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

На правах рукописи

ПАШТАЕВ АЛЕКСЕЙ НИКОЛАЕВИЧ

РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С ДИСТРОФИЕЙ РОГОВИЦЫ ФУКСА И БУЛЛЕЗНОЙ КЕРАТОПАТИЕЙ НА ОСНОВЕ ЗАДНЕЙ ПОСЛОЙНОЙ КЕРАТОПЛАСТИКИ С ПРИМЕНЕНИЕМ РАЗЛИЧНЫХ ЛАЗЕРНЫХ СИСТЕМ

14.01.07 – глазные болезни

диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научный консультант:
д.м.н., профессор
Малюгин Борис Эдуардович

Москва – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 7
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 18
1.1 Анатомия и физиология заднего эпителия (эндотелия) роговицы 18
1.2 Эндотелиальная дистрофия роговицы – эпидемиология, этиология, патогенез, классификация 21
1.3 Сквозная кератопластика 28
1.4 Эндотелиальная кератопластика 31
1.5 Задняя автоматизированная послойная кератопластика 37
1.6 Трансплантация Десцеметовой мембраны с эндотелием 43
1.7 Кератопластика с применением лазерных систем 50
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ 69
2.1 Материал и методы экспериментального исследования 69
2.1.1 Общая характеристика экспериментального материала 69
2.1.2 Характеристика фемтосекундных лазеров 71
2.1.3 Характеристика эксимерного лазера 74
2.1.4 Технология заготовки трансплантата с помощью механического микрокератома 75
2.1.5 Стандартная технология заготовки трансплантата с помощью фемтосекундного лазера 76
2.1.6 Атомно-силовая микроскопия поверхности роговичного лоскута 78
2.1.7 Оценка потери эндотелиальных клеток в эксперименте 79
2.2 Материал и методы клинического исследования 81
2.2.1 Общая характеристика клинического материала 81
2.2.1.1 Характеристика пациентов группы 1А 83
2.2.1.2 Характеристика пациентов группы 1Б 84
2.2.1.3 Характеристика пациентов группы 2А 84
2.2.1.4 Характеристика пациентов группы 2Б 85

2.2.1.5 Характеристика пациентов группы 3А 86
2.2.1.6 Характеристика пациентов группы 3Б 86
2.2.1.7 Характеристика пациентов группы 4А 87
2.2.1.8 Характеристика пациентов группы 4Б 87
2.2.2 Методы предоперационного и послеоперационного обследования пациентов 88
2.2.3 Анализ клинико-функциональных показателей пациентов и характеристика донорского материала в предоперационном периоде 92
2.3 Методы статистической обработки результатов 103
ГЛАВА 3. РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ЗАГОТОВКИ УЛЬТРАТОНКОГО ТРАНСПЛАНТАТА ДЛЯ ЗАДНЕЙ ПОСЛОЙНОЙ КЕРАТОПЛАСТИКИ .105
3.1 Разработка технологии заготовки трансплантата с помощью фемтосекундного лазера 105
3.1.1 Новая технология заготовки трансплантата с помощью фемтосекундного лазера 105
3.1.2 Атомно-силовая микроскопия поверхности роговичного лоскута 107
3.2. Разработка технологии заготовки ультратонкого трансплантата для задней автоматизированной послойной кератопластики с помощью последовательного применения механического микрокератома и эксимерного лазера 110
3.2.1 Новая технология заготовки трансплантата методом последовательного применения механического микрокератома и эксимерного лазера 110
3.2.2 Атомно-силовая микроскопия поверхности роговичного лоскута 113
3.3 Оценка потери эндотелиальных клеток в эксперименте 116
3.3.1 Изучение влияния аппланации фемтолазерного интерфейса на донорский эндотелий при инвертном выкраивании трансплантата 117
3.3.2 Изучение воздействия фемтосекундного лазера на донорский эндотелий при инвертном выкраивании трансплантата 119
3.3.3 Сравнительный анализ потери эндотелиальных клеток при формировании трансплантата с помощью фемтосекундного лазера и механического микрокератома 121

3.3.4 Сравнительный анализ потери эндотелиальных клеток при формировании трансплантата с помощью эксимерного лазера и механического микрокератома 124
ГЛАВА 4. ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСТРОФИЕЙ РОГОВИЦЫ..... 127
4.1 Хирургические подходы и фармакологическое сопровождение..... 127
4.1.1 Подготовка больного к операции 127
4.1.2 Комбинированное лечение пациентов с дистрофией роговицы Фукса и катарактой: факоэмульсификация с имплантацией ИОЛ и задняя послойная кератопластика..... 128
4.1.3 Задняя послойная кератопластика у пациентов с псевдофакичной буллёзной кератопатией 146
4.1.4 Задняя послойная кератопластика у пациентов с буллёзной кератопатией и афакией..... 150
4.1.5 Задняя послойная кератопластика у пациентов с буллёзной кератопатией и имплантированной переднекамерной ИОЛ..... 154
4.1.6 Задняя послойная кератопластика у пациентов с буллёзной кератопатией и имплантированной зрачковой ИОЛ 159
4.1.7 Задняя послойная кератопластика у пациентов с имплантированной факичной ИОЛ..... 164
4.1.8 Задняя послойная кератопластика у пациентов после сквозной кератопластики 168
4.1.9 Повторная задняя послойная кератопластика у пациентов с недостаточностью эндотелиального трансплантата..... 173
4.2 Профилактика и ведение интраоперационных осложнений..... 174
4.2.1 Профилактика и ведение осложнений, связанных с заготовкой трансплантата с помощью фемтосекундного лазера..... 175
4.2.2 Профилактика и ведение осложнений, связанных с заготовкой трансплантата с помощью механического микрокератома 176

4.2.3 Профилактика и ведение осложнений при манипуляциях на глазу реципиента 177
ГЛАВА 5. КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ 189
5.1 Анализ ранних и отдаленных клинико-функциональных результатов 189
5.1.1 Клиническое течение раннего послеоперационного периода задней послойной фемто-кератопластики 189
5.1.2 Анализ клинико-функциональных результатов задней послойной фемто-кератопластики 192
5.1.3 Клиническое течение послеоперационного периода эксимер-ассистированной задней автоматизированной послойной кератопластики 199
5.1.4 Анализ клинико-функциональных результатов эксимерлазерной задней автоматизированной послойной кератопластики 203
5.2 Анализ результатов оптической когерентной томографии 210
5.2.1 Анализ результатов оптической когерентной томографии после задней послойной фемто-кератопластики 211
5.2.2 Анализ результатов оптической когерентной томографии после эксимерлазерной задней автоматизированной послойной кератопластики 217
5.3 Анализ динамики снижения плотности эндотелиальных клеток 223
5.3.1 Анализ динамики снижения плотности эндотелиальных клеток в послеоперационном периоде задней послойной фемто-кератопластики 224
5.3.2 Анализ динамики снижения плотности эндотелиальных клеток в послеоперационном периоде эксимерлазерной задней автоматизированной послойной кератопластики 226
5.4 Анализ показателей денситометрии роговицы 228
5.4.1 Анализ показателей денситометрии роговицы в послеоперационном периоде задней послойной фемто-кератопластики 228

5.4.2 Анализ показателей денситометрии роговицы в послеоперационном периоде эксимерлазерной задней автоматизированной послойной кератопластики 232
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 237
ВЫВОДЫ 253
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 257
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 257
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 262

ВВЕДЕНИЕ

Эндотелиальная дистрофия (ЭД) роговицы – это заболевание глаза, связанное со снижением плотности и функции клеток заднего эпителия его роговой оболочки. Патология манифестирует при декомпенсации эндотелия, выполняющего главную роль в поддержании постоянства уровня гидратации стромы роговицы. Клинически это проявляется отеком роговицы различной степени выраженности и возникновением симптомов раздражения интрастромальных нервных окончаний: светобоязнью, слезотечением, ощущением инородного тела, блефароспазмом [Волков, В.В., Дронов. М.М., 1976; Копаева В.Г., 2002].

ЭД роговицы может носить как первичный характер – дистрофия Фукса (ДФ), являясь генетически детерминированным заболеванием, так и вторичный, развиваясь после оперативных вмешательств на глазном яблоке (с или без осложнений), травм, воспалительных процессов, и пр. – буллёзная кератопатия (БК) [Louttit M.D., Kopplin L.J., Igo R.P., 2012; Mootha V.V., Gong Xi., Ku H.–C., Xing C. 2014; Meadows D.N., Eghrari A.O., Riazuddin S.A. et al., 2009].

Длительное время сквозная кератопластика (СКП) являлась единственным методом радикального хирургического лечения данной патологии. Эта методика заслуженно получила широкое распространение благодаря относительной доступности технологии, не требующей применения дорогостоящего оборудования, и достаточно высоким клиническим результатам лечения. СКП имеет ряд известных недостатков: длительная зрительная реабилитация, высокий послеоперационный астигматизм, риск интраоперационных осложнений, связанный с характером операции по типу «открытого неба», риск отторжения и ограниченный срок жизни трансплантата. Всё это обусловило необходимость поиска новых хирургических методов [Малюгин, Мороз, 2013; Шелудченко В.М., 2003; Слонимский А.Ю., 2004; Калинников Ю.Ю. и соавт., 2019;].

В 1998 году G. Melles предложил метод задней послойной кератопластики (ЗПК), или PLK (posterior lamellar keratoplasty), доказав принципиальную

возможность селективной замены измененных задних слоев роговицы больного через 9 мм лимбальный тоннельный разрез послойным донорским трансплантатом, зафиксированным при помощи воздуха [Melles G.R., Eggink F.A., Lander F., et al., 1998].

В 2006 году F. Price опубликовал результаты 200 операций задней послойной кератопластики (ЗПК) с удалением Десцеметовой мембраны (ДМ) реципиента – DSEK (Descemet's stripping endothelial keratoplasty) [Price F.W., Price M.O., 2006]. Для выкраивания трансплантата задних слоев роговицы M. Gorovoy предложил использовать автоматический микрокератом, что упростило методику и позволило получить более равномерную, гладкую поверхность стромы донорской роговицы после среза, по сравнению с мануальной диссекцией [Gorovoy M., 2006].

