

ЕРОХИНА ЕЛЕНА ВЛАДИМИРОВНА

**ДИАГНОСТИКА АКТИВНЫХ СТАДИЙ
РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ НА ОСНОВАНИИ
УЛЬТРАЗВУКОВОЙ БИОМИКРОСКОПИИ**

3.1.5 – Офтальмология (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Диссертационная работа выполнена на базе Калужского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России

Научный руководитель:

Терещенко Александр Владимирович – доктор медицинских наук, директор Калужского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России

Официальные оппоненты:

Киселева Татьяна Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, начальник отдела ультразвуковых исследований ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Минздрава России

Сидоренко Евгений Евгеньевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России

Ведущая организация: ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова»

Защита состоится «24» июня 2024 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д.21.1.021.01 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 ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России по адресу: 127486, г. Москва, Бескудниковский бульвар, д. 59 А.

Автореферат разослан «___» _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук

Мушкова Ирина Альфредовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Ретинопатия недоношенных (РН) - вазопролиферативное заболевание сетчатки, развивающееся у преждевременно рожденных младенцев (Dogra M., et al., 2017; Quimson S., 2015; Kim S., et al., 2018) и являющееся важной медико-социальной проблемой во всем мире (Хватова А. В., 2000; Holmstrom G., 2006; Wilkinson A., 2008; Lofqvist C., 2009; Gilbert C., 2017). Ключевую роль в патогенезе развития РН играют сосудистые нарушения (Hartnett, M., et al., 2012; Hellström A., et al., 2013). В связи с этим в последние десятилетия подавляющее большинство исследований, связанных с активным периодом РН, было посвящено оценке состояния сосудистых изменений заднего отрезка глаза.

Основным методом выявления и мониторинга РН является цифровая ретиноскопия (Field M., 2002; Ells A., 2003; Quinn G., 2014; Daniel E., 2015), которая благодаря программному обеспечению позволила исследовать не только васкуляризованную, но и аваскулярную зоны сетчатки (Терещенко А.В., 2009-2014; Cheung C., 2011; Cabrera M., 2014; Ataer-Cansizoglu E., 2015).

В результате многолетнего исследования микроциркуляторного русла и по данным морфометрических исследований специалисты пришли к заключению, что существуют два типа течения активной РН: благоприятный (с низким риском дальнейшего прогрессирования заболевания) и неблагоприятный (с высоким риском дальнейшего прогрессирования заболевания) (Терещенко А.В., 2008).

Совершенствование диагностических методов исследования привело к внедрению в клиническую практику РН таких высокоинформативных методов диагностики, как флюоресцентная ангиография (ФАГ) (Терещенко А.В., 2014-2019; Володин П.Л. и др., 2014; Сайдашева Э.И. и др., 2017; Azad R., 2008; Nishina S., 2009; Lepore D., 2011-2018; Трифаненкова И.Г., 2020), спектральная оптическая когерентная томография (СОКТ), в том числе и в ангиорежиме (Maldonado R.S., 2013; Muni R.H., 2010; Chavala S.H., 2009; Трифаненкова И.Г., 2020), ультразвуковое исследование в режиме цветового дуплексного сканирования (ЦДС) (Трифаненкова И.Г., 2020; Lindner W., 1988; Baerts W., 1993; Holland D., 1999; Niwald A., 2006; Neely D., 2009; Hartenstein S., 2015;

Ozcan P., 2016), широкопольная индоцианин-зеленая ангиография (ИЗАГ) (Agarwal K., 2021), что привело к большему пониманию патогенеза заболевания и оптимизации тактики лечения активного периода заболевания.

В настоящее время существует мнение, что РН является паночулярным заболеванием, при котором затронуты все сегменты сосудистой оболочки глаза (Сидоренко Е.И., 2007; Трифаненкова И.Г., 2020), что подтверждают работы по исследованию микроциркуляторных нарушений в радужной оболочке с использованием флюоресцентной иридоангиографии (ФИАГ) в активном периоде РН при различных стадиях и типах течения заболевания (Терещенко А.В, Трифаненкова И.Г., 2019-2021), в которых установлено, что сосудистые изменения в переднем и заднем отрезках глаза протекают параллельно.

Следует отметить, что ни в одном из доступных отечественных и зарубежных источников нами не найдены сведения о состоянии цилиарного тела (ЦТ), как одной из наиболее важных сегментов сосудистой оболочки, а также данных морфометрии и особенностях анатомо-топографических соотношений структур переднего отрезка глаза у новорожденных с активными стадиями РН. Что касается сведений о периферических отделах сетчатки, то многие из современных методов диагностики не позволяют в полной мере оценить степень их выраженности и характер структурных нарушений за счет распространения изменений в зоны, недоступные для их исследования.

Методом, способным решить вопросы морфометрии и детального изучения анатомо-топографических соотношений переднего сегмента глаза, периферических отделов сетчатки и сосудистой оболочки глаза, области радужки, цилиарного тела и передних отделов стекловидного тела при различных стадиях активной РН является ультразвуковая биомикроскопия (УБМ). В сравнении с другими методами УБМ является контактным неинвазивным методом визуализации тканей не только в переднем сегменте глазного яблока, но и с возможностью исследования субсклерального и постериорального пространства даже при непрозрачных оптических средах. УБМ является менее трудоемким и менее длительным исследованием, не требующим медикаментозного мидриаза (Тахчиди Х.П., 2007; Узунян Д.Г., 2007; Аветисов С.Э., 2009, 2012; Гундорова Р.А., 2009, 2012; Егорова Э.В., 2005,

2012; Луговкина К.В., 2012; Плескова А.В., 2014; Катаргина Л.А. 2017; Нероев В.В., 2019; Pavlin C.J., 1990 - 1998; Garcia-Feijoo J., 1996; Gentile R. C., 1998; Häring G., 1998; Mannino G., 2001; Tran V.T., 2001; Brent M.H., 2002; Greiner K.H., 2002; Rajabi M.T., 2013; Saonanon P., 2016; Surve A., 2018). Накопленный нами опыт использования УБМ в детальном изучении анатомо-топографических соотношений структур переднего отрезка глаза и специфики изменений в периферических отделах сетчатки при различных стадиях активной РН был положен в основу настоящего исследования и определил его цель.

Цель настоящего исследования – разработка алгоритма диагностики 1-3 стадий активной ретинопатии недоношенных на основании изучения особенностей анатомо-топографических соотношений структур переднего сегмента глаза и периферических отделов сетчатки по данным ультразвуковой биомикроскопии.

