

ШЛЕНСКАЯ ОЛЬГА ВЯЧЕСЛАВОВНА

**МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ГЛАЗНОЙ
ПОВЕРХНОСТИ И РОГОВИЦЫ ПОСЛЕ ЛАЗЕРНОГО
ИНТРАСТРОМАЛЬНОГО КЕРАТОМИЛЕЗА
У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ГИПЕРМЕТРОПИЕЙ**

14.01.07 – глазные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2018

Работа выполнена на базе Чебоксарского филиала ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России

Научный руководитель: **Куликова Ирина Леонидовна,**
доктор медицинских наук, заместитель
директора по лечебной работе Чебоксарского
филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК
«Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н.
Федорова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Официальные оппоненты: **Бржеский Владимир Всеволодович,**
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой офтальмологии ФГБОУ
ВО «Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет»
Минздрава России

Егорова Галина Борисовна,
доктор медицинских наук, ученый секретарь
диссертационного совета ФГБНУ «Научно-
исследовательский институт глазных болезней»
г. Москвы

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение дополнительного
профессионального образования «Институт
повышения квалификации Федерального
медико-биологического агентства»

Защита состоится «__» _____ 2018 года в _____ часов на заседании
диссертационного совета Д.208.014.01 при ФГАУ «НМИЦ «МНТК
«Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России по адресу:
127486, г. Москва, Бескудниковский бульвар, д. 59 А.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке и
на сайте ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н.
Федорова» Минздрава России.

Автореферат разослан «__» _____ 2018 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук И.А. Мушкова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2010 г. почти 285 миллионов человек в мире являлись слабовидящими, их них 19 миллионов – дети в возрасте до 14 лет, которые в 43% случаев имели нарушения рефракции (Pascolini D., Mariotti S.P., 2012). При гиперметропической рефракции и анизометропии более 2,0 дптр вследствие анизоаккомодации и анизейкнии развиваются стойкие функциональные расстройства (амблиопия, ослабление стереопсиса и расстройства бинокулярных функций) (Хватова А.В., 2000; Ивашина А.И., 2000; Либман Е.С., Шахова Е.В., 2000; Сидоренко Е.И., 2006; Розенблюм Ю.З., 2007; Катаргина Л.А., 2011) при отсутствии своевременной адекватной коррекции (Розенблюм Ю.З., Проскурина О.В., 1996).

При неэффективности консервативного лечения и очковой коррекции для развития полноценной зрительной системы у детей с анизометропией по медицинским показаниям в последние годы все активнее стали применять различные кераторефракционные операции (КРО). Наиболее широко применяемой из них является технология лазерного интрастромального кератомилеза с использованием механического кератома (ЛАЗИК) и фемтосекундного кератома (ФемтоЛАЗИК) (Agarwal A., 2000; Phillips C.V., Prager T.C., 2004; Utine C.A., 2008; Паштаев Н.П., Куликова И.Л., 2009; Alio J.L., 2011), являющаяся, нередко, единственной возможностью их медицинской и социальной реабилитации.

Все больше внимание офтальмологов привлекает проблема нарушения прероговичной слезной пленки (СП) после КРО. Многие авторы связывают это с повреждением афферентных сенсорных нервных волокон, уменьшением нейротрофического влияния на эпителиальные клетки роговицы, снижением скорости мигания, слезопродукции и стабильности СП, а также с повреждением лимбальных и бокаловидных клеток (Бржеский В.В., Сомов Е.Е., 2002; Albietz J.M., 2002; Майчук Д.Ю., 2004; Savini G., 2004; Hosal V.M., 2005; Shoja M.R.,

Besharati M.R., 2007; Binder P., 2008; Salomão M.Q., Ambrosio R.J., Wilson S.E., 2009). В последние годы проблема развития синдрома «сухого глаза» (ССГ) весьма актуальна и для детей, которые много времени проводят за компьютером, носят контактные линзы (Сидоренко Е.И., 2009; Егорова Г.Б., 2005; Маркова Е.Ю., 2012). Если у взрослых частота встречаемости ССГ после КРО изучена, то у детей – недостаточно (Майчук Д.Ю., 2004; Langmann T., Liebisch G. et al., 2004).

Одним из методов для динамического наблюдения за состоянием роговицы до и после кераторефракционных операций является конфокальная микроскопия (КМ) (Cavanagh H.D., Pertoll W.M., Alizadeh H. et al., 1993; Corbett M.C., Prydal J.I., Verma S. et al., 1996; Майчук Д.Ю., 2004; Мушкова И.А., Майчук Н.В., Дога А.В., Майчук Д.Ю., 2006; Аветисов С.Э., Егорова Г.Б., 2008), которая позволяет изучить различные включения и клеточные элементы в интерфейсе, архитектонику и толщину роговичного лоскута, этапы восстановления иннервации роговицы и выявить морфологические признаки ССГ (Алио Х.Л., Хавалова Х., Негри Э.П. и соавт., 2004; Майчук Д.Ю., 2006; Мушкова И.А., Майчук Н.В., Дога А.В., 2006; Аветисов С.Э., Бородина Н.В. с соавт., 2009).

Характер течения раннего послеоперационного периода, изменение состава слезы и стабильности прероговичной СП являются определяющими не только в плане достижения оптимально возможного, непосредственного функционального результата, но и обуславливают его стабильность со временем. В доступной литературе отсутствуют публикации о долгосрочных, контролируемых исследованиях по функциональным методам исследования прероговичной СП и морфологическим изменениям роговицы у детей после ЛАЗИК и ФемтоЛАЗИК (Daoud Y.O.J., 2009).

Цель исследования – оценка морфофункционального состояния глазной поверхности и роговицы после лазерного интрастромального кератомилеза у детей и подростков с гиперметропией.

