л. Усубов**, Э.М.Рахимова // Точка зрения. Восток - Запад. - 2020. - № 2. - С. 9-13.
47. Халимов, А.Р. Результаты экспериментального исследования устройства для ультрафиолетового кросслинкинга роговицы "Уфалинк Квант" / А.Р. Халимов, Н.Е. Шевчук, В.К. Суркова, Г.М. Казакбаева, **Э.Л. Усубов** // Точка зрения. Восток - Запад. - 2020. - № 1. - С. 14-17.
48. Бикбов, М.М. Эндотелиальная кератопластика (обзор литературы) / М.М. Бикбов, **Э.Л. Усубов**, Э.М. Рахимова, Ю.А. Русакова // Точка зрения. Восток - Запад. - 2020. - № 1. - С. 88-91.
49. **Усубов, Э.Л.** Модифицированная передняя послойная кератопластика при терминальных стадиях кератоконуса // **Э.Л. Усубов**, А.Ф. Зайнетдинов // Современные технологии в офтальмологии. - 2020. - № 4 (35). - С. 82-83.
50. **Усубов, Э.Л.** Локализация демаркационной линии стромы после непрерывного и импульсного акселерированного УФ кросслинкинга роговицы у пациентов с кератоконусом / **Э.Л. Усубов**, Л.И.Халимова // Современные технологии в офтальмологии. - 2020. - № 4 (35). - С. 83-84.
51. Бикбов, М.М. Интраокулярная коррекция аметропии при кератоконусе / М.М. Бикбов, О.И. Оренбуркина, **Э.Л. Усубов**, И.Ф.Нуриев // **Вестник офтальмологии**. - 2020. - Т. 136. - № 5. - С. 123-128.
52. **Усубов, Э.Л.** Задняя послойная кератопластика при эндотелиальной недостаточности сквозного роговичного трансплантата / **Э.Л. Усубов**, Э.М. Рахимова, Ю.А. Русакова // **Медицинский вестник Башкортостана**. - 2020. - Т. 15. - № 6 (90). - С. 119-122.
53. Бикбов, М.М. Кератопластика при кератоконусе: преимущества и недостатки / М.М. Бикбов, **Э.Л. Усубов**, А.Ф. Зайнетдинов // **Российский офтальмологический журнал**. - 2021. - Т. 14. - № 4. - С. 130-136.
54. Skorodumova, L.O. Rare single nucleotide variants in COL5A1 promoter do not play a major role in keratoconus susceptibility associated with RS1536482 / L.O. Skorodumova, A.V. Belodedova, E.I. Sharova, E.S. Zakharova, L.N. Iulmetova, O.P. Antonova, B.E. Malyugin, M.M. Bikbov, **E.L. Usubov**, O.V. Selezneva, A. Levchenko, O.Y. Fedorenko, S.A. Ivanova, R.R.Gainetdinov // **BMC Ophthalmology**. - 2021. - Vol. 21. - № 1. - P. 357.
55. Халимов, А.Р. Морфологическая оценка изменений в роговице экспериментальных животных после ультрафиолетового кросслинкинга / А.Р. Халимов, **Э.Л. Усубов** // Точка зрения. Восток - Запад. - 2021. - № 1. - С. 66-69.