Для реализации поставленной цели **задачи решались в следующей последовательности:**

1. На основе метода ультразвуковой биомикроскопии переднего сегмента глаза и периферических отделов сетчатки определить анатомо-топографические соотношения и степень выраженности структурных нарушений при 1 стадии ретинопатии недоношенных
2. На основе метода ультразвуковой биомикроскопии переднего сегмента глаза и периферических отделов сетчатки определить анатомо-топографические соотношения и степень выраженности структурных нарушений при 2 стадии ретинопатии недоношенных
3. На основе метода ультразвуковой биомикроскопии переднего сегмента глаза и периферических отделов сетчатки определить анатомо-топографические соотношения и степень выраженности структурных нарушений при 3 стадии ретинопатии недоношенных
4. На основании наиболее информативных параметров ультразвуковой биомикроскопии с использованием метода логистической регрессии разработать алгоритм диагностики стадии и типа течения активной РН и тактики ведения недоношенных новорожденных.

5. На основании клинических исследований доказать эффективность разработанного алгоритма диагностики стадии и типа течения активной РН и тактики ведения недоношенных новорожденных.

Научная новизна

1. Впервые с использованием метода УБМ определены анатомо-топографические особенности переднего отрезка глаза у недоношенных младенцев с различными стадиями и типами течения активной РН, а также у недоношенных новорожденных без признаков РН.

2. Впервые с применением метода УБМ выявлена вовлеченность в патологический процесс цилиарного тела.

3. Впервые с применением метода УБМ определена степень выраженности патологических изменений периферических отделов сетчатки и структур стекловидного тела при различных стадиях и типах течения активной РН.

4. Впервые выявлены наиболее информативные УБМ-параметры, достоверно определяющие стадию и тип течения активной РН.

5. Впервые на основании информативных УБМ-параметров разработаны прогностические модели, позволяющие определить стадию и тип течения активной РН для выбора оптимальной тактики лечения пациентов.

6. Впервые на основании информативных УБМ-параметров и прогностических моделей разработан алгоритм определения стадий и типов течения активной РН и доказана его клиническая эффективность.

Практическая значимость результатов исследования

1. Метод УБМ позволяет обнаружить прогностически значимые диагностические признаки, определяющие вид и степень нарушений анатомо-топографических особенностей структур переднего сегмента глаза и витреоретинального интерфейса при активной РН, в зонах, недоступных стандартным методам диагностики.

2. В сравнении с другими методами диагностики активной РН, УБМ является неинвазивной контактной методикой, менее трудоемким и менее длительным исследованием, не требующим медикаментозного мидриаза, что позволяет применять его в случаях тяжелого соматического состояния недоношенных младенцев.

3. Разработанные прогностические модели позволяют на основании выявленных диагностически значимых УБМ-параметров достоверно прогнозировать 1-3 стадии активной РН и типы течения 2-3 стадий, определяющие выбор тактики ведения недоношенных новорожденных.

4. Использование разработанных диагностически значимых информативных прогностических УБМ-признаков и прогностических моделей для определения стадии и типа течения активной РН открывает перспективы для повышения эффективности раннего выявления заболевания и определения наиболее оптимальной тактики лечения недоношенных новорожденных.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Ультразвуковая биомикроскопия при активной ретинопатии недоношенных достоверно доказывает вовлеченность в патологический процесс структур переднего сегмента глаза с нарушением их анатомо-топографических соотношений, а также периферических отделов сетчатки с формированием специфических структурных нарушений и изменений витреоретинального интерфейса.

2. Разработанный алгоритм диагностики на основе метода ультразвуковой биомикроскопии с использованием прогностических моделей, содержащих выявленные предикторы, позволяет достоверно определить 1-3 стадии активной ретинопатии недоношенных, а на 2 и 3 стадиях дифференцировать тип течения заболевания, что повышает информативность диагностики и эффективность лечения активной ретинопатии недоношенных.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты исследований внедрены в практическую деятельность детского офтальмологического отделения и диагностических отделений Калужского филиала, а также в Чебоксарском, Хабаровском филиалах ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России.

Апробация работы

Основные положения диссертационной работы представлены на научной конференции офтальмологов «Невские горизонты-2016» (Санкт-Петербург, 2016); научно-практической конференции по офтальмохирургии с международным участием «Восток-Запад» (Уфа, 2016); областной отчетной

научно-практической конференции «Офтальмология. Итоги, возможности, перспективы» (Нижний Новгород, 2016), 10th International Conference on Clinical & Experimental Ophthalmology (Дубай, ОАЭ, 2016), 16-й Всероссийской научно-практической конференции «Современные технологии лечения витреоретинальной патологии» (Санкт-Петербург, 2018), конференции с международным участием «Ретинопатия недоношенных и ретинобластома» (Москва, 2019); научно-клинической конференции во ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава РФ (Москва, 2016, 2017, 2021, 2023).

Публикации

По материалам исследования опубликованы 10 печатных работ, из них 6 – в журналах, рекомендованных ВАК РФ. По теме диссертационной работы получен 1 патент РФ на изобретение №2804675, приоритет от 07.03.2023.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 202 листах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы, содержащей описание материала и методов исследования, двух глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и использованной литературы. Работа иллюстрирована 37 рисунками и 22 таблицами. Список использованной литературы содержит 260 источников, из них 87 отечественных и 173 зарубежных.

Диссертационная работа выполнена на базе детского офтальмологического отделения (заведующая отделением к.м.н. Выдрина А.А.) и диагностического отделения №2 (заведующая отделением Ерохина Е.В.) в Калужском филиале ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России под руководством директора филиала д.м.н. Терещенко Александра Владимировича.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика клинического материала

Работа включает клинические исследования, базирующиеся на данных комплексного диагностического обследования 355 недоношенных младенцев (355 глаз) из разных регионов РФ за период 2017-2023 гг.

Исследования проводили в 2-х направлениях. Первое направление исследований заключалось в изучении по данным УБМ особенностей анатомо-топографических соотношений структур переднего сегмента глаза, а также периферических отделов сетчатки и витреоретинального интерфейса недоношенных новорожденных. Все новорожденные младенцы были разделены на две группы. Основную группу 1 составили 144 недоношенных младенцев (144 глаза) с 1-3 стадиями активной РН с различным типом течения заболевания. Так, 1 стадия РН была диагностирована у 47 новорожденных (32,6%), из них с благоприятным типом течения заболевания – в 23 случаях (16%), с неблагоприятным типом течения – в 24 случаях (16,7%); 2 стадия РН выявлена у 46 новорожденных (32%), из них с благоприятным типом течения - в 24 случаях (16,7%), с неблагоприятным типом течения – в 22 случаях (15,3%); 3 стадия РН отмечена у 51 младенца (35,4%), из них с благоприятным типом течения – в 25 случае (17,3%), с неблагоприятным типом течения – в 26 случаях (18%). Контрольную группу 1 составили 24 недоношенных младенцев (24 глаза) без признаков наличия РН.