Операция задней автоматизированной послойной кертопластики ЗАПК, или DSAEK, выполненная по стандартной методике (с использованием механического микрокератома для заготовки трансплантата), в настоящее время является наиболее часто используемым хирургическим методом в реабилитации больных с ДФ и БК [Малюгин, Дроздов, 2013; Cheung A.Y., Hou J.H., Bedard P., et al., 2018; Droutsas K., Lazaridis A., Papaconstantinou D., et al., 2016; Javadi M. A., Feizi S., Jafari R., et al. 2016; Singh A., Zarei–Ghanavati M., Avadhanam V., Liu C., 2017].

ЗАПК – хорошо апробированный и достаточно длительно применяемый метод, однако механический микрокератом не является совершенным инструментом для заготовки трансплантатов для ЗПК, т.к. не обладает достаточным уровнем точности для достижения регулярно воспроизводимого результата в виде стабильной заданной толщины трансплантата при выкраивании, что часто приводит к получению слишком толстых трансплантатов (и, соответственно, недостаточно высокой остроте зрения после операции), либо к перфорации и выбраковке донорского материала, что совершенно недопустимо при имеющемся его дефиците [Bae S.S., Menninga I., Hoshino R. et al., 2018; Feizi S., Javadi M.A., 2019; Woodward M.A., Titus M.S., Shtein R.M., 2014].

Альтернативой механическому является фемтолазерный кератом, управляемый компьютером и обеспечивающий точность реза на уровне десятков микрометров. Принцип работы фемтосекундного лазера (ФСЛ) основан на фотодеструкции, т.е. рассечении ткани на молекулярном уровне. В основе процесса лежат электрооптические пробои ткани, возникающие вследствие высвобождения большого количества сильно ионизованной плазмы с высокой плотностью заряженных частиц и высокой температурой в ограниченном объеме. Образующаяся в точке воздействия лазерного излучения плазма приводит к созданию мощной ударной волны и микроразрыву ткани [Bloembergen N., 1974].

Несмотря на высокую точность реза, формирование трансплантата наиболее очевидным методом – с передней поверхности роговицы донора – не позволяет получить у пациента высокие зрительные функции. Одной из возможных причин невысоких зрительных результатов при использовании донорского трансплантата, подготовленного с помощью ФСЛ с эпителиальной стороны, по мнению ряда ученых, является неоптимальное качество стромальной поверхности трансплантата. Другой немаловажной проблемой является получение лентикулы с различной толщиной в центре и на периферии ввиду природной неравномерности толщины роговицы, а также её деформации при аппланации лазерного интерфейса [Mehta S., Shilbayeh R., Por Y.M. et al., 2008; Zhang C., Bald M., Tang M. et al., 2015].

Для исключения перечисленных недостатков была предложена модифицированная техника выкраивания трансплантата с эндотелиальной стороны, или т.н. инвертная техника задней послойной фемто-кератопластики (Ф-ЗПК). Такой подход позволяет провести срез в выровненных с помощью аппланированного лазерного интерфейса слоях донорской роговицы на небольшой дистанции от источника излучения и сформировать равномерную лентикулу [Оганесян О.Г., 2018; Bernard A., He Z., Gauthier A.S. et al., 2015].

Возможность получения равномерного трансплантата предсказуемой толщины, однако, не в полной мере определяет итоговый функциональный результат, который ниже, чем при классической ЗАПК. Это создает предпосылки

к дальнейшей оптимизации метода [Малюгин Б.Э., Шилова Н.Ф., Антонова О. П. и соавт., 2019; Шилова, Н.Ф., 2019].

Также интерес представляет эксимерный лазер, способный производить высокоточную абляцию ткани на строго заданную глубину. Лишь считанное количество трудов описывает возможность применения данного инструмента в задней послойной трансплантации роговицы, однако, его перспективность для проведения предсказуемого и безопасного испарения стромы донора уже очевидна [Cleary C., Liu Y., Tang M. et al., 2012; Thannhäuser C., Palka K., Herbst H., 2014; Trinh L., Saubaméa B., Auclin F., et al., 2014].

Цель исследования:

Разработать систему хирургической реабилитации больных с дистрофией роговицы Фукса и буллёзной кератопатией на основе задней послойной кератопластики трансплантатами, выкроенными при помощи различных лазерных систем и микрокератома.

Задачи:

1. Разработать в эксперименте методы выкраивания ультратонких трансплантатов для задней послойной кератопластики при помощи фемтосекундного лазера со стороны эндотелия роговицы донора, а также последовательным применением механического микрокератома и эксимерного лазера с эпителиальной поверхности роговицы.
2. Провести анализ качества послойного среза роговицы при использовании разработанных методов выкраивания трансплантата с помощью атомно-силовой микроскопии.
3. В эксперименте на донорских роговицах с помощью витальных красителей, оценить в сравнительном аспекте состояние эндотелиального слоя при заготовке ультратонких трансплантатов с применением фемтосекундного, эксимерного лазеров и механического микрокератома.
4. Разработать варианты хирургических технологий реабилитации больных с дистрофией роговицы Фукса и буллёзной кератопатией на основе задней

послойной кератопластики ультратонким трансплантатом, заготовленным с применением различных лазерных систем в условиях сопутствующей патологии переднего сегмента глазного яблока.

5. Провести анализ и разработать методы профилактики операционных осложнений задней послойной кератопластики.
6. Оценить ранние и отдалённые клинико-функциональные результаты фемтолазер-ассистированной и эксимерлазер-ассистированной задней послойной кератопластик.
7. При помощи оптической когерентной томографии изучить динамику гидратации роговичного комплекса «донор-реципиент», оценить толщину трансплантата в центральной зоне и индекс «центр-периферия» при выкраивании трансплантатов с применением различных лазерных систем.
8. Методом прижизненной биомикроскопии провести анализ потери трансплантированных эндотелиальных клеток в различные сроки послеоперационного периода.
9. Изучить состояние интерфейса роговицы реципиента и трансплантата после задней послойной кератопластики методом оптической денситометрии в аспекте достигнутых функциональных результатов.
10. Дать клинические рекомендации по применению разработанных методов задней послойной кератопластики.

Научная новизна

1. Впервые разработаны и экспериментально обоснованы оригинальные методы заготовки ультратонкого эндотелиального трансплантата с помощью фемтосекундного и эксимерного лазеров, в сочетании с микрокератомом, позволяющие четко прогнозировать его геометрические параметры, исключить риски перфорации и выбраковки донорской роговицы и сопровождающиеся минимальной потерей эндотелия. Данные методы при использовании в клинической практике обеспечили прозрачное приживление

трансплантатов в 90,3-97,8% случаев в зависимости от исходной и сопутствующей патологии, на протяжении 3-х лет наблюдения.

2. Впервые методом атомно-силовой микроскопии получены сравнительные данные о качестве поверхности среза, формируемого в глубоких слоях донорской роговицы при заготовке ультратонкого трансплантата со стороны эндотелиальной поверхности с помощью фемтосекундных лазеров 2-х различных моделей и показано, что установка с высокой плотностью энергии (100 Дж/мм^2) формирует более равномерный срез таковая с низкой плотностью энергии (24 Дж/мм^2), при этом показатели шероховатости поверхности (RMS) составили 18,72±12,0 и 13,9±5,2 мкм соответственно (p_{mu} <0,05).
3. Впервые получены сравнительные данные о качестве поверхности, формируемой в глубоких слоях донорской роговицы при заготовке ультратонкого трансплантата с помощью комбинации эксимерного лазера и механического микрокератома - показатель шероховатости поверхности (RMS) был равен 24,17±12,4 мкм.
4. Впервые в ходе лабораторных исследований с применением витальных красителей получены данные о потере клеток заднего эпителия донорской роговицы при заготовке ультратонкого трансплантата с эндотелиальной поверхности с применением разработанных технологий, включая последовательное применение механического микрокератома и эксимерного лазера.
5. Впервые проведена сравнительная оценка клинико-функциональных результатов лечения пациентов с ДФ и ПБК методом Ф-ЗПК с применением ультратонких трансплантатов, выкроенных с помощью 2-х различных фемтосекундных лазеров. Выявлено, что на сроке 1 год после операции в группе пациентов с ДФ, которым использовали ФСЛ с низкой плотностью энергии, результаты были выше, чем в группе пациентов с ДФ, где трансплантат был выкроен с помощью ФСЛ с высокой плотностью энергии. Некорригированная острота зрения была равна 0,35±0,08 и 0,2±0,09, а

корригированная 0,52±0,08 и 0,32±0,09 соответственно (p <0,05). При этом, в группах пациентов с ПБК указанные функциональные показатели статистически не отличались.

6. Впервые проведена сравнительная оценка плотности эндотелиальных клеток после Ф-ЗПК с применением 2-х различных фемтосекундных лазеров. Выявлено, что на сроке 1 год после операции в группах, где использовали ФСЛ с низкой плотностью энергии ПЭК была выше (у пациентов с ДФ – 1763±235; у пациентов с ПБК - 1326±282), а потеря ЭК ниже (у пациентов с ДФ - 36±5%; у пациентов с ПБК - 49±5%), чем в группах, где трансплантат был выкроен с помощью ФСЛ с высокой плотностью энергии (у пациентов с ДФ потеря ЭК равна 68±7%, ПЭК - 918±224, пациентов с ПБК потеря ЭК равна 69±7%, ПЭК - 850±230 (p <0,05).
7. Впервые проведена сравнительная оценка клинико-функциональных результатов лечения пациентов с ДФ и БК методами эксимер-ассистированной задней послойной кератопластики (Э-ЗАПК) и стандартной задней автоматизированной послойной кератопластики (ЗАПК).
8. Впервые проведена сравнительная оценка динамики дегидратации комплекса «донор-реципиент» при использовании ультратонких трансплантатов, выкроенных с эндотелиальной поверхности донорской роговицы с помощью фемтосекундных лазеров разных моделей и комбинированным лазерно-микрокератомным методом, показавшая стабилизацию процесса к 3 мес. наблюдения с достижением ЦТР от 537±38 мкм до 583±41 мкм, минимальной толщины трансплантата в центральной зоне от 74±15 мкм до 82±22 мкм и соотношения «центр-периферия» 0,92±0,06 и 0,6±0,1 для Ф-ЗПК и Э-ЗАПК соответственно.
9. Определена степень гиперметропического сдвига рефракции через 1 год после ЗПК у пациентов с ДФ и БК, которая составила +0,29±0,15 дптр для Ф-ЗПК и +0,99±0,34 дптр для Э-ЗАПК.
10. Впервые, методом оптической денситометрии, проведена сравнительная оценка состояния роговицы реципиента и трансплантата в

послеоперационном периоде Ф-ЗПК у пациентов с ДФ и БК, пролеченных с применением ультратонких трансплантатов, выкроенных с эндотелиальной поверхности донорской роговицы с помощью фемтосекундных лазеров 2-х разных моделей. На сроке наблюдения 1 год были обнаружены достоверные различия между значениями денситометрии задних слоев роговицы (PL) и зоны интерфейса «донор-реципиент» в центральной и парацентральной зонах. Оптическая плотность была выше на 12,6±0,8% для PL и 23,2±1,5% для интерфейса ($p < 0,05$) в группах, где трансплантат был заготовлен с помощью ФСЛ, использующего высокую плотность энергии.