56. **Усубов, Э.Л.** Применение раск-кросслинкинга при инфекционных кератитах и неэффективности местной консервативной терапии (клинические случаи) / **Э.Л. Усубов, Ю.А. Русакова, А.Э. Бабушкин** // Точка зрения. Восток - Запад. - 2022. - № 2. - С. 81-85.
57. **Усубов, Э.Л.** Глубокая передняя послойная и сквозная кератопластика при развитой и далекозашедшей стадии кератоконуса / **Э.Л. Усубов, А.Ф. Зайнетдинов** // Точка зрения. Восток - Запад. - 2021. - № 4. - С. 44-47.
58. **Усубов, Э.Л.** Сравнительная оценка результатов комбинированного применения различных методов лечения: кросслинкинга роговицы, имплантации интрастромальных роговичных колец-сегментов и трансэпителиальной топографической фоторефрактивной кератэктомии при лечении кератоконуса / **П.М. Магеррамов, Э.Л. Усубов** // Точка зрения. Восток - Запад. - 2022. - № 2. - С. 46-53.
59. **Халимов, А.Р.** Фотодинамическая терапия в офтальмологии / **А.Р. Халимов, В.К. Суркова, Э.Л. Усубов** // Точка зрения. Восток-Запад. – 2023. - № 1. – С. 26-30.
60. **Усубов, Э.Л.** Хирургическое лечение первичных дистрофий роговицы / **Э.Л. Усубов, И.Д. Валишин, К.Х. Титоян, Г.З. Ибрафилова** // Точка зрения. Восток-Запад. – 2023. - № 3. С. 50-55.
61. **Бикбов, М.М.** Распространенность кератоконуса и пограничных состояний по данным эпидемиологических исследований / **М.М. Бикбов, Э.Л. Усубов, Т.Р. Гильманшин, Г.М. Казакбаева** // Точка зрения. Восток-Запад. – 2024. - № 1. – С. 16-21.

Монография по теме диссертации:

Бикбов, М. М. Эктазии роговицы. Избранные лекции: научное издание / М. М. Бикбов, Г.М. Бикбова, А.Р. Халимов, **Э.Л. Усубов**, Г.М. Казакбаева; ГУ "Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней"; Академии наук Республики Башкортостан (Уфа). - М.: Апрель, 2018. - 123 с.

Патенты РФ

1. Патент РФ № 2510258 от 27.03.2014. Способ лечения эктатических заболеваний роговицы / **М.М. Бикбов, Г.М. Бикбова, А.Р. Халимов, Э.Л. Усубов** и др.
2. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 201661115 от 21.12.2015 г. «Автоматизированная система диагностики кератоконуса» / **М.М. Бикбов, Э.Л. Усубов, К.Х. Оганисян**.
3. Патент РФ на полезную модель № 162618 от 20.06.2016. Устройство-3 для ультрафиолетового сшивания коллагена роговицы глаза / **М.М. Бикбов, А.Р. Халимов, Э.Л. Усубов, С.В. Харитонов**
4. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2016614167, от 2016 г «Программный комплекс учета пациентов OpticDB» / **М.М. Бикбов, Э.Л. Усубов, К.Х. Оганисян**
5. Патент РФ на полезную модель № 172763 от 21.07.2017. Устройство-4 для ультрафиолетового сшивания роговицы глаза / **М.М. Бикбов, А.Р. Халимов, Г.М. Бикбова, Э.Л. Усубов** и др.
6. Патент РФ № 2631604 от 25.09.2017. Гипоосмотическое офтальмологическое средство для ультрафиолетового кросслинкинга тонких роговиц / **М.М. Бикбов, А.Р. Халимов, Г.М. Бикбова, Э.Л. Усубов** и др.
7. Патент РФ на полезную модель № 175231 от 28.11.2017. Устройство для ионофореза роговицы глаза / **М.М. Бикбов, Э.Л. Усубов, А.Р. Халимов** и др.
8. Патент РФ № 2646452 от 05.03.2018. Офтальмологическое средство для ультрафиолетового кросслинкинга роговицы / **М.М. Бикбов, А.Р. Халимов, Г.М. Бикбова, Р.А. Казакбаев, Э.Л. Усубов**
9. Патент РФ на полезную модель № 182501 от 21.08.2018. Устройство-5 для ультрафиолетового сшивания роговицы глаза / **М.М. Бикбов, А.Р. Халимов, С.В. Харитонов, Э.Л. Усубов**
10. Патент РФ № 2676434 от 28.12.2018. Комбинированный способ лечения заболеваний роговицы с применением кератопластики и кросслинкинга / **М.М. Бикбов, Г.М. Бикбова, Э.Л. Усубов** и др.
11. Патент РФ № 2682494 от 19.03.2019. Способ лечения кератэктазий методом импульсного акселерированного ультрафиолетового кросслинкинга роговицы / **М.М. Бикбов, А.Р. Халимов, Э.Л. Усубов** и др.
12. Патент РФ № 2735377 от 30.10.2020. Способ ультрафиолетового кросслинкинга роговицы с учетом топографической пахиметрии и кератотопографии у пациентов с тонкой роговицей / **М.М. Бикбов, А.Р. Халимов, Г.М. Казакбаев, Э.Л. Усубов** и др.
13. Патент РФ № 2739797 от 28.12.2020. Способ лечения септических расплавляющих язв роговицы у собак и кошек методом акселерированного ультрафиолетового кросслинкинга / **М.М. Бикбов, С.А. Бояринов, А.Р. Халимов, Э.Л. Усубов** и др.