В настоящем исследовании УБМ выполняли на приборе «EYE CUBED» фирмы «Ellex» (Австралия), в котором использовали высокочастотный датчик 40 МГц с аксиальным разрешением до 25 мкм, боковым разрешением до 53 мкм, фокусным расстоянием до 14,5 мм и проникающей способностью до 12,5 мм. Скорость получения изображений достигала 12,5 кадров в секунду.

Исследуемые линейные УБМ-параметры (в мм) включали: глубину передней камеры, толщину хрусталика, дистанции «трабекула-радужка» в 250 мкм и 500 мкм от склеральной шпоры и «трабекула-цилиарные отростки», толщину радужки в прикорневой и зрачковой зонах, длину волокон цинновой связки, глубину задней камеры, максимальную толщину цилиарного тела, а также его толщину в 1 мм и 2 мм от склеральной шпоры. Угловые параметры

УБМ (в градусах) включали угол передней камеры, угол «склера-радужка», угол «склера – цилиарные отростки» и иридоцилиарный угол.

При исследовании периферических отделов сетчатки на 1 стадии РН оценивали толщину хориоретинального комплекса в темпоральных сегментах темпоральных сегментов, на 2 и 3 стадиях РН высоту (в миллиметрах) и протяженность визуализируемого демаркационного вала (ДВ) и вала экстраретинальной пролиферации (ЭРП) по часовым меридианам (ЧМ) с фиксацией их количества. Изучали состояние витреоретинального интерфейса на периферии с оценкой степени вовлечения в патологический процесс структур стекловидного тела, в частности задней гиалоидной мембраны (ЗГМ), определением акустической плотности (АП) помутнений в децибелах (дБ) и протяженность их фиксации к структурам переднего сегмента глаза.

Второе направление исследований включало разработку алгоритма диагностики стадии и типов течения активной РН, а также тактики ведения недоношенных новорожденных на основе наиболее значимых диагностических информативных УБМ - предикторов и прогностических моделей с последующей оценкой его клинической эффективности. Для этого использовали основную группу 2, которую составили 89 недоношенных новорожденных (89 глаз) с 2-3 стадиями РН, и контрольную (ретроспективную) группу 2, включившую 98 недоношенных младенцев (98 глаз) с 2-3 стадиями РН.

Возраст недоношенных младенцев во всех группах наблюдения на момент обследования варьировал в диапазоне 3-14 недель (30-38 недель постконцептуального возраста (ПКВ)). По срокам гестации и массе тела при рождении характеристики младенцев во всех группах наблюдения были сопоставимы.

Помимо УБМ всем недоношенным новорожденным проводили стандартное офтальмологическое обследование, включавшее биомикроскопию переднего сегмента глаза, тонометрию, ультразвуковую биометрию, непрямую обратную бинокулярную офтальмоскопию, цифровую ретиноскопию с цифровой морфометрией сосудов сетчатки, ультразвуковое В-офтальмосканирование. Все этапы диагностического обследования

недоношенных младенцев выполняли под ингаляционно-масочным наркозом (смесь севофлюрана, закиси азота и кислорода) после получения от законных представителей ребенка добровольного информированного согласия на проведение диагностики. Все контактные исследования проводили после предварительной инстилляцией анестетика проксиметакаина гидрохлорида 0,5% в конъюнктивальную полость для избежания нежелательных окулокардиальных и окуло-пульмональных рефлексов.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета прикладных программ STATISTICA версия 13.3 («Tibco Software Inc.», США). Для характеристики статистических рядов распределения использовали средние значения (M) и среднюю ошибку среднего (m), а также медиану (Me), нижний и верхний квартили [Me ($Q_{25\%}$; $Q_{75\%}$)]. Использовались критерии Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка, Манн-Уитни, асимметрия, эксцесс, коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s). Для оценки тесноты корреляционной связи использовали шкалу Чеддока. Условием определения статистически значимых различий считали значение $p < 0,05$.

При построении математической прогностической модели определялись числовые показатели параметров УБМ, построена корреляционная матрица. На основе полученных результатов построена регрессионная линейная модель, коэффициенты были определены посредством пошагового анализа (Forward stepwise).

Для оценки качества диагностической значимости количественных признаков УБМ при определении стадии и типа течения РН, рассчитанной с помощью регрессионной модели, применяли ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic). Также определялось оптимальное разделяющее значение, позволяющее классифицировать пациентов по степени риска исхода, обладающее наилучшим сочетанием чувствительности, специфичности и точности.

Критериями включения в данное исследование являлось наличие у недоношенных младенцев признаков классического течения 1-3 стадии активной РН. К критериям исключения были отнесены наличие у недоношенных младенцев атипичного течения активной РН (РН I зоны, задней

агрессивной РН) и сопутствующей офтальмопатологии, а также ранее проведенное лечение.

Измерения всех линейных и угловых параметров осуществлялись одним исследователем, выполнялись трехкратно, в статистический анализ включали средние значения полученных результатов.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

1. Особенности анатомо-топографических соотношений структур переднего сегмента глаза и периферических отделов сетчатки при 1-3 стадиях активной РН по данным УБМ

На первом этапе данного исследования определяли линейные и угловые параметры УБМ у недоношенных новорожденных без признаков РН, которые в дальнейшем использовали в качестве контрольных значений. Следует отметить, что подобные данные в литературе отсутствуют и в настоящей работе представлены впервые.