11. Впервые, методом оптической денситометрии, проведена сравнительная оценка состояния роговицы реципиента и трансплантата в послеоперационном периоде Э-ЗАПК и «классической» ЗАПК. На сроке наблюдения 1 год не было обнаружено различий между значениями денситометрии задних слоев роговицы и зоны интерфейса «донор-реципиент» в центральной и парацентральной зонах ($p > 0,05$).

Практическая значимость

1. Разработаны настройки ФСЛ «Фемто-Визум» для послойного горизонтального среза при формировании ультратонкого трансплантата для ЗПК: глубина 130 мкм, энергия 0,6 мкДж, расстояние между точками – 5 мкм, между рядами – 5 мкм, которые позволяют получить равномерную поверхность, сопоставимую по параметру шероховатости, с таковой, при использовании механического микрокератома.
2. Разработан метод заготовки ультратонкого трансплантата для ЗПК с помощью последовательного применения механического микрокератома и эксимерного лазера, который заключается в выполнении 1-го среза микрокератомом для удаления поверхностных слоёв донорской роговицы и последующей абляции в режиме фототерапевтической кератэктомии, позволяет получить лоскут планируемой толщины без риска перфорации и сопоставимый по параметру шероховатости, с таковым, выкроенным с помощью механического

микрокератома. Значимость данного метода для клинической практики заключается в возможности его использования в технологическом процессе работы глазного тканевого банка по заготовке трансплантатов, исключив выбраковку донорского материала по критерию толщины трансплантата или его перфорации.

3. Разработан алгоритм применения различных хирургически приемов у пациентов с БК и такими осложняющими факторами, как афакия, наличие переднекамерной, зрачковой или факичной ИОЛ, а также искусственной иридо-хрусталиковой диафрагмы, после радиальной кератотомии и при недостаточности эндотелия роговичного трансплантата после ранее проведенных СКП и ЭК.
4. Предложен метод фиксации трансплантата с помощью шва, который позволяет успешно провести заднюю послойную кератопластику больным с частичной аниридией или псевдоиридофакией в случаях, когда невозможно осуществить полноценную воздушно-газовую тампонаду передней камеры глаза реципиента.

Положения, выносимые на защиту

Разработан и экспериментально обоснован комплекс технологий по заготовке ультратонких трансплантатов для задней послойной кератопластики с использованием фемтосекундных лазеров, основанных на применении энергии низкой плотности, а также последовательного применения механического микрокератома и эксимерного лазера в режиме фототерапевтической кератэктомии, которые позволяют получить трансплантат запланированной толщины, с высоким качеством поверхности среза при минимальной потере эндотелиальных клеток (до 13,4%).

Разработана, апробирована и внедрена в клиническую практику система оптико-реконструктивных вмешательств для реабилитации больных с буллезной кератопатией и первичной эндотелиальной дистрофией роговицы (Фукса), сочетающихся с патологией переднего отрезка глазного яблока (катаракта,

артифакия различных видов, псевдоиридофакия, колобома радужки, авитрия, ранее проведенные вмешательства на роговице и др.) основанная на комплексе микрохирургических вмешательств и оперативных приемов и включающая в себя заднюю послойную кератопластику с использованием ультратонких трансплантатов, заготовленных с помощью фемтосекундного и эксимерного лазеров, обеспечивает высокие функциональные и биологические результаты на всем протяжении отдаленных наблюдений (до 3-х лет).

Внедрение в практику

Результаты исследования внедрены в научно-клиническую и практическую деятельность отдела трансплантационной и оптико-реконструктивной хирургии головной организации ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России (Москва) и Чебоксарского филиала ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, а также включены в курс цикла по послойной кератопластике Научно-образовательного центра головной организации ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России (Москва).

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на следующих конференциях и съездах: на XVII, XVIII, XIX и XX Международной научно-практической конференции «Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии» (Москва, 2016, 2017, 2018, 2019); на XIV и XV Всероссийских научных конференциях «Федоровские чтения» (Москва 2017, 2018); на конференции, посвящённой юбилею Чебоксарского филиала ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» (Чебоксары 2017); на XXXV-ом Конгрессе Европейского общества катарактальных и рефракционных хирургов (ESCRS – Лиссабон 2017); на XVIII-ом конгрессе Международного общества роговицы, клеточных технологий и глазной

поверхности (S.I.C.S.S.O. – Турин 2019); на съездах Всеиндийского общества офтальмологов 2017 (Джайпур) и 2019 (Индор); на конференции «Роговицы онлайн» 2020; на совместной онлайн-конференции Общества офтальмологов России и Всеиндийского общества офтальмологов 2020; на XII Съезде Общества офтальмологов России (2020).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, из них 11 в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ, в том числе 4 в журналах, индексируемых в системе Scopus. Основные положения диссертации защищены 6-ю патентами РФ на изобретение.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 311 листах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя. Работа иллюстрирована 135 рисунками и 75 таблицами. Список литературы содержит 347 источников, из них 54 на русском языке и 293 на иностранных.

Работа выполнена в ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России (генеральный директор – д.м.н., профессор Чухраёв А.М.). Научный консультант д.м.н., профессор Малюгин Б.Э. Клиническая часть работы проведена на базе отдела трансплантационной и оптико-реконструктивной хирургии переднего отрезка глазного яблока ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» и роговичного отделения Чебоксарского филиала ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза». Экспериментальные исследования выполнены на базе Института биологии и биомедицины (Нижний Новгород) и Института окружающей среды и сельскохозяйственной биологии (X-BIO) Тюменского государственного университета.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Анатомия и физиология заднего эпителия (эндотелия) роговицы

Роговица – передняя прозрачная часть фиброзной капсулы глазного яблока. Она является главной линзой оптической системы глаза. Благодаря прозрачности и характерной форме, роговица выполняет функции светопроведения и светопреломления. Важнейшими функциями также являются опорная и защитная. Они обеспечены такими свойствами, как высокая механическая прочность, чувствительность и способность к регенерации переднего эпителия [5].

В течение длительного времени в роговице выделяли 5 слоев: эпителий, Боуменова мембрана, строма, Десцеметова мембрана и эндотелий (задний эпителий). Недавно был открыт 6 слой – слой Dua, или предесцеметовый (пре-ДМ) слой. Важно обратить более детальное внимание на комплекс: пре-ДМ слой, ДМ и эндотелий. Пре-ДМ слой был описан Dua и соавт. (2013): он состоит из 5–8 тонких пластин из плотно упакованных коллагеновых пучков, ориентированных в продольном, поперечном и косом направлениях. Его толщина составляет 10,15±3,6 мкм. Иммуногистохимически было показано отсутствие кератоцитов в этом слое, что отличает его от вышележащей стромы [5].

Клетки заднего эпителия роговицы в норме имеют гексагональную форму, являются высокодифференцированными и относятся к долгоживущим. Они находятся на задней поверхности роговицы в виде иррегулярной полигональной мозаики и примыкают друг к другу, с образованием внеклеточных пространств в 2–4 нм, тем самым создавая неполный барьер для диффузии малых молекул. Плотность эндотелиальных клеток (ПЭК) меняется на протяжении жизни, с различной динамикой. При рождении общее количество клеток эндотелия в глазу человека составляет порядка 1 млн., или 3500-5000 кл/мм^2. В первый год жизни ПЭК снижается преимущественно за счет роста роговицы, далее плотность клеток снижается за счет уменьшения их числа. Естественная потеря клеток в возрасте до 14-ти лет составляет 0,6% (0,3–1,0%) в год. С возрастом количество клеток

эндотелия уменьшается и к 60-ти годам достигает 500 тысяч, или 1400-2500 кл/мм^2. Таким образом, имеется физиологическая потеря эндотелиальных клеток (при отсутствии негативных факторов), которая составляет 30-40 клеток ежедневно или 0,5%–2% в год [15].

Поскольку эндотелиальные клетки роговицы имеют органеллы, в частности большое количество митохондрий, то было изучено, что они имеют второй по величине уровень энергетического обмена после фоторецепторов сетчатки [186].

Эндотелий выполняет несколько функций. С одной стороны, он отвечает за поддержание прозрачности роговицы путем формирования оптимальной степени гидратации стромы за счет насосной функции. Это явление впервые описал David Maurice. Уровень гидратации стромы роговицы (75–80%) зависит от состояния эпителия и эндотелия, а также от водно-ионного транспорта через них [260].

Жидкость постоянно попадает в роговицу через негерметичный барьер, образованный эндотелиальным слоем. Насосные транспортные системы помогают поддерживать концентрационный градиент, регулируя движение воды, как через эпителий в слезную плёнку, так и через эндотелий в переднюю камеру глаза. Среди этих двух явлений решающий вклад вносит движение воды через эндотелий в переднюю камеру. Выведение и абсорбция ионов натрия (Na^+) и хлора (Cl^-) – это главные движущие силы водного транспорта. Водный транспорт может быть осуществлен 2-мя путями: основным – благодаря работе метаболических помп и дополнительным – благодаря движению воды через транспортные каналы, называемые аквапоринами.

Аквапорины (AQP) – это небольшие интегральные мембранные белки в плазматической мембране. AQP1, AQP2, AQP4, AQP5, AQP8 – отвечают за транспорт молекул воды, тогда как AQP3, AQP7, AQP9 – отвечают за транспорт глицерола и других малых молекул. Аквапорины 1-го типа найдены в роговичном эпителии, кератоцитах и эндотелии. Аквапорины 5-го типа локализуются в роговичном эпителии [335].