Задачи исследования

1. Провести анализ результатов слезопродукции, стабильности прероговичной СП и гистоморфологического состояния роговицы *in vivo* у детей и подростков в норме по сравнению со взрослыми.
2. Провести анализ результатов функционального состояния глазной поверхности у детей и подростков по сравнению со взрослыми после гиперметропического ЛАЗИК и ФемтоЛАЗИК.
3. Провести анализ результатов гистоморфологического состояния роговицы *in vivo* у детей и подростков по сравнению со взрослыми после гиперметропического ЛАЗИК и ФемтоЛАЗИК.
4. Оценить степень выраженности дегенеративных изменений глазной поверхности у детей и подростков после гиперметропического ЛАЗИК и ФемтоЛАЗИК.
5. Оценить отдаленные изменения состояния прероговичной СП и гистоморфологического состояния роговицы у детей и подростков после гиперметропического ЛАЗИК и ФемтоЛАЗИК, предопределяющих безопасность этих операций.

Научная новизна

1. Впервые проведен комплексный сравнительный анализ результатов слезопродукции, стабильности прероговичной слезной пленки и гистоморфологического состояния роговицы *in vivo* в норме у детей, подростков и взрослых.
2. Впервые проведена оценка морфофункционального состояния глазной поверхности и роговицы у детей и подростков в сравнении со взрослыми после гиперметропического ЛАЗИК и ФемтоЛАЗИК.
3. Впервые представлены отдаленные результаты морфофункционального состояния глазной поверхности и роговицы у детей и подростков в сравнении со взрослыми после гиперметропического ЛАЗИК и ФемтоЛАЗИК.

4. Впервые выделены степени дегенеративных изменений глазной поверхности, характеризующиеся проявлением синдрома «сухого глаза» у детей и подростков после гиперметропического ЛАЗИК и ФемтоЛАЗИК.

Практическая значимость исследования

1. Определены показатели нормальных величин слезопродукции, стабильности прероговичной слезной пленки и гистоморфологического состояния роговицы *in vivo* для детей различных возрастных групп: с 6 до 9, с 10 до 13 и с 14 до 17 лет. При обследовании детей с подозрением на синдром «сухого глаза» данные величины могут быть использованы в качестве нормативных.
2. По данным морфофункциональных показателей у детей и подростков после гиперметропического ЛАЗИК и ФемтоЛАЗИК выявлены преходящие изменения прероговичной слезной пленки и гистоморфологии роговицы, определены стадии дегенеративного изменения глазной поверхности, обуславливающие дифференцированный подход к лечению.

Положения, выносимые на защиту

1. Стабильность прероговичной СП после гиперметропических ЛАЗИК и ФемтоЛАЗИК у детей и подростков восстанавливается к 6-му месяцу, количественные показатели слезопродукции – к 1-му году после ФемтоЛАЗИК и к 1,5 годам после ЛАЗИК, гистоморфология роговицы *in vivo* – в среднем к 8-му месяцу после обеих операций.
2. Преходящие дегенеративные изменения глазной поверхности у детей и подростков после гиперметропического ЛАЗИК и ФемтоЛАЗИК, характеризующиеся повышением осмолярности, прогрессирующими изменениями эпителия и признаками воспаления передних отделов стромы роговицы, обуславливают необходимость дифференцированного подхода к патогенетически ориентированному лечению ССГ в зависимости от предложенных в работе степеней его тяжести.

3. 5-летние наблюдения прероговичной слезной пленки и гистоморфологического состояния роговицы после гиперметропических ФемтоЛАЗИК и ЛАЗИК у детей и подростков подтверждают стабильность глазной поверхности и структуры роговицы; в зоне абляции плотность кератоцитов остается сниженной в течение всего периода, аналогично результатам у взрослых.

Внедрение в клиническую практику

Основные положения работы включены в клиническую практику диагностического центра Чебоксарского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России и филиалов системы МНТК, включены в курс лекций сертификационного цикла усовершенствования врачей «Избранные вопросы офтальмологии» и курса тематического усовершенствования врачей.

Апробация работы

Основные материалы работы доложены и обсуждены в период с 2011 по 2018 г.: на региональном заседании Общества офтальмологов России (Чебоксары, 2011); XVII международном офтальмологическом конгрессе «Белые ночи» (Санкт-Петербург, 2011); 47 межрегиональной научно-практической медицинской конференции: «Артериальная гипертония: ретроспектива и современность. Проблемы выживаемости в 21 веке» (Ульяновск, 2012); XI и XII Всероссийских конференциях с международным участием «Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии» (Москва, 2011, 2012, 2017); научно-практической конференции «Рефракция» (Самара, 2013); научно-практической конференции «Новые технологии в офтальмологии» (Казань, 2015); X съезде офтальмологов России (Москва, 2015); международной научно-практической конференции «Современные достижения офтальмологии» (Тамбов, 2015);

научно-клинических конференциях в ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова (Москва, 2013, 2017); научной конференции офтальмологов с международным участием «Невские горизонты – 2018» (Санкт-Петербург, 2018).

Публикации

По теме диссертации опубликована 21 печатная работа, из них 10 – в научных журналах, рецензируемых ВАК РФ. Получено 2 патента РФ.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 153 листах компьютерного текста и состоит из введения, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и обзора литературы. Работа иллюстрирована 40 рисунками и 24 таблицами. Библиографический указатель содержит 229 источников, из них 83 работы отечественных и 146 – зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

В рамках данной исследовательской работы было проведено комплексное офтальмологическое обследование 255 пациентов (255 глаз) в возрасте от 6 до 36 лет в два этапа. На **1-м этапе** обследованы 38 детей (38 глаз) в возрасте от 6 до 17 лет ($9,6 \pm 2,52$ лет) со сферозэквивалентом (СЭ) рефракции – $+2,125 \pm 0,75$ диоптрий (дптр) (от $+0,25$ до $+5,0$ дптр), с некорригированной остротой зрения (НКОЗ) – $0,88 \pm 0,11$ (logMAR 0,10, от 0,4 до 1,0), с максимально корригированной остротой зрения (МКОЗ) – 1,0 (logMAR 0,00), в сравнительном аспекте с 36 пациентами (36 глаз) в возрасте от 18 до 36 лет, у которых исследовали показатели прероговичной СП и гистоморфологическое состояние роговицы в норме. На **2-м этапе** обследованы две группы пациентов с гиперметропией средней и высокой степени. В основную группу вошли 119 детей

(119 глаз) в возрасте от 6 до 17 лет, в группу сравнения – 62 пациента (62 глаза) в возрасте от 18 до 36 лет. Каждая из групп, в зависимости от вида проведенной операции, была разделена на 1-ю (после ФемтоЛАЗИК) и 2-ю (после ЛАЗИК) группы. Дети были разделены в зависимости от возраста на три подгруппы: 6–9 лет, 10–13 и 14–17 лет.