Далее были проведены исследования на 1 стадии активной РН, свидетельствующие о том, что при благоприятном типе течения заболевания наиболее чувствительным показателем УБМ является толщина ЦТ на расстоянии 2 мм от склеральной шпоры – $0,31 \pm 0,010$ мм, Me 0,30 [0,25; 0,39], параметры которой достоверно уменьшались относительно таковых в контрольной группе - $0,33 \pm 0,004$ мм, Me 0,33 [0,32; 0,34] ($p=0,042$). При неблагоприятном типе течения 1 стадии РН, в сравнении с контролем было выявлено достоверное уменьшение большинства параметров, однако, наиболее чувствительными явились толщина ЦТ на расстоянии 2 мм и 1 мм от склеральной шпоры, соответственно, до $0,28 \pm 0,007$ мм, Me – 0,28 мм [0,24; 0,36] ($p=0,000$) и $0,40 \pm 0,010$ мм, Me – 0,41 [0,32; 0,51] ($p=0,000$), что указывает на исходно более тяжелое течение заболевания уже на начальной стадии и подтверждает необходимость его разделения на типы течения. При этом первой структурой, которая вовлекается в патологический процесс в переднем отрезке глаза, является ЦТ, о патологических изменениях которого при РН данные литературы отсутствуют. Наряду со снижением толщины ЦТ в периферических отделах глазного дна регистрировали увеличение толщины хориоретинального комплекса, более выраженное при неблагоприятном типе течения РН (до

0,155±0,002 мм, Me [0,15; 0,16]) (p=0,000), что вероятно обусловлено формированием ишемического отека на периферии сетчатки и возможно связано с перераспределением кровотока, приводящего в результате к расширению магистральных сосудов.

При переходе РН во 2 стадию заболевания выявлено прогрессирование дистрофических изменений ЦТ с дальнейшим уменьшением его толщины в 2 мм от склеральной шпоры до 0,27±0,009 мм, Me 0,27 [0,22; 0,41] (p=0,004) при благоприятном типе и до 0,24±0,008 мм, Me 0,24 [0,19; 0,32] (p=0,000) при неблагоприятном типе, а также в 1 мм от склеральной шпоры, соответственно, до 0,38±0,012 мм, Me 0,37 [0,32; 0,55] (p=0,000) и до 0,36±0,017 мм, Me 0,34 [0,29; 0,58] (p=0,007), что указывает на появление признаков нарастающей ишемии ЦТ.

Помимо прогрессирующего снижения толщины ЦТ фиксировали увеличение толщины хрусталика при благоприятном типе течения 2 стадии до 3,61±0,016 мм (p=0,003), Me 3,62 [3,42; 3,74] и при неблагоприятном типе течения до 3,64±0,013 мм (p=0,000), Me 3,64 [3,52; 3,74], уменьшение глубины передней камеры, соответственно, до 2,59±0,011 мм (p=0,043), Me 2,59 [2,45; 2,68] и до 2,51±0,013 мм (p=0,000), Me 2,51 [2,41; 2,65], сокращение дистанций «трабекула – радужка» на расстоянии 250 мкм и 500 мкм от склеральной шпоры, соответственно, до 0,31±0,010 мм (p=0,037), Me 0,31 [0,22; 0,44] и до 0,41±0,013 мм (p=0,028), Me 0,41 [0,31; 0,54], а также до 0,37±0,010 мм (p=0,000), Me 0,38 [0,28; 0,45] и до 0,29±0,007 мм (p=0,000), Me 0,29 [0,24; 0,37]. Помимо этого отмечали укорочение протяженности волокон цинновой связки, соответственно, до 0,57±0,029 мм (p=0,015), Me 0,56 [0,35; 1,02] и до 0,53±0,016 мм (p=0,000), Me 0,56 [0,35; 1,02], уменьшение дистанции «трабекула-цилиарные отростки», соответственно, до 0,87±0,019 мм (p=0,000), Me 38,72 [25,96; 52,44] и до 0,84±0,012 мм (p=0,000), Me 0,84 [0,76; 0,95], сужение «иридо-цилиарного угла», соответственно, до 19,97±0,910° (p=0,003), Me 19,34 [14,84; 36,49] и до 19,65±0,768° (p=0,005), Me 19,27 [14,21; 29,34].

Кроме того, для 2 стадии активной РН было характерно формирование в периферических отделах сетчатки утолщений клиновидной формы,

являющихся по данным УБМ признаками демаркационного вала (ДВ). При этом его высота и протяженность имели статистически достоверные различия при благоприятном и неблагоприятном типах течения 2 стадии РН. Так, при благоприятном типе высота ДВ составила $0,33 \pm 0,007$ мм, Ме 0,34 [0,30; 0,35], при неблагоприятном типе $0,51 \pm 0,011$ мм, Ме 0,51 [0,47; 0,56] ($p=0,000$), а его протяженность, соответственно, $4,95 \pm 0,22$ ЧМ, Ме 5,0 [4,0; 5,5] и $6,77 \pm 0,33$ ЧМ, Ме 6,0 [6,0; 7,0] ($p=0,000$). Необходимо отметить, что при неблагоприятном типе течения 2 стадии РН регистрировали не только большую высоту и протяженность ДВ, но и в 55% случаев отмечали наличие на его склоне гиперэхогенных включений, являющихся признаками эпиретинальной неоваскуляризации и свидетельствующими о прогрессировании болезни и переходе заболевания в следующую стадию.

При 3 стадии активной РН относительно группы младенцев без РН вне зависимости от типа течения заболевания отмечалось достоверное уменьшение всех исследуемых линейных показателей, за исключением толщины хрусталика, которая увеличивалась. При благоприятном типе течения относительно контроля зарегистрировано достоверное уменьшение иридоцилиарного угла до $19,22 \pm 1,245^\circ$, Ме 19,32 [0,00; 32,18] ($p=0,005$). При неблагоприятном типе течения относительно группы без РН уменьшились значения всех угловых показателей за исключением угла «склера-цилиарные отростки». В сравнении с благоприятным типом течения 3 стадии РН статистически достоверное различие было обнаружено лишь в уменьшении глубины передней камеры до $2,37 \pm 0,024$ мм ($p=0,041$), Ме 2,37 [2,19; 2,57].

В периферических отделах сетчатки при 3 стадии активной РН во всех случаях определяли признаки вала ЭРП. В сравнении с благоприятным типом течения при неблагоприятном типе течения 3 стадии РН высота вала ЭРП, визуализируемого при помощи УБМ, составляла $0,74 \pm 0,18$ мм, Ме 0,7 [0,63; 0,76] и была достоверно выше ($p=0,000$). Протяженность вала ЭРП также имела достоверные различия и при неблагоприятном типе течения 3 стадии РН была больше, достигая $5,85 \pm 1,53$ ЧМ, Ме 6,0 [5,0; 7,0] ($p=0,000$).