Эндотелий требует значительного запаса энергии для поддержания метаболической функции. Большинство питательных веществ, таких как

углеводы, витамины, аминокислоты в основном попадают в роговицу через «неполный эндотелиальный барьер», а также в меньшем количестве от лимбальных сосудистых аркад. В свою очередь, углекислый газ и другие метаболические конечные продукты удаляются через эндотелий во влагу передней камеры. Каждая клетка содержит большое количество митохондрий и, кроме того, имеет $1{,}5\times10^6$ Na^+/K^+ АТФ-азных метаболических помп [139]. При различных заболеваниях эндотелия количество помп на 1 клетку может увеличиваться, компенсируя таким образом повышенную нагрузку. При критической потере эндотелиальных клеток, когда плотность находится на уровне 500 кл/мм^2 и менее, развивается декомпенсация в виде отёка роговицы. В этой ситуации эндотелиальные клетки уже изменили свою форму (полиморфизм) и увеличились в размере (полимегатизм) до критического предела. Но место для образования дополнительных метаболических помп на латеральных мембранах в этом случае уже отсутствует. По этой причине развивается отек роговицы [280].

Задний эпителий роговицы человека в норме находится в нерепликативном состоянии. Joyce N. и соавт. (1996) продемонстрировали, что эндотелиальные клетки заблокированы в G1-фазе клеточного цикла. Их последующие исследования обнаружили, что контактное ингибирование играет важную роль в индукции блокирования клеточного цикла и, взаимодействуя с трансформирующим фактором роста-β2 (найден в водянистой влаге), поддерживает эндотелиальный слой роговицы в непролиферативном состоянии [208].

Известно, что стимуляция митоза эндотелия роговицы in vitro возможна. Подтверждением того служат результаты исследований, проведенных у больных с различными патологическими состояниями, когда изменяется микроокружение клетки и, вероятно, снимаются некоторые механизмы, сдерживающие деление. Впервые фигуру митоза в эндотелии неизмененной роговицы донора, причиной смерти которого стала злокачественная опухоль, наблюдали H. Kaufman и соавт. в 1966 г. [209]. Позднее было выявлено, что опухоли различной локализации усиливают пролиферативные способности эндотелия роговицы человека.

Плотность эндотелиоцитов у таких больных значительно выше, чем в контрольных группах, при этом увеличено число малых клеток и наблюдаются фигуры митоза – профаза и телофаза [250].

В исследованиях, проведенных в МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова на плоскостных препаратах роговичного эндотелия больных сахарным диабетом средней и высокой степени тяжести под сканирующим электронным микроскопом, были выявлены различные фигуры митоза. Вопрос, почему происходит активация деления клеток эндотелия роговицы у больных сахарным диабетом, на сегодняшний день остается открытым [49].

Эндотелий способен к секреции внеклеточного вещества, образуя Десцеметову мембрану [168]. ДМ является базальной мембраной заднего эпителия. Имея толщину 5 мкм в детстве, она практически удваивает свою толщину к 40 годам и может достигать 15 мкм в течение жизни. ДМ состоит из 2-х пластин: передней и задней. Передняя – имеет «полосатый» вид, толщину около 3 мкм и синтезируется в период эмбрионального развития. Задняя пластина – имеет ровную, гомогенную структуру и синтезируется эндотелием на протяжении всей жизни [205]. При этом связь ДМ и прилежащей стромы слаба, и мембрана довольно легко от нее отделяется.

1.2 Эндотелиальная дистрофия роговицы – эпидемиология, этиология, патогенез, классификация

Наибольшую распространенность [269, 272, 269] и клиническую значимость среди генетически детерминированных дистрофий заднего эпителия роговицы имеет эндотелиальная дистрофия роговицы Фукса, впервые описанная австрийским офтальмологом E. Fuchs в 1902-м году и представленная им под названием «эпителиальная дистрофия роговицы» [170]. В своей работе автор впервые высказал предположение о природе заболевания, связав его с изменениями задних слоев роговицы, в результате которых происходит пропитывание внутриглазной жидкостью стромы роговицы с последующим

нарастанием отека эпителия [170, 269]. Предложенный E. Fuchs термин «эпителиальная дистрофия» в настоящее время не используется, так как было доказано, что эпителий роговицы вовлекается в патологический процесс вторично, на поздних стадиях заболевания [136, 329].

В последующем Vogt A., после изобретения в 1911-м году щелевого микроскопа, подробно описал биомикроскопическую картину начальных клинических проявлений заболевания и предложил термин «cornea guttata» для описания характерных эндотелиальных изменений роговицы в виде капель или выпячиваний, которые при увеличении напоминают вид «булыжной мостовой» или «запотевшего стекла» [340]. Считается, что cornea guttata служит основным клиническим признаком ДФ и является обязательной находкой при биомикроскопическом исследовании задних слоев роговицы. В то же время немаловажным является тот факт, что cornea guttata может носить посттравматический или поствоспалительный характер, являясь при этом признаком вторичной недостаточности монослоя эндотелиальных клеток [177].

Заболевание встречается в среднем у 4–4,5% пациентов старше 50-ти лет [96, 106, 269, 334], имеет неравномерное географическое распространение. Дистрофия роговицы Фукса встречается с большей частотой в странах Европы и США, с меньшей в странах Азии, в частности в Японии [91].

По некоторым данным, женщины страдают ДФ чаще мужчин, приблизительное соотношение составляет 3:1 [112, 172, 192, 112, 184, 198]. Есть данные, что избыточный вес уменьшает вероятность прогрессирования ДФ, а табакокурение – увеличивает [177, 270, 268].

По данным одномоментного обсервационного исследования заболеваемости первичной эндотелиальной дистрофией роговицы Фукса в РФ по обращаемости в ЛПУ ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» МЗ РФ, проведенного в 2014-2016 гг., распространенность

заболевания среди пациентов с катарактой составляет 4,1%, при этом соотношение женщин и мужчин равно 3,8:1 [2].

ДФ является генетически детерминированным заболеванием, чему в литературе имеются многочисленные подтверждения [176, 245, 69, 173, 197, 285].

Согласно современным представлениям, ДФ характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования со 100% пенетрантностью и различной экспрессией, отличается локусной гетерогенностью (мутации в разных генах являются причиной одной болезни) и вариабельностью клинических проявлений каждого типа развития патологического процесса. Согласно последней версии (IC3D Edition 2) международной классификации дистрофий роговицы (J.S. Weiss и соавт.) «заинтересованные» локусы выявлены на различных хромосомах. Для ДФ с ранним началом – это хромосома 1p34.3-p32 (ДФ1). Для ДФ с поздним началом – целый ряд хромосом: 13pter-q12.13 (ДФ2), 18q21.2-q21.3 (ДФ3), 20p13-p12 (ДФ4), 5q33.1-q35.2 (ДФ5), 10p11.2 (ДФ6), 9p24.1-p22.1 (ДФ7) и 15q25 (ДФ8) [191].

ДФ – медленно прогрессирующее дегенеративное заболевание глаза. На сегодняшний день выявлено, что целый ряд клеточных процессов играет роль в дистрофии Фукса: отложение ненормального экстрацеллюлярного матрикса, окислительный стресс, повышенный апоптоз, эпителиально-мезенхимальный переход, измененная аутофагия. Но при этом данное заболевание требует дальнейшего изучения, так как по-прежнему отсутствует единая объединяющая множество компонентов теория [193].

Предположение, что ослабление светового потока происходит по причине увеличения толщины роговицы недостаточно, так как коэффициент пропускания света уменьшается только на 4% при увеличении толщины роговицы вдвое (закон Lambert-Beer) [107]. Важным фактором в возникновении и возрастании величины светорассеяния является неравномерное расширение коллагеновых волокон.

Доказанным является факт, что в нормальных условиях клетки эндотелия человека не проявляют способности к пролиферации in vivo [85, 148]. При

физиологической регенерации в клетках преобладают процессы восстановления внутриклеточных элементов. В восполнении функции погибших клеток принимают участие соседние за счет изменения формы (полиморфизм) и размеров (полимегетизм). Изучение компенсаторных возможностей клеток эндотелия позволило установить, что минимальное значение ПЭК, при котором возможно поддержание прозрачного состояния роговицы, составляет около 500 кл/мм^2 [292, 320].

Помимо монослоя эндотелиальных клеток, в патологический процесс ДФ вовлекается задняя пограничная мембрана, или Десцеметова мембрана, названная по имени Jean Descemet и представляющая собой базальную мембрану эндотелиального слоя, которая у новорожденного имеет толщину около 3 мкм, у взрослого – 10-12 мкм. ДМ имеет мезодермальное происхождение и, как все базальные мембраны, состоит из коллагена IV и VIII типов, ламинина, фибронектина и протеогликанов, таких как гепаран-сульфат, кератан-сульфат и дерматан-сульфат. Как уже было выше сказано, в нормальной ДМ при электронной микроскопии определяются 2 слоя: 1) передняя полосатая зона и 2) задняя неполосатая зона [204, 345]. При ДФ ДМ утолщается в 2-4 раза за счет формирования трех новых слоев [121, 204, 345].

Морфологическое изучение ДМ при ДФ показало, что средняя ее толщина равняется 21,5±4,5 мкм на периферии и 17,6±3,8 мкм в центре. Cornea guttata имеет место на 75% ДМ, а задний коллагеновый слой – на 15% [93].

Считается, что под влиянием генетических факторов эндотелиальные клетки приобретают морфологию и функции фибробластов и начинают вырабатывать коллагеновые фибриллы и вещество, аналогичное базальной мембране, приводя к образованию трех дополнительных слоев ДМ и ее утолщению. Похожие изменения обнаружены и у некоторых здоровых пожилых людей, как физиологический феномен. Это так называемые тельца Хассаля-Хенле (Hassal-Henle bodies/warst) – мелкие, округлые, бессимптомные образования со

стороны эндотелия, располагающиеся на периферии роговицы [204, 214, 256, 345].

Для систематизации клинических проявлений заболевания В.В. Волковым и М.М. Дроновым (1978) предложена классификация эндотелиально–эпителиальной дистрофии роговицы, также применимая и к первичной ДФ, учитывающая изменения роговицы по глубине поражения ее тканевых слоев, где выделено 5 стадий:

I стадия – эндотелиальная, характеризуется морфологическими изменениями клеток эндотелия, возможен локальный отек и, соответственно, единичные локальные складки Десцеметовой оболочки.

II стадия – стромальная, характеризуется возникновением стойкого отека эндотелия и стромы в результате пропитывания ее внутриглазной жидкостью, множественные складки Десцеметовой мембраны.

III стадия – эпителиальная (буллезная), характеризуется возникновением диффузного отека эпителия и булл в результате скопления жидкостью под слоем эпителиальных клеток.