Общее количество пациентов в **I основной** группе составили 78 детей (78 глаз), средний возраст $9,2 \pm 2,67$ лет: в 1-й подгруппе (6–9 лет) – 43 пациента (43 глаза), со СЭ рефракции – $+3,71 \pm +2,1$ дптр, с НКОЗ – $0,06 \pm 0,04$, с МКОЗ – $0,26 \pm 0,17$; во 2-й подгруппе (10–13 лет) – 27 пациентов (27 глаз), со СЭ рефракции – $+2,97 \pm +2,43$ дптр, с НКОЗ – $-0,06 \pm 0,03$, с МКОЗ – $0,33 \pm 0,22$; в 3-й подгруппе (14–17 лет) – 8 пациентов (8 глаз), со СЭ рефракции – $+5,55 \pm +1,81$ дптр, с НКОЗ – $0,06 \pm 0,03$, с МКОЗ – $0,45 \pm 0,16$. Общее количество пациентов во **II основной** группе составил 41 ребенок (41 глаз), средний возраст $8,69 \pm 2,51$ лет: в 1-й подгруппе (6–9 лет) – 20 пациентов (20 глаз), со СЭ рефракции – $+3,6 \pm +2,3$ дптр, с НКОЗ – $0,13 \pm 0,1$, с МКОЗ – $0,24 \pm 0,11$; во 2-й подгруппе (10–13 лет) – 17 пациентов (17 глаз), со СЭ рефракции – $+2,41 \pm +1,69$ дптр, с НКОЗ – $0,17 \pm 0,05$, с МКОЗ – $0,32 \pm 0,22$; в 3-й подгруппе (14–17 лет) – 4 пациента (4 глаза), со СЭ рефракции – $+1,75 \pm +0,56$ дптр, с НКОЗ – $0,15 \pm 0,14$, с МКОЗ – $0,35 \pm 0,14$.

Общее количество наблюдаемых в **I группе сравнения** составили 32 пациента (32 глаза), средний возраст $28 \pm 5,6$ лет, во **II группе сравнения** – 30 пациентов (30 глаз), средний возраст $27,6 \pm 5,5$ лет.

Всем пациентам проводились стандартные методы исследования: офтальмометрия, рефрактометрия, визометрия без коррекции и с максимальной оптической коррекцией, биомикроскопия, офтальмоскопия. Специальные методы исследования: ОКТ-менискометрия, осмометрия слезной жидкости (СЖ), оценка состояния роговичного эпителия и конъюнктивы, исследования стабильности СП и количества слезопродукции – постановкой проб Норна, Ширмера–1, 2, изучение гистоморфологического состояния роговицы *in vivo*.

Изучение изменений глазной поверхности производилось детям и подросткам, прооперированным по новой технологии лазерного

интрастромального кератомилеза, на что было получено Разрешение Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития 5.02.2010 г. ФС №2010/024 «Способ хирургического лечения гиперметропии и астигматизма у детей и подростков с анизометропией». У детей операции были выполнены в условиях общей анестезии. При ЛАЗИК формирование роговичного клапана проводили с использованием микрокератома фирмы «Moria», при ФемтоЛАЗИК – с помощью фемтосекундного лазера «IntraLaseFS» 60 кГц, эксимерлазерная абляция выполнялась с помощью Микроскана 500 Гц.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Морфофункциональное состояние глазной поверхности у детей и подростков в норме по сравнению со взрослыми

При анализе функциональных показателей у детей и подростков в норме в сравнении со взрослыми отмечено, что стабильность прероговичной СП с возрастом достоверно увеличивалась, а слезопродукция – уменьшалась. Время разрыва слезной пленки (ВРСП) у детей 6–9 лет составило в среднем $13,68 \pm 0,91$ сек и было на 11% меньше, чем у детей 14–17 лет ($15,18 \pm 1,63$ сек, $p_{m-u} = 0,045$), и на 19,8% меньше, чем у взрослых ($16,4 \pm 0,7$ сек, $p_{m-u} = 0,021$). Значения пробы Ширмера–2 у детей 6–9 лет составили $20,47 \pm 9,7$ мм и были больше на 31,72% ($p_{m-u} < 0,05$), чем у детей 14–17 лет ($15,54 \pm 1,86$ мм), и на 67,7% ($p_{m-u} < 0,05$), чем у взрослых ($12,2 \pm 0,8$ мм). Осмолярность СЖ у детей 6–9 лет и 10–13 лет не превышала 290 мОсм/л и была меньше, чем у детей 14–17 лет и взрослых, у которых показатели были соизмеримы и составили в среднем $300 \pm 2,8$ мОсм/л ($p_{m-u} > 0,05$). Функциональный коэффициент поверхностного натяжения СЖ (ФКПН СЖ) у детей 6–9 лет составил $0,9 \pm 0,1$ мН/м и был на 43,7% меньше, чем у детей 14–17 лет ($1,6 \pm 0,3$ мН/м, $p_{m-u} = 0,02$), и на 57,14 % меньше, чем у взрослых ($2,1 \pm 0,5$ мН/м, $p_{m-u} = 0,001$).