Акустическая плотность помутнений, фиксированных к вершине ДВ при неблагоприятном типе течения 3 стадии РН, была более высокой по сравнению с благоприятным типом течения, составляя $54,6 \pm 5,25$ дБ, Ме 55,5 [49,5; 58,0] против $28,9 \pm 5,47$ дБ, Ме 29,0 [26,0; 33,0] ($p=0,000$), что вероятно обусловлено большей зрелостью новообразованных сосудов. Кроме того, при неблагоприятном типе течения 3 стадии во всех случаях имело место распространение экстраретинальной пролиферации по связке Вигера в направлении задней капсулы хрусталика. При этом в 15% случаев было выявлено наличие плоских отслоек сетчатки, не визуализировавшихся с помощью других методов диагностики и свидетельствующих о переходе заболевания в следующую стадию. В данных случаях метод УБМ оказался определяющим в выборе тактики лечения РН.

Необходимо отметить, что благоприятном типе течения 3 стадии активной РН ни в одном случае не отмечали патологических изменений витреоретинального интерфейса в назальных сегментах периферии, а вовлеченность в патологический процесс связки Вигера с распространением по ней фиброваскулярной ткани была зафиксирована лишь 28,6% случаев. Однако более грубые дистрофические изменения цилиарного тела, независимо от типа течения РН на 3 стадии, со снижением его толщины во всех исследуемых участках, а также формирование ретиновитреальной неоваскуляризации уже свидетельствует о том, что патологический процесс протекает неблагоприятно, несмотря на меньшую протяженность и высоту вала ЭРП при благоприятном типе течения РН. Поэтому благоприятный тип течения 3 стадии РН, особенно при наличии непрерывного вала ЭРП, независимо от высокой вероятности перехода заболевания в фазу регресса, на наш взгляд требует проведения активных лечебных мероприятий.

2. Разработка рационального алгоритма диагностики стадий и типов течения активной РН на основании диагностически значимых параметров УБМ

Полученные в результате проведенного исследования линейные и угловые показатели УБМ при 1-3 стадиях активной РН были подвергнуты

дальнейшему статистическому анализу. С целью выбора наиболее значимых из них был выполнен ROC-анализ с вычислением площади под ROC-кривой (AUC) для каждого из них.

В результате было установлено, что наибольшую диагностическую значимость имел параметр глубины передней камеры (AUC $0,813 \pm 0,044$). Из большинства остальных линейных показателей, продемонстрировавших хорошую диагностическую значимость AUC ($0,8 > AUC \geq 0,7$), на первый план вышли УБМ-параметры «толщина цилиарного тела на расстоянии 2 мм и 1 мм от склеральной шпоры», что свидетельствует о раннем вовлечении ЦТ в патологический процесс.

Далее с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена была выполнена оценка корреляции УБМ-параметров со стадиями и типами течения активной РН. В результате, высокую обратную корреляцию со стадией заболевания регистрировали с глубиной передней камеры ($r_s = -0,740$, $p < 0,05$), заметную обратную корреляцию – с толщиной цилиарного тела во всех исследуемых участках: на расстоянии 2 мм от склеральной шпоры ($r_s = -0,637$, $p < 0,05$), на расстоянии 1 мм от склеральной шпоры ($r_s = -0,542$, $p < 0,05$) и максимальной толщиной цилиарного тела ($r_s = -0,533$, $p < 0,05$); заметную прямую корреляцию - с толщиной хрусталика ($r_s = -0,561$, $p < 0,05$). Оценка корреляции параметров УБМ с типом течения заболевания значимых корреляционных связей не выявила. Проведенный корреляционный анализ данных также свидетельствовал о вовлеченности в патологический процесс цилиарного тела.

На основании выявленных в ходе статистического анализа значимых показателей были построены прогностические модели для определения наличия заболевания, его стадии и типа течения с оценкой их диагностической эффективности, чувствительности и специфичности.

Так, модель прогнозирования наличия/отсутствия заболевания РН на основании показателей глубины передней камеры и толщины ЦТ на расстоянии 2 мм от склеральной шпоры показала высокую диагностическую эффективность ($0,944 \pm 0,07$; 95% ДИ 0,930 - 0,959; $p = 0,000$), чувствительность 100% и специфичность 95%.

Регрессионная модель для прогнозирования 1-2 стадий активной РН на основании показателей глубины передней камеры и толщины ЦТ на расстоянии 2 мм от склеральной шпоры также продемонстрировала высокую диагностическую эффективность ($0,958 \pm 0,03$; 95% ДИ 0,941 - 0,973; $p=0,01$) с чувствительностью 84% и специфичностью 91%.

Прогностическая модель для определения 2 и 3 стадий активной РН на основании показателя глубины передней камеры также выявила хорошее разделение данных групп новорожденных и высокую способность к классификации ($0,862 \pm 0,017$; 95% ДИ 0,827 - 0,897; $p=0,005$). Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили, соответственно, 80% и 81%.

Прогностическая модель, позволяющая определить тип течения заболевания при 2 стадии активной РН, построенная на основании параметра протяженности ДВ, показала хорошее разделение данных групп новорожденных и высокую способность к классификации (AUC $0,873 \pm 0,015$; 95% ДИ 0,843 - 0,903; $p=0,001$) с чувствительностью 75% и специфичностью 100%.

Прогностическая модель с целью определения типа течения 3 стадии активной РН по параметру протяженности вала ЭРП, визуализируемого методом УБМ, показала высокую диагностическую эффективность с отличным разделением на благоприятный и неблагоприятный типы течения заболевания. При этом результаты ROC-анализа свидетельствовали о высокой предсказательной способности (AUC $0,995 \pm 0,007$; 95% ДИ 0,981 - 1,0; $p=0,002$) с чувствительностью 91% и специфичностью 95%.

Построенные прогностические модели для определения наличия заболевания, его стадии и типа течения на основании данных УБМ позволили разработать алгоритм диагностики и тактики ведения недоношенных новорожденных с активной РН (рисунок 1).