IV стадия – сосудистая (неоваскулярная), характеризуется прорастанием преимущественно глубоких сосудов в задние слои роговицы, вследствие нарушения процессов метаболизма.

V стадия – терминальная (фиброзная), характеризуется формированием стойкого помутнения роговицы, как правило, неравномерной плотности вследствие замещения слоев роговицы рубцовой и сосудистой тканью с возможными очаговыми поверхностными изъязвлениями.

Существует иная классификация ДФ, согласно которой выделяют 4 стадии [172, 343]:

I стадия – изменения эндотелия в виде центрально расположенных единичных или сливных гутт, появляющихся чаще после 40 лет. Субъективные жалобы, как правило, отсутствуют.

II стадия – возникновение отека стромы и эпителия роговицы. Больные предъявляют жалобы на туман перед глазами, преимущественно в утреннее время, радужные круги вокруг источников света.

III стадия – образование эпителиальных кист, сливающихся в буллы. При обнажении булл больные предъявляют жалобы на возникновение резких, колющих болей, периодическое чувство инородного тела.

IV стадия – развитие очагов стромального и субэпителиального помутнения, появление новообразованных сосудов. Отмечается уменьшением болевого синдрома и уменьшение буллезности.

В мире одной из популярных является классификация ДФ, предложенная Krachmer J. с соавторами в 1978 г. [106]. Она включает 5 стадий, основанных на обнаружении и подсчете гутт на задней поверхности роговицы в оптическом срезе и при ретролюминесценции:

0 стадия – до 11 центрально расположенных гутт на роговицах обоих глаз.

I стадия – 12 или более центрально расположенных гутт.

II стадия – сливные центральные гутты шириной 1-2 мм.

III стадия – сливные центральные гутты шириной 2-5 мм.

IV стадия – сливные центральные гутты шириной более 5мм.

V стадия – сливные гутты шириной более 5 мм, отек стромы и/или отек эпителия роговицы.

Разделение дистрофии Фукса, согласно представленным стадиям, является наиболее удобным на ранних этапах заболевания. Применение конфокальной микроскопии, фоторегистрации гутт при ретролюминесценции и ОКТ позволяет достоверно установить прогрессирование заболевания на субклиническом уровне [36, 61, 63].

В 2008 г. J. Weiss и Международный комитет по классификации дистрофий роговицы (International Committee for Classification of Corneal Dystrophies – IC3D) опубликовали классификацию дистрофий, которая на сегодняшний день имеет широкое распространение в мире [174, 342, 64, 243, 317]. В основе этой классификации лежат анатомические принципы организации – в соответствии с наиболее поврежденным слоем роговой оболочки глаза: эпителий, строма или эндотелий. Эндотелиальная дистрофия Фукса относится к группе дистрофий Десцеметовой мембраны и эндотелия.

В IC3D классификации эта группа выглядит следующим образом:

– эндотелиальная дистрофия роговицы Фукса (FECD) C1, C2, или C3;

– задняя полиморфная дистрофия роговицы (PPCD) C1 или C2;

– врожденная наследственная эндотелиальная дистрофия 1 (CHED1) C2;

– врожденная наследственная эндотелиальная дистрофия 2 (CHED2) C1;

– х-сцепленная эндотелиальная дистрофия роговицы (XECD) C2.

В 2015 году была опубликована обновленная классификация J.S. Weiss et al. - Classification of Corneal Dystrophies – IC3D Edition 2 [191].

В новой версии группа эндотелиальных дистрофий представлена таким образом:

– эндотелиальная дистрофия роговицы Фукса (FECD) C1, C2, или C3;

– задняя полиморфная дистрофия роговицы (PPCD) C1 или C2;

– врожденная наследственная эндотелиальная дистрофия (CHED) C1;

– х-сцепленная эндотелиальная дистрофия роговицы (XECD) C2.

Иридо-корнеальный эндотелиальный синдром не является наследственной патологией и почти всегда бывает односторонним. Этот синдром включает группу заболеваний: синдром Когана-Риза, синдром Чандлера и эссенциальную

атрофию радужки. В частности, при синдроме Чандлера гистопатологические исследования выявляют аномальные эндотелиальные клетки, которые мигрируют через трабекулярную сеть к радужке. Пролиферация этих аномальных клеток может вызвать отек роговицы, периферические синехии и глаукому, а также тракцию и атрофию радужки [27].

Буллезная кератопатия (БК) является вторичным заболеванием. Развивается вследствие проникающих ранений глазного яблока, воспалительных процессов роговой оболочки, оперативных вмешательств на переднем отрезке глаза, чаще всего после факоэмульсификации катаракты с имплантацией ИОЛ.

Дистрофия Фукса, псевдофакичная буллезная кератопатия и иридо-корнеальный эндотелиальный синдром является одним из ведущих показаний к трансплантации роговицы в мире [38, 111, 114, 269].

1.3 Сквозная кератопластика

Идея пересадки роговицы возникла около 200 лет назад. Ученые неоднократно осуществляли попытки трансплантации роговицы от животного к человеку, основоположником этого был K. Himly в 1813-м г. В 1824-м г., Reisinger первым предложил термин «кератопластика». Однако первая успешная сквозная пересадка роговицы (СКП) была произведена только в 1905-м г. E. Zirm [142]. Развитие кератопластики связано с именами E. Fuchs, A. Elschnig, L. Paufique, A. Franceschetti, R. Castroviejo, Ф.И. Фейгина, А.Ф. Шимановского, В.П. Филатова и многих других [50, 51, 53, 83, 84, 163].

Метод СКП долгое время являлся приоритетным в хирургической реабилитации больных с различной необратимой патологией роговицы, включая ДФ. С позиции современной офтальмохирургии операция СКП не представляет большой сложности для хирурга, а внедрение высокотехнологичного микрохирургического оборудования, развитие современной фармакотерапии

значительно повысили частоту прозрачного приживления кератотрансплантата (от 35% до 95% случаев) [8, 16, 26].

Структура показаний к кератопластике неоднородна. В конце 70-х и начале 80-х гг. наиболее частым показанием к СКП была псевдофакичная буллезная кератопатия (17,5%), повторная кератопластика (15,1%), ЭД при афакии (10,9%), посттравматические изменения роговицы (9,3%), ДФ (9,1%) [234, 62, 294, 279, 286, 344].

В период 1981-1990 гг. наиболее частыми показаниями к кератопластике были: кератоконус (24,2%), ЭД (23%), повторная СКП (13%), рубцы роговицы (8,2%) и ДФ (5,8%) [225].

До 1995 г. до 40% СКП в США проводили по причине эндотелиальной патологии роговицы [113]. Согласно данным Ассоциации глазных банков Америки (EBAA), доля кератопластик в США по поводу эндотелиальной патологии составила 36% от 30 000 кератопластик, выполненных за 2003 г. [151]. Большую половину эндотелиальной патологии в США и Западной Европе занимает ДФ, являясь одним из ведущих показаний к кератопластике и поводом для выполнения 10-25% от всех трансплантаций роговицы [92, 113, 134, 196]. Современных данных по структуре показаний к кератопластике в РФ мы не нашли.

Клинические результаты СКП вполне удовлетворительны, однако зависят от характера исходной патологии и наличия сопутствующих заболеваний глаза [24]. К факторам риска развития реакции отторжения трансплантата после успешно выполненной СКП относятся: повышенное внутриглазное давление и глаукома [165, 222, 188], воспалительный процесс [223], передние синехии [165, 326], васкуляризация [29, 305, 206, 240], синдром сухого глаза [137, 346], афакия [221, 223, 188], наличие и количество выполненных трансплантаций в анамнезе [165, 221, 313]. Длительное нахождение швов в послеоперационном периоде может приводить к стимуляции и развитию неоваскуляризации, что на порядок

увеличивает риск развития реакции отторжения трансплантата [306]. Частота прозрачного приживления трансплантата при повторной и каждой последующей кератопластике является существенно ниже предыдущей [165, 221]. В то же время, как показывают исследования, диаметр трансплантата, HLA-типирование, возраст донора и срок консервации не оказывают значимого влияния на биологический результат приживления сквозного трансплантата [206]. Стоит отметить, что наилучшие клинические результаты операция СКП дает при кератоконусе и ДФ [313, 251, 328, 329]. Прозрачное приживление трансплантата при ДФ, по данным одних авторов, составляет 64% при 4-летнем наблюдении [251] но может достигать и 81-90% при сроке наблюдения до 10 лет, согласно другим источникам [313, 276].

Кроме биологических исходов важным аспектом оценки эффективности СКП являются функциональные результаты операции. С целью снижения выраженности иммунной реакции отторжения трансплантата, полной и правильной адаптации краев разреза, профилактики возникновения послеоперационного астигматизма и других факторов, оказывающих влияние на биологический и функциональный исход СКП, за многие годы существования данной методики появилось множество различных ее вариантов (конусная, грибовидная, ступенчатая, и др.) [20, 30, 32, 45]. Развитие современной офтальмохирургии позволяет в настоящее время выполнять фемтолазерное сопровождение СКП, включающее как выкраивание донорского трансплантата, так и формирование ложа в глазу реципиента [78, 153].

Несмотря на многообразие предложенных авторских хирургических методик, классическая техника выполнения СКП является наиболее распространенной [26, 89].

С позиции основополагающих принципов операции СКП, а именно полной замены поврежденной роговицы реципиента роговицей донора, очевидными являются присущие ей недостатки. Методика СКП не учитывает направленность

и глубину поражения роговицы реципиента. Операция протекает по типу «открытого неба», что сопровождается значительной по времени полной разгерметизацией глаза, что на порядок увеличивает риск развития интраоперационных осложнений. Фиксация сквозного трансплантата требует обязательного наложения непрерывного либо узловых швов. Несмотря на разнообразные предложения по способам накладывания швов и срокам их удаления, окончательное снятие швов имеет непредсказуемый рефракционный эффект и нередко сопровождается развитием индуцированных аметропий, в частности астигматизмом различной степени [25, 73, 226, 287]. В итоге, даже при прозрачном приживлении трансплантата функциональный результат лечения может быть низким либо неудовлетворительным [18, 31, 194].

Недостатками СКП являются неточный расчет оптической силы интраокулярной линзы (ИОЛ) при одномоментной хирургии катаракты и кератопластике [217, 233, 319]. Существенным недостатком СКП является риск возникновения нарушения целостности послеоперационного рубца, что может привести к выпадению оболочек, эндофтальмиту, помутнению трансплантата, развитию синехий и вторичной глаукомы, супрахориоидальному кровотечению [60, 215, 261, 262, 338]. Учитывая это, пациенты имеют ряд ограничений, касающихся физической активности даже в отдаленном послеоперационном периоде, что на порядок снижает качество социальной и профессиональной адаптации.