14. Патент РФ № 2739995 от 30.12.2020. Способ проведения ультрафиолетового кросслинкинга роговицы с применением биолинзы при тонких роговицах / М.М. Бикбов, А.Р. Халимов, Э.Л. Усубов, Ю.А. Русакова.

Резюме

Докторской диссертации Усубова Э.Л. на тему
«Системный подход к применению ультрафиолетового
кросслинкинга роговицы в лечении кератоконуса»

Кератоконус – дегенеративное эктатическое заболевание роговицы, поражающее лиц возраста и приводящее к прогрессирующему снижению зрения. Систематизация применения УФ кросслинкинга, оценка фундаментальных аспектов ее безопасности и эффективности, а также разработка отечественных медицинских изделий остается актуальной медицинской проблемой. Диссертационная работа включает изучение эпидемиологических аспектов заболевания, влияние ультрафиолетового кросслинкинга на окислительно-восстановительные процессы в роговице при кератоконусе. В работе изучены особенности гибели кератоцитов в виде индукции апоптоза, спровоцированные ультрафиолетовым облучением и доказана безопасность УФ-кросслинкинга. Проведена сравнительная оценка различных протоколов кросслинкинга, дана характеристика различий на основании анатомо-функциональных и морфологических изменений в роговице.

В ходе работы были разработаны медицинские изделия (устройства УФ-облучения, фотосенсибилизаторы), а также клинические протоколы УФ кросслинкинга роговицы. На основании проведенных исследований предложен автоматизированная программа для оценки рисков прогрессии, упрощающий верификацию стадии болезни, что позволяет обеспечить дифференцированный подход в выборе наиболее эффективного и безопасного клинического протокола. Научная новизна разработок подтверждена 12 патентами РФ и двумя свидетельствами о государственной регистрации программ ЭВМ.

Summary

Doctoral dissertation of Usubov E.L. on the topic
"A systematic approach to the application of ultraviolet
crosslinking the cornea in keratoconus treatment»

Keratoconus is a degenerative ectatic disease of the cornea that affects young persons and leads to progressive vision loss. Systematization of the use of UV crosslinking, assessment of fundamental aspects of its safety and effectiveness, as well as the development of domestic medical devices remains an urgent medical problem. Dissertation work includes the study of epidemiological aspects of the disease, the effect of ultraviolet crosslinking on oxidative processes in the cornea in keratoconus. The study reflects the features of the keratocytes death in the form of induction of apoptosis, provoked by ultraviolet radiation and proved safety of UV crosslinking. Various crosslinking protocols were compared, differences were characterized based on anatomical-functional and morphological changes in the cornea.

In the course of the work, medical devices (UV radiation devices, photo-sensitizers) were developed, as well as clinical protocols for UV corneal crosslinking. Based on the studies carried out, an automated program for assessing the risks of progression was proposed, which simplifies the verification of the stage of the disease, which makes it possible to ensure a differentiated approach in choosing the most effective and safe clinical protocol. The scientific novelty of the developments was confirmed by 12 patents of the Russian Federation and two certificates of state registration of computer programs.

Подписано в печать «___» _____ 2025 г. Формат 60×84 1/16.
Бумага офсетная. Печать ризографическая. Тираж 100 экз. Заказ 003.
Гарнитура «TimesNewRoman». Отпечатано в типографии
«ПЕЧАТНЫЙ ДОМЪ» ИП ВЕРКО.
Объем 1 п.л. Уфа, Карла Маркса 12, корп.5,
т/ф: (347) 27-27-600, 27-29-123