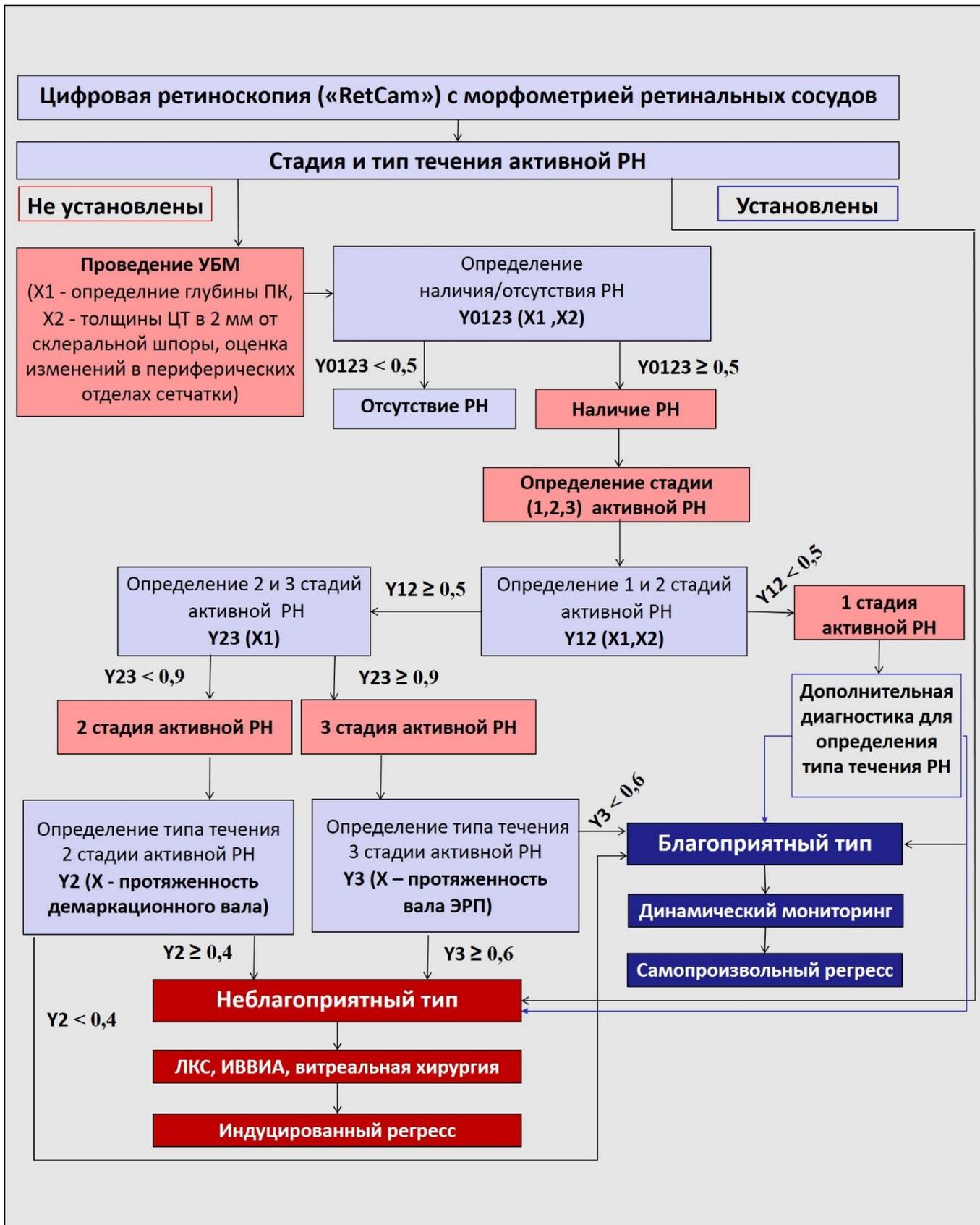


Рисунок 1 – Алгоритм диагностики и тактики ведения недоношенных новорожденных с активной РН на основании данных УБМ

Для этого в ходе УБМ оценивают глубину передней камеры и толщину цилиарного тела на расстоянии 2 мм от склеральной шпоры. По полученным данным специалист, используя прогностическую модель для определения наличия заболевания, проводит расчеты. В случае, когда результаты модели свидетельствуют о наличии заболевания, специалист, используя прогностические модели типирования, переходит к определению и уточнению стадии активной РН, проводя дифференциальную диагностику, соответственно, между 1 стадией и 2 стадией и между 2 стадией и 3 стадией. При наличии у пациента по результатам проведенных расчетов 1 стадии активной РН, новорожденному требуется проведение дополнительной диагностики для достоверного определения типа течения заболевания. В случае, когда полученные результаты свидетельствуют о наличии 2 стадии или 3 стадии активной РН, эксперт по соответствующей прогностической модели производит расчеты для уточнения типа течения РН: для 2 стадии учитывается протяженность демаркационного вала, для 3 стадии – протяженность вала экстраретинальной пролиферации. На основании полученных результатов осуществляется выбор оптимальной тактики лечения недоношенного новорожденного.

Для определения клинической эффективности разработанных прогностических параметров УБМ и прогностических моделей была проведена сравнительная оценка эффективности мониторинга недоношенных детей с РН в 2-х группах наблюдения. При этом у 89 недоношенных новорожденных (89 глаз) основной группы 2, стадию и тип течения РН исходно определяли с помощью стандартной методики цифрового диагностического мониторинга (Терещенко А.В., 2008), а для уточнения диагноза использовали полученные информативные УБМ-параметры и разработанные прогностические модели.

Что касается 98 младенцев контрольной (ретроспективной) группы 2, то стадию и тип течения РН у них определяли только с использованием стандартной методики цифрового диагностического мониторинга (Трифаненкова И.Г., 2008).

На следующем этапе мониторинга всем новорожденным контрольной группы с неблагоприятным типом течения РН была выполнена транспупиллярная паттерновая лазерная коагуляция сетчатки (ЛКС) в проекции аваскулярной сетчатки под ларингеальной анестезией (Нероев В.В., Катаргина Л.А., 2017).

В основной группе в 94,6% случаев была проведена ЛКС, а в 5,6% случаев потребовалось выполнение первичной витреальной хирургии с учетом выявленных начальных признаков перехода заболевания в следующую стадию. ПКВ новорожденных в основной группе на момент проведения ЛКС составил 34,7 недель, в контроле – 36,1 недели.

В результате при последующих мониторинговых осмотрах в сроки до 6 месяцев у всех новорожденных основной группы с неблагоприятным типом течения 2 стадии и 3 стадии активной РН был зафиксирован регресс заболевания. Помимо этого, проведенная УБМ позволила установить точную стадию активной РН в 15% случаев, так как по данным цифровой ретиноскопии стадия заболевания была определена неверно. Таким образом, эффективность лечения РН с использованием полученных прогностических УБМ - признаков и прогностических моделей составила 100% за счет своевременного точного определения стадии активной РН и выбора на основе полученных результатов оптимального вида лечения.

В контрольной группе признаки регресса заболевания были зарегистрированы у всех новорожденных с благоприятным типом течения заболевания. При неблагоприятном типе течения эффективность лечения активной РН с использованием стандартной методики цифрового диагностического мониторинга у недоношенных младенцев составила 93%, что согласуется с данными ранее проводившихся исследований (Терещенко А.В., 2008).