1.4 Эндотелиальная кератопластика

В последние десятилетия задняя послойная кератопластика, доказав свою высокую эффективность в лечении эндотелиальной недостаточности роговицы, получила широкое распространение. По данным ассоциации глазных банков США (EBAA), доля выполненных эндотелиальных кератопластик за период с 2005 по 2014 гг. возросла с 3,2 до 55,9%, в то время как объем выполненных

сквозных кератопластик (СКП) сократился вдвое с 94,9 до 41,5% в данный период [210]. На 2016 год частота выполнения задних послойных (или эндотелиальных) кератопластик составила более 50% от всех выполненных трансплантаций роговицы в стране [150].

На протяжении XX века сквозная кератопластика являлась основной методикой для лечения пациентов с дистрофией роговицы Фукса, псевдофакичной буллезной кератопатией и других ЭД роговицы. Однако данная техника является весьма инвазивной, а также сопряжена с высоким риском развития интраоперационных осложнений, так как операция выполняется по типу «открытого неба». Кроме того, к основным недостаткам сквозной кератопластики стоит отнести осложнения, связанные с шовной фиксацией, сложности эпителизации при нарушениях слезопродукции, астигматизм высокой степени, а также невысокие функциональные результаты [144]. Другим серьезным недостатком является высокий риск развития реакции отторжения трансплантата [110]. В связи с этим внимание хирургов и исследователей было направлено на разработку методик послойных кератопластик, направленных на сведение к минимуму вышеописанных осложнений сквозной кератопластики.

Активные исследования в области ламеллярной кератопластики к настоящему времени привели к появлению множества техник и модификаций ЭК, которые позволили свести к минимуму операционные риски, а также обеспечили восстановление прозрачности роговицы и получение высоких клинико-функциональных результатов.

Задняя послойная кератопластика (ЗПК) предполагает селективную замену эндотелия роговицы реципиента донорским трансплантатом, включающим эндотелий и задние слои стромы. При этом передние слои роговицы реципиента остаются сохранными [235].

Первые техники задней ламеллярной кератопластики, posterior lamellar keratoplasty (PLK), включали использование переднего доступа, при котором мануально или с помощью трепана формировался клапан из передних слоев

роговицы, затем клапан поднимали и производили трепанацию задних слоев роговицы.

Впервые техника задней послойной кератопластики – ЗПК (PLK – англ.) была представлена в 1951 г. на XVI Международном конгрессе офтальмологов J. Barraquer [71]. Хирургическая техника включала первым этапом мануальное формирование у реципиента квадратного лоскута передних слоев роговицы на ножке, затем производилось иссечение поврежденных задних слоев и их замена на аналогичные слои донора с их последующей фиксацией с помощью швов. Таким образом, впервые в офтальмологии был продемонстрирован патогенетический подход к лечению эндотелиальной недостаточности роговицы.

В 70-х годах J. Barraquer опубликовал вариант предложенной им ранее техники селективной замены эндотелия, но уже с использованием разработанного кератома с пневматической фиксацией (1970). Основными недостатками данной техники явились: проведение операции по открытому типу, необходимость в наложении множества швов, индукция неправильного астигматизма, а также врастание эпителия под сформированный клапан [12]. Ввиду указанных существенных недостатков данная техника не получила широкого распространения.

Следующее упоминание о технике ЗПК принадлежат C. Tillet, который в 1956 г. предложил технику селективной замены задних слоев роговицы «закрытым» способом – путем формирования ложа в строме реципиента [323]. Операция начиналась с выполнения лимбального разреза длиной около 12 мм, далее с помощью расслаивателя задние участки стромы отделялись от передних, и с помощью ножниц производилось выкраивание задних слоев стромы и эндотелия. Следующим этапом в сформированное ложе укладывали заранее выкроенный трансплантат задних слоев роговицы донора. Далее трансплантат фиксировали швами к строме роговицы реципиента. Второй уровень швов накладывали в зоне лимба, фиксируя тем самым поверхностный лоскут роговицы реципиента. По данным отечественной литературы ЗПК использовали ряд хирургов с реконструктивной и органосохранной целью. Так, Гундорова Р.А. и

соват. (1974, 1983) и описывали использование ЗПК у пациентов с посттравматическим врастанием эпителия в переднюю камеру [11, 12].

При обзоре отечественных литературных источников обратило на себя внимание первое сообщение о задней послойной кератопластике, как патогенетически ориентированном методе лечения ЭЭД роговицы, опубликованное профессором Волковым В.В. в 1976-м году [4, 341].

Мороз З.И. и Тоцкая Т.Д. (1992) предложили способ ЗПК, заключающийся в бесшовной межслойной фиксации трансплантата задних слоев донорской роговицы толщиной около 150 мкм между поверхностным лоскутом и пояском задних слоев собственной роговицы толщиной не менее 200 мкм, что, по мнению авторов, обеспечивает клапанную, обтурирующую и защитную роль [31, 34]. На 6 из 38 глаз после ЗПК отмечена декомпенсация трансплантата. Острота зрения к году после операции в 27-ми случаях составила 0,2-0,3.

Jones и Culberston в 1998 г. впервые ввели термин «эндотелиальной послойной кератопластики» (ELK – endothelial lamellar keratoplasty), при описании хирургической техники, включающей перенос донорской лентикулы в ложе сформированное с помощью трепана в задних слоях роговицы реципиента [207]. Представленный клинический случай был первым, показавшим, что селективная трансплантация здорового эндотелия донора может привести к полному восстановлению прозрачности роговицы.

Последующие разработки были направлены на уменьшение длины разреза, переход на использование заднего доступа для формирования ложа реципиента, а также минимизацию шовной фиксации трансплантата. G. Melles (1998) первым предложил и внедрил технику адаптации донорского трансплантата с помощью пузыря воздуха. Через лимбальный 8-мм разрез с помощью алмазного ножа он производил расслаивание роговицы на ½ ее толщины, затем с помощью трепана или роговичных ножниц иссекал задние слои роговицы. Следующим этапом вводил донорский трансплантат и осуществлял его фиксацию путем введения

пузыря воздуха в переднюю камеру, лимбальный разрез герметизировал швами [59].

Позднее G. Melles (2002) была предложена техника бесшовной ЗПК [231]. Первым этапом он выполнял 5,0 мм склеральный тоннельный разрез, далее формировал стромальное ложе в непосредственной близости от Десцеметовой мембраны (ДМ). Затем с помощью закругленных ножниц иссекали поврежденные слои. Далее трансплантат, сложенный в соотношении 60/40, имплантировал в переднюю камеру и фиксировал введением пузырька воздуха [229, 232].

M. Terry и J. Ousley (2004) модифицировали методику ЗПК, разработав ряд новых инструментов. Они опубликовали технику задней ламеллярной кератопластики, назвав ее глубокой послойной эндотелиальной кератопластикой (ГПЭК) (DLEK – deep lamellar endothelial keratoplasty) [315]. Ряд сравнительных исследований показали хорошие клинико-функциональные результаты ГПЭК в сравнении со СКП.

Heidemann и соавт. (2008) доложили о лучшей корригированной остроте зрения (КОЗ) в срок 6 мес. наблюдений после ГПЭК в сравнении с СКП ($p=0,025$), а также меньшей выраженности астигматизма 0,89±1,64 в группе ГПЭК и 2,55±1,64 после СКП ($P<0,001$) [182]. Bahar и соавт. в 2008 г. выявили сопоставимую КОЗ спустя 12 мес. после операции, 0,60±0,33 у пациентов с ГПЭК и 0,42±0,14 в группе СКП [102]. Однако, несмотря на значительные преимущества перед СКП, ГПЭК не получила широкого распространения в офтальмологии, в виду значительной технической сложности, необходимости специального инструментария, а также высокого риска травматизации радужной оболочки [182].

Melles и соавт. (2003) была предложена упрощенная методика ЗПК, исключавшая трудоемкий этап ламеллярной диссекции роговицы реципиента. Данная операция получила название: Descemet’s stripping endothelial keratoplasty (DSEK) [230]. Суть заключалась в изолированном удалении ДМ и эндотелия реципиента с последующим введением трансплантата к задним слоям стромы и его фиксацией с помощью воздуха. Для выполнения данной методики лечения

передняя камера заполнялась воздухом с целью лучшей визуализации ДМ. Также проведение десцеметорексиса (ДР) возможно с использованием вископротекторов, физиологического раствора, либо выполнение при непрерывной подаче воздуха в переднюю камеру [100, 167]. Предложенная техника ДР позволила значительно уменьшить риск травматизации радужной оболочки и структур передней камеры и дала возможность сохранять целостность задних слоев стромы реципиента, что обеспечивало наличие более гладкого интерфейса.

Во время выполнения ДР необходимо тщательное удаление фрагментов ДМ, так как даже незначительный участок оставленной ДМ может привести к неблагоприятным функциональным результатам. Zhang и соавт. (2010), проведя анализ 47 пациентов с болезнью трансплантата после DSEK, выявили, что среди лидирующих причин развития декомпенсации трансплантата у 19% (n=9) пациентов, были неудаленные фрагменты ДМ [97].

С целью более тщательного удаления фрагментов ДМ исследователями было предложено выполнение ДР с помощью ФСЛ. Техника фемто-ассистированного ДР была описана Daniel и соавт. в 2016 с использованием платформы LenSx [161]. В целом техника показала свою безопасность, эффективность и отсутствие осложнений, связанных с мануальной техникой. Более того, сравнительный анализ двух техник показал, что в группе с фемто-ассистированным ДР не было выявлено ни одного случая периферической отслойки трансплантата Десцеметовой мембраны (ТДМ), в то время как в группе с мануальной техникой частота периферических отслоек была 17% [101]. Однако существенным недостатком фемто-ассистированного ДР является формирование хейза (помутнения) в задних слоях стромы, что ограничивало получение высокой остроты зрения в послеоперационном периоде.

Price и соавт. (2005), модифицировав технику G.Melles, предложили сворачивать трансплантат в виде дупликатуры в соотношении 40/60, что, по мнению авторов, способствовало меньшей потере эндотелиальных клеток, а также облегчало расправление трансплантата в передней камере и последующие

необходимые манипуляции [272]. Однако вышеописанные техники не решали главного недостатка DSEK, связанного с мануальным выкраиванием донорского трансплантата, в результате чего трансплантат имел неравномерную толщину и нерегулярную поверхность. Кроме того, сама процедура оставалась трудоемкой.