По данным КМ визуализируемые гистоморфологические структуры роговицы *in vivo* у детей и взрослых были идентичны, кроме плотности кератоцитов (ПК) в среднем слое стромы. У детей ПК составила в среднем $669,57 \pm$

40,69 клеток/мм², что на 6,5% выше ($p_{m-u} = 0,027$), чем у взрослых ($628,18 \pm 54,79$ клеток/мм²); плотность эндотелиальных клеток (ПЭК) в среднем составила $3451,2 \pm 170,06$ клеток/мм², что на 11% больше ($p_{m-u} = 0,003$), чем у взрослых (в среднем $3074,27 \pm 419,6$ клеток/мм²).

Функциональное состояние глазной поверхности у детей и подростков по сравнению со взрослыми после гиперметропического ЛАЗИК и ФемтоЛАЗИК

При проведении анкетирования были отмечены неспецифические (чувство «инородного тела» в глазах, частое моргание, покраснение глаз) и специфические (чувство «сухости» в глазах) жалобы, характерные для ССГ. Частота появления специфических жалоб после ЛАЗИК варьируется в широких пределах в зависимости от степени тяжести и наличия «сухого глаза» до операции.

Дети и подростки предъявляли жалобы в период от 3 до 6 месяцев гораздо реже, чем взрослые. Дети 6–9 лет предъявляли жалобы на появление периодов частого моргания что, полагаем, является патогномичным неспецифическим симптомом ССГ. При этом на чувство «сухости» в глазу при всех сроках наблюдения они не жаловались. Дети 10–13 лет через 3 месяца предъявляли специфические жалобы в 7,4% после ФемтоЛАЗИК и в 11,8% случаев после ЛАЗИК, через 6 месяцев – в 3,7% после ФемтоЛАЗИК и в 5,8% случаев после ЛАЗИК. Дети 14–17 лет предъявляли жалобы через 3–6 месяцев в 12,5% после ФемтоЛАЗИК и в 25% случаев после ЛАЗИК.

Результаты объективного обследования показали, что ранний послеоперационный период протекал без особенностей. При биомикроскопии имело место субконъюнктивальное кровоизлияние в 78,2% случаев после ФемтоЛАЗИК и в 56,1% случаев после ЛАЗИК.

Стабилизация рефракции после операций у детей и подростков проходила не менее 6 месяцев. Через 5 лет сферический эквивалент рефракции у всех пациентов изменился в среднем с $+3,2 \pm 2,1$ до $+1,0 \pm 0,4$ дптр после ФемтоЛАЗИК и с $+2,58 \pm 1,5$ до $+0,8 \pm 0,7$ дптр после ЛАЗИК. Средние значения кератометрии ($K_{ср}$) после обеих операций увеличились на 9,5% после ФемтоЛАЗИК (с $42 \pm 1,5$ до $46 \pm 3,6$

дптр) и на 6,35% после ЛАЗИК (с $42,5 \pm 1,5$ до $45,2 \pm 0,2$ дптр); данные показатели сохранялись в течение всего срока наблюдения.

Через 3 дня после операций у детей и подростков ускоренное ВРСП и окрашивание дегенеративно измененного эпителия роговицы и конъюнктивы витальными красителями свидетельствовали о нестабильности и дефиците муцинового слоя СП вследствие повреждения бокаловидных клеток конъюнктивы, гликокаликса эпителия роговицы в ходе операции и увеличения кривизны центра роговицы.

ВРСП у детей 6–9 лет на 3-й день после операции достоверно значимо снизилось с $13,1 \pm 1,8$ до $8,2 \pm 2,2$ сек ($p_w = 0,027$) после ФемтоЛАЗИК и с $13,1 \pm 4,2$ до $7,7 \pm 1,2$ сек ($p_w = 0,011$) после ЛАЗИК. Затем постепенно время повышалось к 3-му месяцу до $8,7 \pm 0,7$ сек ($p_w = 0,048$) после ФемтоЛАЗИК и до $8,1 \pm 1,1$ сек ($p_w = 0,043$) после ЛАЗИК; к 6-му месяцу – до $12 \pm 3,7$ сек после ФемтоЛАЗИК и до $10,5 \pm 3,6$ сек ($p_w = 0,027$) после ЛАЗИК. У детей 10–13 лет ВРСП на 3-й день после операции достоверно значимо снизилось с $14,7 \pm 1,0$ до $7,3 \pm 2,4$ сек ($p_w = 0,04$) после ФемтоЛАЗИК. В последующие сроки после операций имела место тенденция к увеличению ВРСП до исходных данных к 1-му году у всех пациентов после ФемтоЛАЗИК и у детей 6–9 и 10–13 лет после ЛАЗИК, в отличие от детей 14–17 лет и взрослых после ЛАЗИК.

Сформированный рефракционной операцией гиперметропический профиль абляции значимо влиял на нестабильность СП. После операций на 3-й день ВРСП по краю роговичного клапана в трех подгруппах в среднем составило $3,4 \pm 0,3$ сек ($p_w = 0,001$) после ФемтоЛАЗИК и $2,7 \pm 0,2$ сек ($p_w = 0,0001$) после ЛАЗИК, а через 6 месяцев – $8,5 \pm 2,1$ сек ($p_w = 0,0001$) после ФемтоЛАЗИК и $5,7 \pm 1,5$ сек ($p_w = 0,005$) после ЛАЗИК. К 1,5 годам ВРСП в трех подгруппах после обеих операций было в пределах исходных данных и варьировало от 10 до 18 сек, что не имело достоверных различий с нормой ($p_{m-u} > 0,05$). При сравнительном анализе со взрослыми ВРСП по краю роговичного клапана у детей и подростков в послеоперационном периоде было ниже.