Подводя итог всему вышеизложенному, следует отметить, что результаты УБМ, представленные в настоящей работе, подтверждают обоснованность раннего проведения данного метода у недоношенных младенцев с РН с целью детальной оценки особенностей анатомо-топографических соотношений

переднего сегмента глаза, в том числе состояния цилиарного тела, а также структурных нарушений сетчатки и витреоретинального интерфейса на периферии глазного дна, недоступные другим диагностическим методикам, для точного определения стадии РН и выявления прогностических признаков неблагоприятного типа течения на ранних этапах патологического процесса. При этом раннее выявление заболевания с его последующим ранним лечением обеспечит эффективность мониторинга активной РН, снизит риск развития неблагоприятных исходов и позволит добиться более высоких функциональных результатов, что особенно важно с учетом инвалидизирующего характера данной патологии.

ВЫВОДЫ

1. При 1 стадии РН методом УБМ установлено, что благоприятный тип течения характеризуется начальными патологическими изменениями цилиарного тела, проявляющимися в снижении его толщины на расстоянии 2 мм от склеральной шпоры. При неблагоприятном типе течения 1 стадии РН отмечается статистически значимое уменьшение дистанции «трабекула – цилиарные отростки», сужение иридоцилиарного угла и угла «склера-цилиарные отростки», снижение толщины цилиарного тела на расстоянии 2 мм и 1 мм от склеральной шпоры, а также наличие зон утолщения хориоретинального комплекса в периферических отделах темпорального сегмента сетчатки.

2. При 2 стадии РН методом УБМ зафиксированы начальные изменения анатомо-топографических соотношений структур переднего сегмента глаза, проявляющиеся в статистически значимом увеличении толщины хрусталика, уменьшении глубины передней камеры, уменьшении дистанций «трабекула-радужка» на расстоянии 250 мкм и 500 мкм от склеральной шпоры, сокращении дистанции «трабекула – цилиарные отростки», сужении иридоцилиарного угла. При неблагоприятном типе течения отмечено более выраженное уменьшение глубины передней камеры и дистанции «трабекула-радужка» на расстоянии 500 мкм от склеральной шпоры, прогрессирование дистрофических изменений

цилиарного тела с более явным снижением его толщины в 2 мм и в 1 мм от склеральной шпоры, наличие в периферических отделах сетчатки утолщений клиновидной формы, являющихся признаками демаркационного вала, а также появление начальных изменений витреоретинального интерфейса, свидетельствующих о признаках эпиретинальной неоваскуляризации и, соответственно, прогрессировании болезни.

3. При 3 стадии РН методом УБМ установлено дальнейшее нарушение анатомо-топографических соотношений структур переднего сегмента глаза, проявляющееся в статистически достоверном увеличении толщины хрусталика, а также уменьшении всех линейных показателей и сужении иридоцилиарного угла. При неблагоприятном типе течения выявлено более выраженное уменьшение глубины передней камеры, сужение угла передней камеры и угла «склера-радужка», появление в периферических отделах сетчатки признаков вала экстраретинальной пролиферации с большей высотой, протяженностью и акустической плотностью фиброваскулярных комплексов, а также наличие субклинической отслойки сетчатки, свидетельствующей о прогрессировании заболевания.

4. Разработанный алгоритм диагностики стадии и типа течения активной РН на основе УБМ, заключающийся в том, что для определения 1 и 2 стадий РН наиболее значимыми УБМ-предикторами являются глубина передней камеры и толщина цилиарного тела на расстоянии 2 мм от склеральной шпоры, для определения типов ее течения - протяженность демаркационного вала, для выявления 3 стадии РН - глубина передней камеры, для определения типов ее течения - протяженность вала экстраретинальной пролиферации, показал высокую предсказательную способность в оценке наличия заболевания - 100%, а также выявлении стадий РН - не менее 80% - и типов их течения: благоприятного – не менее 95%, неблагоприятного – не менее 75%, которые являются определяющими в выборе тактики ведения пациентов.

5. На основании проведенных исследований доказана высокая клиническая эффективность разработанного алгоритма диагностики стадии и типа течения активной РН, что подтверждается достижением стойкого регресса

заболевания в 100% случаев за счет своевременного и точного определения стадии и типов течения активной РН и выбора на основе полученных результатов оптимального вида лечения, в то время как эффективность лечения при стандартном мониторинге активной РН с использованием цифровой ретиноскопии составляет 93%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для обоснованного выбора адекватной тактики ведения пациентов с активной РН необходимо достоверное определение стадии и типа течения заболевания (благоприятный/неблагоприятный).

2. Наиболее информативными прогностическими УБМ - параметрами для определения 1 стадии РН является показатель толщины цилиарного тела на расстоянии 2 мм от склеральной шпоры и толщина хориоретинального комплекса на периферии темпорального сегмента.

3. Для достоверного определения 2 стадии активной РН наиболее информативными прогностическими параметрами УБМ являются толщина цилиарного тела на расстоянии 2 мм и 1 мм от склеральной шпоры, а также наличие в периферических отделах сетчатки демаркационного вала в виде характерных утолщений клиновидной формы.

4. Для достоверного определения типа течения 2 стадии активной РН следует использовать протяженность демаркационного вала. При этом неблагоприятный тип течения 2 стадии активной РН следует диагностировать при наличии УБМ - признаков демаркационного вала с высотой $0,51 \pm 0,011$ мм (Me 0,51 [0,47; 0,56]) и протяженностью $6,77 \pm 0,33$ ЧМ (Me 6,0 [6,0; 7,0]), а также наличии на его склонах гиперэхогенных включений, являющихся признаками эпиретинальной неоваскуляризации.

5. Для достоверного определения 3 стадии активной РН наиболее информативными прогностическими параметрами УБМ являются толщина цилиарного тела на расстоянии 2 мм, 1 мм от склеральной шпоры и его максимальная толщина, а также наличие в периферических отделах сетчатки вала экстраретинальной пролиферации в виде характерных утолщений клиновидной формы с их фиксацией к вершине помутнений.

6. Для достоверного определения типа течения 3 стадии активной РН следует использовать протяженность вала экстраретинальной пролиферации. При этом неблагоприятный тип течения 3 стадии активной РН следует диагностировать при наличии УБМ - признаков вала ЭРП с высотой $0,74 \pm 0,18$ мм (Ме $0,7$ [$0,63$; $0,76$]) и протяженностью $5,85 \pm 1,53$ ЧМ (Ме $6,0$ [$5,0$; $7,0$]), а также наличии на нем помутнений с акустической плотностью $54,6 \pm 5,25$ Дб (Ме $55,5$ [$49,5$; $58,0$]), являющихся признаками ретиновитреальной неоваскуляризации с распространением по связке Вигера к задней капсуле хрусталика.