1.5 Задняя автоматизированная послойная кератопластика

M. Gorovoy (2006) была предложена автоматизированная техника выкраивания донорского трансплантата с помощью микрокератома, получившая название «задняя автоматизированная послойная кератопластика» (DSAEK или ЗАПК) [178]. Для выкраивания трансплантата корнеосклеральный диск помещали в искусственную переднюю камеру, далее с помощью головки микрокератома толщиной 300-350 мкм осуществляли рез, при этом поверхностный клапан полностью удаляли. Затем корнеосклеральный диск укладывали эндотелиальной стороной вверх и выполняли трепанацию с помощью 9 мм трепана. Готовый трансплантат укладывали формируя в дупликатуру (60/40) и имплантировали через 5 мм роговичный разрез с помощью пинцета. Трансплантат центрировали и фиксировали пузырем воздуха. Данная техника имела ряд преимуществ в сравнении с техникой мануальной диссекции - DSEK. В первую очередь, стандартизация техники выкраивания трансплантата позволила уменьшить выбраковку донорской ткани. Кроме того, использование микрокератома обеспечило гладкий стромальный рез, более предсказуемую толщину трансплантата, а также более быструю зрительную реабилитацию [130]. По данным крупного проспективного сравнительного исследования 200 пациентов, через 1 месяц после операции лучшая КОЗ наблюдалась у пациентов после DSAEK, ($p=0,036$) [272]. Кроме того, ввиду технической простоты выкраивания трансплантата, стало возможным заранее заготавливать его в условиях глазного банка, что значительно сократило время выполнения операции ЭК. Таким образом, ввиду технической простоты, легкости освоения, а также хороших клинико-функциональных результатов данная техника получила широкое

распространение в мире [309]. ЗАПК позволяет получить значительно более высокие зрительные функции, чем неавтоматизированная ЗПК [263].

В целом анализ послеоперационных осложнений DSAEK по данным литературы позволяет сделать следующие выводы. В первую очередь, наиболее распространенным осложнением является периферическая отслойка трансплантата, частота которой варьируется от 0 до 82%, в среднем составляя 15%. Следующим по частоте встречаемости является развитие несостоятельности трансплантата, в среднем, по данным литературы, частота варьируется от 0 до 29% случаев [120]. Частота развития реакции отторжения трансплантата меньше, чем после СКП и в среднем составляет 5% [105]. Менее распространенным осложнением является развитие вторичной глаукомы, по данным литературы, в среднем в 3% случаев [275].

Одним из существенных недостатков DSAEK, в сравнении с СКП, является относительно большая потеря плотности эндотелиальных клеток (ПЭК). Price et al в 2010 году в сравнительном анализе выявили, что на момент 12 месяцев наблюдений потеря ПЭК после DSAEK составила 38±22%, в то время как после СКП 20±23% [129].

Травма клеток может происходить на разных этапах операции, не только при выкраивании трансплантата, но и в момент его имплантации в переднюю камеру глаза, расправления и фиксации пузырем воздуха или газа. С целью уменьшения потери ЭК авторами разработаны многочисленные техники имплантации донорской ткани [273].

В настоящее время большинство хирургов предпочитают имплантировать трансплантат в виде дупликатуры, через 3-5 мм роговичный разрез. Однако при расправлении трансплантата в правильной ориентации некоторые хирурги испытывают трудности, особенно на начальных этапах освоения методики. Vajpayee и соавт. (2006) предложили накладывать удерживающий шов со стромальной стороны трансплантата, непосредственно перед введением донорской лентикулы в переднюю камеру. Затем с помощью обратного крючка Сински, введенного через парацентез, производился захват нити, при этом

введенный в переднюю камеру трансплантат расправлялся в правильном положении [239]. Koenig и соавт. (2007) описали технику фиксации края трансплантата с помощь иглы 30G, соединенной с 3 мм шприцом с воздухом [290]. Mehta и соавт. (2007) предложил использовать глайд, что позволило уменьшить травматизацию эндотелия, ввиду отсутствия непосредственного контакта с задней губой разреза [228]. В свою очередь, M. Busin и соавт. (2008) описал свой вариант металлического глайда воронкообразной формы. При этом готовый донорский трансплантат укладывали в глайд в форме плоского цилиндра эндотелиальной стороной вверх, для протекции эндотелия наносили тонкую полоску когезивного вискоэластика. Затем производили имплантацию в переднюю камеру путем введения в рану носика глайда и затягивания трансплантата с помощью интраокулярного пинцета [80]. Bahar с соавт. в 2009 году в своем исследовании определили, что техника имплантации донорской лентикулы с использованием глайда приводит к меньшей потере ЭК (25%), нежели чем техника с использованием пинцета (34%), (p=0,04) [79].

Оригинальная техника имплантации трансплантата предусматривает его введение через 3 мм разрез, что не позволяет полностью избежать компрессионного воздействия на ткань. Некоторые авторы рекомендуют производить имплантацию через 5 мм основной разрез, но ввиду возможного коллапса передней камеры и пролапса радужной оболочки авторы рекомендуют в момент имплантации использовать ирригационную систему [122]. Terry с соавт. в 2009 году, изучал потерю ЭК в зависимости от величины разреза. По данным автора при 5 мм разрезе потеря ЭК при использовании пинцетной техники была 18% и 20% при применении глайда по Busin. В то время как при длине разреза в 3 мм потеря ПЭК составила 30% для пинцетной техники и 28% у техники с глайдом Busine [325].

Альтернативой глайду может служить разработанный Khor с группой авторов инжектор Endoglide. Основным преимуществом его являлось отсутствие необходимости в выполнении большого разреза ввиду того, что трансплантат укладывался в глайд в виде двойного рулона, что позволяло производить

имплантацию через 3 мм разрез и облегчало его дальнейшее расправление в передней камере. Кроме того, данная техника позволила значительно уменьшить потерю ЭК до 15,6% за год наблюдения [211].

Одной из последних разработок является система Endosaver, обладающая гибким дистальным концом, на который помещают трансплантат [166]. Для имплантации донорской лентикулы достаточно наличия 4-х мм разреза, так как трансплантат имплантируется в свернутом состоянии. Однако ограничением данной техники является возможность осуществления имплантации трансплантатов диаметром не более 8 мм и толщиной, не превышающей 175 мкм. Потеря ЭК при использовании системы Endosaver, по данным литературы, составляет 29% через 1 год наблюдений [103].

Другим недостатком DSAEK является то, что готовый трансплантат представляет собой лентикулу вогнутой формы с меньшей толщиной в центре, чем на периферии, ввиду природной неравномерности толщины роговицы. При этом один край трансплантата нередко является более толстым, чем другой. Такая геометрия трансплантата обуславливает гиперметропический сдвиг рефракции. По данным одних авторов, величина гиперметропического сдвига составляет в среднем 1,19±1,32 дптр, по данным других – от -1,0 до 2,5 дптр к сроку наблюдения 6 месяцев. В среднем, по разным данным, гиперметропический сдвиг варьируется в пределах 0,31±2,35D [284, 259].

Кроме того, достижение максимальной КОЗ равной 1,0 не является широко распространенным. По данным литературы, острота зрения 0,5 и выше достигается лишь в 40-50% случаев [72, 339]. Одной из возможных причин неполучения максимальной потенциальной остроты зрения после ЗАПК наряду с неравномерной толщиной трансплантата является избыточная толщина донорской ткани [114, 155, 311]. Таким образом, одним из направлений современной роговичной трансплантологии является получение тонкого, равномерного по толщине трансплантата.

По мере совершенствования хирургической техники менялись и требования к толщине трансплантата, выкраиваемого при помощи микрокератома. Так, в

2012 году рядом авторов было продемонстрировано наличие зависимости между уменьшением центральной толщины трансплантата, получаемым при помощи микрокератома на этапе заготовки трансплантата, и более быстрым восстановительным периодом, наряду с более высокой остротой зрения [123, 244]. Тонким, по мнению ряда авторов, считается трансплантат толщиной менее или равной 130 микрометрам [189, 332, 303]. Сравнительный анализ стандартной ЗАПК и УТ-ЗАПК стабильно демонстрировали более высокие показатели КОЗ при применении последней [244, 295].

По данным Neff K. и соавт., ЗАПК с ультратонким трансплантатом позволяет получить КОЗ 0,8 у всех пациентов, и в 71% – 1,0, в то время как использование более толстого трансплантата только в 50% случаев дает 0,8 и в 19% – 1,0 [244], что демонстрирует высокую эффективность УТ-ЗАПК для восстановления зрительных функций пациента.

Вариативность калибра сменных головок микрокератома и использование ОКТ создают условия для получения ультратонкого трансплантата. Однако существует ряд особенностей. Одна из наиболее распространенных техник для получения ультратонкого трансплантата является описанная в 2012 г. M. Busin и соавт. техника двойного реза (double-pass) микрокератома. Суть ее заключалась в выполнении двух последовательных резов донорской ткани со стороны эпителия до достижения наименьшей возможной толщины остаточной стромы трансплантата. Данная техника получила название Ultrathin DSAEK (UT-DSAEK или УТ-ЗАПК). При этом, по данным автора, средние значения итоговой толщины донорской лентикулы составили 89,1±34,1 мкм.

Busin M. и соавт. (2013) опубликовал отдаленные результаты техники УТ-ЗАПК у 250 пациентов с максимальным сроком наблюдения 24 месяца. По данным исследования, максимальная острота зрения на момент 2-х летнего наблюдения составляла 0,5 в 48,8% случаев, среднее значение гиперметропического сдвига было равно 0,78±0,59 дптр, а потеря ЭК 36,6±16%. Осложнения, связанные с использованием микрокератома во время выкраивания,

включающие перфорацию ткани, а также формирование отверстия (buttonhole), составили 7,2% [331].

Другие авторы в своих работах отмечали перфорации донорской роговицы, приводившей к выбраковке материала в 13,7–18,5% случаев. Woodward с группой авторов в 2015 году, сообщали о 29% случаев выбраковки донорской ткани при использовании double-pass техники УТ-ЗАПК [347]. Таким образом, существенным недостатком техники double-pass УТ-ЗАПК является высокий риск осложнений, сопряженных с использованием микрокератома, в первую очередь, перфорации донорской ткани. По другим данным, частота перфорации во время второго среза достигает 18%, а в некоторых исследованиях - 21,1% [330]. Трансплантат получается более толстым в 10-25% случаев, что отрицательно сказывается на зрительных функциях, либо происходит перфорация, после чего роговица выбраковывается, что является нежелательным в условиях дефицита донорского материала [330, 236].