Степень повреждения эпителия по краю роговичного клапана и эпителия бульбарной конъюнктивы по шкале Oxford (Bron A.J. et al., 2003) через 3 дня составила в среднем $11,3 \pm 1,1$ баллов ($p_{m-u} > 0,05$) после ФемтоЛАЗИК и $13,3 \pm 3,9$ баллов ($p_{m-u} > 0,05$) после ЛАЗИК, что способствовало нестабильности СП. Завершение активной фазы регенераторных процессов фиксировалось к 1-му году после операций в среднем до $0,4 \pm 0,13$ баллов ($p_{m-u} > 0,05$) после ФемтоЛАЗИК и до $0,6 \pm 0,1$ баллов ($p_{m-u} > 0,05$) после ЛАЗИК.

В период от 3 до 6 месяцев после операций наблюдалось снижение слезопродукции, что подтверждалось повышением функционального коэффициента поверхностного натяжения, осмолярности слезной жидкости и снижением показателей проб Ширмера, при этом максимальные значения были зафиксированы через 6 месяцев.

Достоверно значимое повышение ФКПН СЖ наблюдалось после ФемтоЛАЗИК у детей 6–9 лет через 1 месяц с $0,9 \pm 0,6$ до $1,1 \pm 0,5$ мН/м ($p_w = 0,04$), у детей 10–13 лет – через 6 месяцев с $1,1 \pm 0,2$ до $1,7 \pm 0,5$ мН/м ($p_w = 0,036$), после ЛАЗИК – через 6 месяцев у детей 6–9 лет с $0,9 \pm 0,4$ до $1,41 \pm 0,4$ мН/м ($p_w = 0,011$), у детей 10–13 лет – с $1,2 \pm 0,2$ до $2,0 \pm 0,6$ мН/м ($p_w = 0,043$).

Достоверно значимое увеличение осмолярности СЖ отмечено после ФемтоЛАЗИК у детей 10–13 лет к 3-му месяцу с $296,4 \pm 4,4$ до $310,5 \pm 12,2$ мОсм/л ($p_w = 0,042$) и у детей 6–9 лет к 6-му месяцу с $284,4 \pm 3,7$ до $311,71 \pm 10,6$ мОсм/л ($p_w = 0,047$), после ЛАЗИК – к 3-му месяцу у детей 6–9 лет с $287,5 \pm 4,6$ до $317,6 \pm 12,3$ мОсм/л ($p_w = 0,043$).

С учетом максимальных значений осмолярности СЖ через 6 месяцев после операций легкая степень тяжести ССГ (при осмолярности от 310 до 320 мОсм/л) встречалась в 30,2 и 18,5% случаев после ФемтоЛАЗИК и в 35 и 41,1% случаев после ЛАЗИК у детей 6–9 и 10–13 лет соответственно; умеренная степень тяжести ССГ (при осмолярности от 320 до 340 мОсм/л) – в 37,5 % после ФемтоЛАЗИК и 25% случаев после ЛАЗИК у детей 14–17 лет; тяжелая степень тяжести ССГ (при осмолярности более 340 мОсм/л) – в 25% после обеих операций у детей 14–17 лет. У взрослых частота встречаемости синдрома «сухого глаза» по средним

значениям осмолярности СЖ была больше после обеих операций, особенно после ЛАЗИК.

Показатели суммарной слезопродукции по данным проб Ширмера после обеих операций были увеличены у детей 6–9 лет. При этом встречалось и чрезмерно быстрое промокание полоски (35 мм за 2–3 мин) вследствие механического раздражения слизистой глазного яблока фильтровальными полосками, поэтому проведение оценки слезопродукции по пробам Ширмера у детей 6–9 лет считаем нецелесообразным из-за получения «ложных» завышенных результатов. В целом, по сравнению с исходными данными имелась тенденция к снижению суммарной и основной слезопродукции в период от 3 до 6 месяцев.

Показатели основной слезопродукции у детей 6–9 лет через 3 дня достоверно снизились с $21,75 \pm 9,7$ до $17,8 \pm 11,4$ мм ($p_w = 0,004$) после ФемтоЛАЗИК и с $20,5 \pm 9,53$ до 13 ± 12 мм ($p_w = 0,02$) после ЛАЗИК, затем постепенно повышались и к 6 месяцам составили $18,7 \pm 9,8$ мм ($p_w = 0,022$) после ФемтоЛАЗИК и $16,5 \pm 12,6$ мм ($p_w = 0,04$) после ЛАЗИК. Возвращение к исходным значениям было отмечено к 1-му году после ФемтоЛАЗИК и к 1,5 годам после ЛАЗИК. У детей 10–13 лет на 3-й день после ФемтоЛАЗИК показатели снизились с $19,1 \pm 8,5$ до $16,5 \pm 10,3$ мм ($p_w > 0,05$) и к 3-му месяцу достоверно повысились до $17,81 \pm 6,6$ мм ($p_w = 0,034$), после ЛАЗИК показатели не имели четкой динамики. У детей 14–17 лет основная слезопродукция достоверно снизилась через 1 месяц с $14,6 \pm 1,5$ до $12 \pm 4,1$ мм ($p_w = 0,011$) после ФемтоЛАЗИК и с $14,6 \pm 1,1$ до $12,6 \pm 0,6$ мм ($p_w = 0,056$) после ЛАЗИК. В последующие сроки у детей 10–13 и 14–17 лет прослеживалась тенденция к повышению основной слезопродукции после обеих операций. Возвращение к исходным значениям было отмечено после ФемтоЛАЗИК к 1-му году, после ЛАЗИК – к 1-му году у детей 10–13 лет и к 1,5 годам у детей 14–17 лет ($p_w < 0,05$), что имело достоверные различия с нормой ($p_{m-u} > 0,05$) (таблица 4). При сравнительном анализе между операциями у детей отмечены достоверно значимые различия показателей осмолярности СЖ и ВРСП у детей 6–9 лет после ЛАЗИК и ФемтоЛАЗИК.