7. Благоприятный тип течения активной РН предполагает наблюдательную тактику, в рамках которой проводят динамический мониторинг пациентов с периодичностью, соответствующей стадии РН, до перехода заболевания в фазу регресса. Неблагоприятный тип течения активной РН требует активной тактики ведения пациентов, а именно, обязательного направления в специализированный офтальмологический центр для детального диагностического обследования и проведения лечебных мероприятий по показаниям.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

Публикации в научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ

1. Терещенко А.В., Белый Ю.А., **Ерохина Е.В.** Анатомо-топографические особенности переднего отрезка глаза у детей с ретинопатией недоношенных по данным ультразвуковой биомикроскопии // Вестник Тамбовского университета. – 2014. – Т. 19. – Вып. 4. – С. 1204-1206.

2. **Ерохина Е.В.**, Терещенко А.В., Терещенкова М.С., Панамарева С.В. Информативность ультразвуковой биомикроскопии в диагностике активных стадий ретинопатии недоношенных // Вестник ОГУ. – 2014. - № 12 (173). – С. 127-132.

3. Терещенко А.В., Белый Ю.А., **Ерохина Е.В.**, Трифаненкова И.Г. Использование ультразвуковой биомикроскопии у недоношенных детей // Офтальмохирургия.– 2015.– № 4.– С. 30-35.

4. Терещенко А.В., Трифаненкова И.Г., **Ерохина Е.В.**, Терещенкова М.С., Сидорова Ю.А., Семченко К.Н. Роль ультразвуковой биомикроскопии в диагностике и определении тактики лечения 5 рубцовой стадии ретинопатии недоношенных // Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (3): 70-71.

5. Терещенко А.В., Трифаненкова И.Г., **Ерохина Е.В.** Особенности состояния переднего отрезка глазного яблока у детей с 5-й рубцовой стадией ретинопатии недоношенных по данным ультразвуковой биомикроскопии и оптической когерентной томографии // Офтальмология. – 2020. – Т. 17. - № 3. – С. 451-458.

6. Терещенко А.В., **Ерохина Е.В.**, Володин Д.П. Ультразвуковая биомикроскопия в офтальмологии // Офтальмологические ведомости. 2021. Т. 14. № 1. С. 63-73. DOI: <https://doi.org/10.17816/OV41999>.

Прочие публикации

7. Терещенко А.В., Белый Ю.А., **Ерохина Е.В.** Анатомо-топографические особенности переднего отрезка глаза у детей с ретинопатией недоношенных по данным ультразвуковой биомикроскопии // Невские горизонты-2014: Материалы научной конференции офтальмологов / СПбГПМУ. – СПб.: Политехника-сервис, 2014. – С. 187-191.

8. Терещенко А.В., Белый Ю.А., **Ерохина Е.В.**, Трифаненкова И.Г. Использование метода ультразвуковой биомикроскопии при обследовании пациентов с активными стадиями ретинопатии недоношенных // Российская детская офтальмология. – 2014. - №2. – С. 5-11.

9. Терещенко А.В., Белый Ю.А., **Ерохина Е.В.** Ультразвуковая биомикроскопия в диагностике и мониторинге ретинопатии недоношенных // Невские горизонты-2016: Материалы научной конференции офтальмологов / СПбГПМУ – СПб.: Политехника-сервис, 2016. – С. 265-267.

10. Терещенко А.В., Трифаненкова И.Г., Юдина Н.Н., Терещенкова М.С., **Ерохина Е.В.**, Соловьев Д.К. Ультразвуковая биомикроскопия для определения объема витреальной хирургии в лечении IV активной стадии ретинопатии недоношенных // Современные технологии в офтальмологии. – 2018. - № 1 (21) Современные технологии лечения витреоретинальной патологии. – С. 353-355.

Патент РФ на изобретение по теме диссертации

1. Пат. 2804675 Российская Федерация, МПК А61В 8/10; А61В 5/107; А61В 3/135 (2006.01). Способ прогнозирования типа течения 1-2 стадий активной ретинопатии недоношенных по данным ультразвуковой биомикроскопии / А.В. Терещенко, И.Г. Трифаненкова, **Е.В. Ерохина**, Ю.А. Сидорова, И.А. Дейтер, Н.Н. Юдина ; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное автономное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр "Межотраслевой научно-технический комплекс "Микрохирургия глаза" имени академика С.Н. Федорова Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU). – №2023105170 ; заявл. 07.03.2023 ; опубл. 03.10.2023, Бюл. № 28.

Список сокращений

АП – акустическая плотность	СОКТ – спектральная оптическая когерентная томография
дБ – децибел	УБМ – ультразвуковая биомикроскопия
ДВ – демаркационный вал	УПК – угол передней камеры
ДИ – доверительный интервал	ФАГ – флюоресцентная ангиография
ЗГМ – задняя гиалоидная мембрана	ФИАГ – флюоресцентная иридоангиография
ИЗАГ – индоцианин–зеленая ангиография	ЦДС – цветное дуплексное сканирование
ЛКС – лазерная коагуляция сетчатки	ЦТ – цилиарное тело
МГц – мегагерц	ЧМ – часовой меридиан
Ме – медиана	ЭРП – экстраретинальная пролиферация
мкм – микрометр (микрон)	
мм – миллиметр	
ПКВ – постконцептуальный возраст	
РН – ретинопатия недоношенных	

Биографические данные

Ерохина Елена Владимировна, 1982 года рождения, в 2005 г. окончила Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Смоленская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по специальности «Лечебное дело». В 2005-2006 гг. проходила подготовку в интернатуре по специальности офтальмология на базе Калужского филиала МНТК «Микрохирургия глаза». После завершения интернатуры в 2006 г. была принята на работу в Калужский филиал МНТК «Микрохирургия глаза» на должность врача-офтальмолога отделения функциональной диагностики. С августа 2016 г. по настоящее время работает в должности заведующей диагностическим отделением №2.

Ерохина Е.В. является автором более 200 научных публикаций, 14 патентов РФ на изобретение. По теме диссертации опубликованы 10 печатных работ, 6 из которых – в журналах, рецензируемых Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, получен один патент РФ на изобретение.