Осмолярность СЖ была достоверно значимо больше на 5,4% ($p_{m-u} = 0,045$) через 1 месяц и на 5,5% ($p_{m-u} = 0,049$) через 3 месяца после ЛАЗИК. ВРСП было достоверно уменьшено на 12,5% ($p_{m-u} = 0,045$) через 6 месяцев и на 1,5% ($p_{m-u} = 0,045$) через 1 год после ЛАЗИК. Выявленные изменения слезопродукции и стабильности СП имели преходящие нарушения, которые восстановились к 1-му году после ФемтоЛАЗИК и к 1,5 годам после ЛАЗИК. При сравнительном анализе у взрослых после ФемтоЛАЗИК и ЛАЗИК отмечено более выраженное снижение количественных показателей слезопродукции и нарушение стабильности СП, чем у детей и подростков.

При проведении корреляционного анализа после ФемтоЛАЗИК у детей 6–9 лет на 3-й день после операции отмечена зависимость Кср от ВРСП по рубцу ($r_s = 0,52$; $p_{rs} < 0,05$), через 1 месяц – МКОЗ от осмолярности СЖ ($r_s = -0,76$; $p_{rs} < 0,05$), через 1 год – Кср от осмолярности СЖ ($r_s = 0,64$; $p_{rs} < 0,05$), через 2 года – Кср от осмолярности СЖ ($r_s = 0,94$; $p_{rs} < 0,05$) и Кср от основной слезопродукции ($r_s = 0,82$; $p_{rs} < 0,05$). У детей 10–13 лет на 3-й день отмечена зависимость Кср от ВРСП по рубцу ($r_s = 0,52$; $p_{rs} < 0,05$), через 3 месяца – НКОЗ от ФКПН СЖ ($r_s = -0,94$; $p_{rs} < 0,05$), через 2 года – Кср от осмолярности СЖ ($r_s = 0,94$; $p_{rs} < 0,05$) и Кср от основной слезопродукции ($r_s = 0,82$; $p_{rs} < 0,05$). У детей 14–17 лет на 3-й день отмечена зависимость Кср от ВРСП по рубцу ($r_s = 0,52$; $p_{rs} < 0,05$). При проведении корреляционного анализа после ЛАЗИК у детей 6–9 лет через 1 год отмечена зависимость Кср от осмолярности СЖ ($r_s = -0,88$; $p_{rs} < 0,05$).

Через 5 лет после проведения КРО по данным функциональных методов исследования нарушение стабильности СП и слезопродукции у детей и подростков в настоящем исследовании выявлено не было.

Гистоморфологическое состояние роговицы *in vivo* у детей и подростков после гиперметропического ЛАЗИК и ФемтоЛАЗИК по сравнению со взрослыми

По данным КМ после ФемтоЛАЗИК у детей в раннем послеоперационном периоде наблюдались признаки выраженного асептического воспаления, которые

проявлялись наличием воспалительных клеток (клеток Лангерганса) на фоне отека боуеновой мембраны и отека экстрацеллюлярного матрикса в зоне абляции. После ЛАЗИК, в отличие от ФемтоЛАЗИК, наблюдались выраженные изменения эпителия роговицы, поверхностный эпителий у детей не визуализировался в 21% и встречался с незначительной степенью выраженности десквамации и нарушением ядерно-цитоплазматических соотношений в 33,3% и с выраженной степенью – в 25,7% случаев, что связано с механическим воздействием микрокератома.

В 3 и 6 месяцев после обеих операций у детей встречались характерные морфологические признаки ССГ, а именно адгезии компонентов слезы и десквамации поверхностного эпителия, в 34 и 50% после ФемтоЛАЗИК и в 41 и 75% после ЛАЗИК соответственно.

Выявленные складки, или микрострии, в роговичном клапане у детей и подростков были наиболее выражены после ЛАЗИК по сравнению с ФемтоЛАЗИК, что свидетельствовало о неконгруэнтности менискообразного роговичного клапана, сформированного микрокератомом и постабляционной формой роговицы.

В отдаленном послеоперационном периоде были отмечены ускоренные регенераторные процессы, которые проявлялись сроком появления и количеством субэпителиальных нервов. У детей через 6 месяцев субэпителиальные нервы встречались в 100% после ФемтоЛАЗИК и в 86% случаев после ЛАЗИК, у взрослых – в 67% после ФемтоЛАЗИК и в 40% случаев после ЛАЗИК, при этом они были извитые, с неравномерной яркостью и с разветвлениями.

Через 5 лет после операций основные гистоморфологические изменения, характеризующиеся снижением ПК, наблюдались в зоне абляции. Вне зоны воздействия стромы роговицы была сохранна. Средние значения ПК у детей в зоне абляции снизились с $669,57 \pm 40,69$ до $366,2 \pm 82,5$ клеток/мм² (-45,3%) после ФемтоЛАЗИК и до $351,1 \pm 62,5$ (-47,5%) после ЛАЗИК ($p_{m-u} = 0,44$). При сравнительном анализе была выявлена тенденция к более быстрому увеличению ПК у детей по сравнению со взрослыми ($p_{m-u} = 0,56$): после ФемтоЛАЗИК – на

19,5%, после ЛАЗИК – на 15,7%. Следует отметить, что после ЛАЗИК ПК была снижена больше, по сравнению с ФемтоЛАЗИК.

У детей и подростков после КРО ПЭК через 5 лет соответствовала возрастной норме и составила в среднем $3440,7 \pm 578,3$ кл/мм² ($p_w > 0,05$). При использовании фемтосекундного лазера важным отличием в отдаленном периоде являлось наличие кругового рубца по краю роговичного клапана, обеспечивающего его стабильное положение.

На основании выявленных морфофункциональных изменений в период от 3 до 6 месяцев выделены три степени тяжести дегенеративных изменений глазной поверхности, характеризующие проявление ССГ у детей и подростков после ФемтоЛАЗИК и ЛАЗИК.

К легкой степени дегенеративных изменений относятся значения осмолярности СЖ от 310 до 320 мОсм/л, наличие незначительного количества гиперрефлектирующих зигзагообразных включений и десквамированных поверхностных эпителиоцитов, незначительный полиморфизм базальных эпителиоцитов, нарушение прозрачности боуеновой мембраны, незначительное нарушение прозрачности передней стромы роговицы.

К умеренной степени дегенеративных изменений относятся значения осмолярности СЖ в пределах от 320 до 340 мОсм/л, наличие умеренного количества гиперрефлектирующих зигзагообразных включений и десквамированных поверхностных эпителиоцитов, умеренный полиморфизм и увеличение межклеточного пространства базальных эпителиоцитов, нарушение прозрачности боуеновой мембраны с наличием умеренного количества воспалительных клеток, умеренное нарушение прозрачности передней стромы роговицы.

К тяжелой степени дегенеративных изменений относятся значения осмолярности СЖ более 340 мОсм/л, выраженное количество гиперрефлектирующих включений различной формы и величины на фоне отека десквамированного поверхностного эпителия, выраженный полиморфизм, ступенчатость границ базального эпителия с увеличением

межклеточного пространства и с отдельными бесклеточными зонами, нарушение прозрачности боуменовой мембраны с наличием выраженного количества воспалительных клеток, выраженное нарушение прозрачности передней стромы роговицы.

В связи с выявленными дегенеративными изменениями глазной поверхности была определена тактика послеоперационного ведения детей и подростков после гиперметропического ФемтоЛАЗИК и ЛАЗИК, которая представлена в практических рекомендациях.

ВЫВОДЫ

1. На основании сравнительного анализа результатов проведенных исследований прероговичной слезной пленки в норме у детей от 6 до 17 лет и взрослых до 36 лет выявлено, что количественные показатели слезопродукции с возрастом уменьшались, а стабильность слезной пленки с возрастом увеличивалась. По данным конфокальной микроскопии плотность кератоцитов в средней строме у детей (в среднем $669,57 \pm 40,69$ клеток/мм²) на 6,18% была больше ($p_{m-u} = 0,027$), чем у взрослых (в среднем $628,18 \pm 54,79$ клеток/мм²).
2. На основании сравнительного анализа результатов функционального состояния глазной поверхности после гиперметропического ЛАЗИК и ФемтоЛАЗИК у детей от 6 до 17 лет и у взрослых до 36 лет выявлено, что изменения стабильности слезной пленки наступают сразу после операций с восстановлением к 6-му месяцу, снижение количества слезопродукции наблюдается в период от 3 до 6 месяцев с восстановлением к 1-му году после ФемтоЛАЗИК и к 1,5 годам после ЛАЗИК.
3. На основании анкетирования выявлено, что дети от 6 до 9 лет не предъявляют жалоб на «сухость» в глазах после гиперметропического ЛАЗИК и ФемтоЛАЗИК, в отличие от детей 10-17 лет, что требует тщательного диагностического обследования состояния прероговичной слезной пленки.

4. На основании сравнительного анализа результатов гистоморфологического состояния роговицы *in vivo* после гиперметропического ФемтоЛАЗИК и ЛАЗИК выявлено, что выраженное нарушение прозрачности стромы роговицы в зоне абляции наблюдается у детей в течение 1-го месяца в 45,3% после ФемтоЛАЗИК и в 19% случаев после ЛАЗИК; восстановление субэпителиальных нервов наступает через 6 месяцев у детей в 100% после ФемтоЛАЗИК и в 86% случаев после ЛАЗИК; характерные морфологические признаки синдрома «сухого глаза» встречаются в период от 3 до 6 месяцев в 50% после ФемтоЛАЗИК и в 75% случаев после ЛАЗИК, с восстановлением к 8-му месяцу у детей и к 1 году у взрослых; плотность кератоцитов быстрее увеличивается у детей по сравнению со взрослыми на 19,5% после ФемтоЛАЗИК и на 15,7% после ЛАЗИК; после ФемтоЛАЗИК у всех пациентов имеется рубец по краю роговичного клапана.
5. На основании выявленных морфофункциональных изменений выделены степени тяжести дегенеративных изменений глазной поверхности, характеризующиеся признаками синдрома «сухого глаза», а именно повышением осмолярности слезной жидкости, прогрессирующими изменениями эпителия глазной поверхности и признаками воспаления передних отделов стромы роговицы, что предполагает патогенетически ориентированный подход к лечению.
6. Через 5 лет после ФемтоЛАЗИК и ЛАЗИК по данным конфокальной микроскопии изменения глазной поверхности не отмечены, вне зоны воздействия стромы роговицы была сохранена, плотность эндотелиальных клеток соответствовала возрастной норме, нарушения слезопродукции и стабильности прероговичной слезной пленки не выявлены. Данные показатели явились определяющими характеристиками безопасности выполненных вмешательств. Плотность кератоцитов в зоне воздействия была снижена в среднем на 46% по сравнению с исходными данными и в среднем составила $356,6 \pm 70,38$ клеток/мм² ($p_w = 0,011$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всех детей и подростков с гиперметропией после проведения лазерного интрастромального кератомилеза необходимо целенаправленно обследовать на наличие синдрома «сухого глаза».
2. В качестве контрольных нормативов при обследовании детей с подозрением на синдром «сухого глаза» целесообразно использовать установленные в данном исследовании основные возрастные параметры стабильности слезной пленки и слезопродукции.
3. При легкой степени дегенеративных изменений роговицы и повышении осмолярности слезной жидкости до 320 мОсм/л необходимо проведение инстилляцией слезозамещающих препаратов гиалуроновой кислоты без консервантов кратностью по необходимости до нормализации гистоморфологии роговицы и осмолярности слезной жидкости.
4. При умеренной степени дегенеративных изменений роговицы и повышении осмолярности слезной жидкости в пределах от 320 до 340 мОсм/л необходимо назначать инстилляции слезозамещающих препаратов гиалуроновой кислоты без консервантов, нестероидные противовоспалительные препараты и корнепротекторы до нормализации гистоморфологии роговицы и осмолярности слезной жидкости.
5. При тяжелой степени дегенеративных изменений роговицы и повышении осмолярности слезной жидкости более 340 мОсм/л необходимо назначать инстилляции слезозамещающих препаратов гиалуроновой кислоты без консервантов, корнепротекторов, нестероидные и стероидные противовоспалительные препараты до нормализации гистоморфологии роговицы и осмолярности слезной жидкости.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Шленская, О.В. Анализ структурных изменений роговицы после кераторефракционных операций при помощи конфокальной микроскопии / Т.З. Патеева, Н.П. Паштаев, О.В. Шленская // Кубанский научный медицинский вестник. – 2011. – № 1. – С. 99–103.
2. Шленская, О.В. Качество роговичного лоскута и интерфейса после IntraLASIK и LASIK у пациентов с гиперметропией по данным конфокальной микроскопии / Л.А. Федотова, О.В. Шленская, Н.П. Паштаев // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2011. – № 14. – С. 383–387.
3. Шленская, О.В. Морфофункциональные изменения передней поверхности глаза после IntraLASIK у детей / О.В. Шленская, И.Л. Куликова, Н.П. Паштаев // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2011. – № 14. – С. 412–415.
4. Шленская, О.В. Плотность кератоцитов и интенсивность светорассеяния после кераторефракционных операций у детей по данным конфокальной микроскопии / О.В. Шленская, И.Л. Куликова, Н.П. Паштаев // Практическая медицина. – 2012. – Т.2, № 4. – С. 48-50
5. Шленская, О.В. Изменение слезопродукции и стабильности слезной пленки при рефракционных нарушениях у детей / О.В. Шленская, М.М. Зарайская, Н.П. Паштаев, И.Л. Куликова.// Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2013. – № 4. – С. 209–211.
6. Шленская, О.В. Конфокальная микроскопия роговицы в кераторефракционной хирургии. Обзор литературы / Н.П. Паштаев, И.Л. Куликова, О.В. Шленская, Л.Н. Волкова // Вестник Тамбовского университета (Материалы юбилейной Междунар. науч.-практ. конф. «Современные достижения офтальмологии», посв. 25-летию Тамбовского филиала МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова). – 2015. – № 3.– С. 662–666.
7. Шленская, О.В. Сравнительный анализ гистоморфологии роговицы взрослых и детей с гиперметропией после лазерного интрастромального кератомилеза /

- Н.П. Паштаев, И.Л. Куликова, О.В. Шленская // Практическая медицина. – 2016. – Т.1, № 2. – С. 95–100.
8. Шленская, О.В. Сравнительный анализ гистоморфологии роговицы взрослых и детей с гиперметропией после фемтосекундного лазерного интрастромального кератомилеза / Н.П. Паштаев, И.Л. Куликова, О.В. Шленская // Офтальмохирургия. – 2016. – № 2. – С. 48–53.
 9. Шленская, О.В. Особенности функционального слезного комплекса в разных возрастных группах у детей после кераторефракционных операций / Н.П. Паштаев, И.Л. Куликова, О.В. Шленская // Российская детская офтальмология. – 2016. – № 4. – С. 5–8.
 10. Шленская, О.В. Морфологические изменения роговицы у детей с гиперметропией в ранние и отдаленные сроки после лазерного *in situ* кератомилеза по данным конфокальной микроскопии / И.Л. Куликова, Н.П. Паштаев, О.В. Шленская // Вестник офтальмологии. – 2018. – № 2. – С. 32–40.

Патенты РФ на изобретение

1. Патент РФ № 2625648 «Способ формирования роговичного клапана у детей» авт. Куликова И.Л., **Шленская О.В.**, Паштаев Н.П. от 17.07.2017 г.
2. Патент РФ №2633349 «Способ определения дифференцированных показаний к срокам лечения нарушений прекорнеальной слезной пленки после лазерного *in situ* кератомилеза с фемтолазерным сопровождением у детей» авт. Куликова И.Л., **Шленская О.В.**, Паштаев Н.П. от 11.10.2017 г.

Биографические данные

Шленская Ольга Вячеславовна, 1977 г.р., в 2001 г. окончила лечебный факультет Чувашского государственного университета им. И.Н. Ульянова. В период с 2001 по 2002 г. проходила интернатуру по специальности «Офтальмология» на базе Чебоксарского филиала ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза». С 2002 по 2009 г. работала врачом-офтальмологом в микрохирургическом отделении Чебоксарского филиала ФГУ МНТК «Микрохирургия глаза», с 2009 по 2018 г. – врачом-офтальмологом диагностического центра. С 09.01.2018 г. по настоящее время работает заведующей диагностическим центром Чебоксарского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВРСП – время разрыва слезной пленки	СПП – система глазной поверхности
Дптр – диоптрия	СЖ – слезная жидкость
Кср – среднее значение кератометрии	СМ – слезный мениск
КРО – кераторефракционная операция	СП – слезная пленка
КМ – конфокальная микроскопия	ССГ – синдром «сухого глаза»
ЛАЗИК–лазерный интрастромальный кератомилез	СЭ – средний сферэквивалент рефракции
МКОЗ – максимально скорректированная острота зрения	ТШ-1 – тест Ширмера-1
НКОЗ – некорректированная острота зрения	ТШ-2 – тест Ширмера-2
ОКТ – оптическая когерентная томография	ФемтоЛАЗИК – лазерный интрастромальный кератомилез с фемтолазерным сопровождением
ПК – плотность кератоцитов	ФКПН – функциональный коэффициент поверхностного натяжения
ПЭК – плотность эндотелиальных клеток	