Возможным решением проблемы может являться заготовка донорского роговичного трансплантата в условиях специализированных учреждений, занимающихся забором и хранением донорских тканей – глазных банках [266]. Таким образом, нивелируется риск отбраковки донорской роговицы на этапе заготовки трансплантата непосредственно перед операцией, и пациент практически гарантированно получает запланированную хирургию. Однако, в настоящее время в РФ лишь 2 глазных банка имеют возможность заготовки УТ трансплантата задних слоев роговицы.

Группой исследователей во главе с Bae (2018) были разработаны специальные номограммы для техники double-pass, позволяющие предсказать итоговую толщину трансплантата и минимизировать выбраковку донорского материала. Использование данной технологии позволило предсказать итоговую толщину с погрешностью 20 мкм в 80% случаев, при этом перфорация задних слоев роговицы донора наблюдалась в 1,5% [246]. Cheung с соавторами (2018) описали технику заготовки т.н. «наноразмерного» трансплантата, толщиной менее 50 мкм, используя технику double-pass и данные номограмм. Техника получила

название NT-DSAEK (Nanothin Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty). По данным исследования, среднее значение толщины донорского лоскута составило 41,1±6,4 μm. Перфорацию и выбраковку трансплантата наблюдали в 4,8% случаев, однако достижение необходимой толщины было возможным только лишь в 65% случаев [311]. Из чего можно сделать вывод, что описанная технология является технически сложно выполнимой, и встает вопрос о возможности ее воспроизведения. Кроме того, уменьшение толщины донорской ткани в целом, не исключало другого важного недостатка микрокератома – формирование неравномерного по толщине трансплантата и, как следствие, наличие гиперметропического сдвига, в среднем около 1,25 дптр [267].

В России первые результаты применения технологии ЗАПК ультратонкими трансплантатами в лечении эндотелиальной дистрофии были опубликованы Б.Э. Малюгиным и З.И. Мороз с соавт. в 2013 году [38]. В ходе исследований, проведенных в МНТК «Микрохирургия глаза», была выявлена тенденция к повышению функциональных показателей в группе пациентов, оперированных методом ЗАПК с использованием ультратонких трансплантатов в сравнении со стандартными [13, 38].

В последние годы для реабилитации пациентов с ДФ и катарактой все более широкое распространение получает так называемая «новая тройная процедура» – одномоментная ФЭ с имплантацией ИОЛ и ЭК методами ЗАПК, либо ТДМ [111, 133, 119, 255, 333].

1.6 Трансплантация Десцеметовой мембраны с эндотелием

Идея трансплантации ДМ с эндотелием, без дополнительного носителя, появилась в XXI веке. В 2006-м г. после нескольких лет лабораторных исследований G. Melles с соавт. представил метод трансплантации эндотелия с Десцеметовой мембраной, обозначив ее название как DMEK (Descemet’s membrane endothelial keratoplasty).

Первое сообщение о трансплантации эндотелия с ДМ в клинике принадлежит M. Tappin (2007) [310]. В исполнении автора трансплантат ДМ диаметром 7,5 мм был введен в ПК глаза реципиента через 8 мм разрез роговицы с помощью специального инструмента (компании Altomed).

Данные литературы свидетельствуют о том, что DMEK (ТЭДМ) зачастую позволяет получить клинико-функциональные результаты, превосходящие ЗАПК. Так, по данным крупного проспективного исследования Rodriguez-Calvo-de-Mora M. с соавт. (2007), в котором сообщались результаты 500 проведенных операций ТДМ, 75% глаз достигли максимальной остроты зрения 0,8, 41% смогли достичь остроты 1,0, 13% же смогли достичь результата выше, чем 1,0 [275]. Что касается ЗАПК, по данным многих авторов, достижение остроты выше, чем 0,5 не является распространенным результатом [272]. По данным крупного проспективного исследования Chen E. et al. в 2008 году, среди 100 глаз, прошедших операцию ЗАПК, только 14% смогли достичь максимальной остроты равной 1,0 [122].

Другим не менее важным преимуществом ТЭДМ является низкий процент реакции отторжения трансплантата. Так, по данным сравнительного исследования Anshu и соавт. (2012), частота реакции отторжения трансплантата после ТЭДМ составила 0,7%, в то время как после ЗАПК 9% и 17% после СКП [296]. Также к преимуществам ТЭДМ стоит отнести: низкую стоимость самой процедуры и отсутствие необходимости в закупке дорогостоящего оборудования. Дополнительное преимущество ТЭДМ заключается в экономии донорской ткани, так как одна донорская роговица может быть использована для двух реципиентов [296].

К основным недостаткам ТЭДМ стоит отнести высокую техническую сложность, сопряженную с высоким риском потери ЭК при манипуляциях с трансплантатом. С риском разрыва ДМ и выбраковки донорского материала сопряжен и процесс подготовки трансплантата [86, 248].

Процедура подготовки трансплантата для ТЭДМ более трудоемка, чем при ЗАПК, и связана с высоким риском повреждения трансплантата при его препаровке. Разными исследователями был предложен ряд методик подготовки ткани для трансплантации. Все они направлены на уменьшение риска повреждения ткани и профилактики потери эндотелиальных клеток во время процедуры [58, 125, 312].

Melles и соавт. (2008) была предложена «no-touch» (с англ. «бесконтактная») техника подготовки трансплантата [298]. Корнеосклеральное кольцо захватывают держателем, ДМ совместно с трабекулярной сетью отделяют на протяжении 360 градусов при помощи ножа типа «хоккейная клюшка». Следующим этапом производят полное отделение ДМ с трабекулярной сетью от подлежащей стромы. Благодаря ригидности и относительно большего веса трабекулярной сети, не происходит закручивания ДМ. Далее производят окрашивание ткани раствором трипанового синего, после чего ткань перемещают на мягкую контактную линзу, где производят трепанацию с помощью 9,5 мм трепана. Сформированный «десцеметовый ролл» с эндотелиальным слоем, расположенным снаружи, транспортируют в питательную среду. При данной методике трепанации на контактной линзе, строма донорской ткани остается интактной, и поэтому может быть использована для пациентов с патологией эндотелия роговицы.

Выкраивание трансплантация ДМ по методике SCUBA, предложенной Price F. (2009), осуществляется следующим образом: корнеосклеральный диск укладывается в пробойник роговицы эндотелием вверх и производится окрашивание Десцеметовой мембраны 0,06% раствором трипанового синего; все этапы проводят при постоянной ирригации раствором BSS (сбалансированный солевой раствор) либо средой для консервации; выполняют несквозное высекание роговицы трепаном заданного диаметра со стороны эндотелия; пинцетом, начиная с краев трепанационной насечки, ДМ отслаивается от задней стромы и спонтанно сворачивается в рулон; данный рулон пинцетом перемещается в стандартный картридж для ИОЛ, дистальный конец которого предварительно заполняется

когезивным вискоэластиком. На глазу реципиента с височной стороны выполняется тоннельный разрез шириной 3,0-3,2 мм, а также 2 или 3 парацентеза в противолежащих меридианах. Ирригационным потоком через картридж либо надавливанием на плунжер ДМ вводится в переднюю камеру через тоннельный разрез. Расправление трансплантата осуществляется попеременной ирригацией раствором ССР (сбалансированный солевой раствор) и введением воздуха в переднюю камеру. Финальный этап – пневмопексия продолжается 45-60 мин, после чего часть воздуха замещают раствором ССР [165].

Muraine et al. в 2013 году предложили технику подготовки ткани трансплантата, при которой первым этапом производят не полную трепанацию ткани со стороны эндотелия на протяжении 330 градусов [248]. Далее для полного отделения ДМ выполняют ее гидросепарацию от стромы при помощи 27G канюли сбалансированным водно-солевым раствором.

В 2009 году McCauley и соавт. предложили модифицированную методику DMEK с использованием микрокератома и назвали ее автоматизированной DMAEK [116]. Деэпителизированные корнеосклеральные диски при этом располагают в искусственной передней камере глаза, эндотелием вниз. Интраоперационно производят измерение ЦТР ультразвуковым методом. При ЦТР >550 мкм используют головку микрокератома 350 мкм, в других случаях – 300 мкм.

Далее корнеосклеральный диск перемещают на подставку к трепану и интрастромально вводят инсулиновый шприц с иглой 25G в периферическую часть роговицы. Отделение ДМ от подлежащей стромы производят путем введения воздуха – техникой «большого пузыря», при этом целевой размер пузыря составляет 6-7 мм. Поверхность эндотелия и пространство искусственной камеры выполняют вискоэластиком. Микрохирургическим ножом делают надрез стромы, трипановый синий используют для окраски ДМ. Корнеосклеральными ножницами иссекают остаточную стромальную ткань. Далее корнеосклеральный диск переворачивают и трепанируют диаметром 8,5-9 мм. Подготовленный

трансплантат помещают в консервационную среду до момента непосредственной трансплантации реципиенту. Трансплантат в таком случае состоит из ДМ, эндотелия и стромальной ткани (по периферии) и резистентен к закручиванию [271].

Группой исследователей из Чехии – P. Studeny и соавт. (2010) – была описана похожая методика DMEK-S с минимальными различиями [120]. Авторы использовали мануальное рассечение стромальной ткани и также оставляли часть стромы по периферии. В данном исследовании при использовании DMEK-S модификации по мере приобретения хирургами достаточного опыта было выявлено уменьшение количества выбраковки донорской ткани с 10% до 5%.

A. Agarwal и соавт. (2014) описал методику предесцеметовой эндотелиальной кератопластики (ПДЭК), которая заключается в следующем: иглу 30G, соединенную со шприцем, наполненным воздухом, вводят со стороны склерального кольца в средние слои стромы [96]. При достижении иглой центра роговицы вводят воздух для формирования большого пузыря между пре-десцеметовым слоем (слой Dua) и задними слоями стромы [190]. Затем внутрь большого пузыря вводят раствор трипанового синего для окрашивания ДМ, после чего ДМ иссекают с помощью ножниц. Готовый трансплантат помещают в консервационную среду.

Другая методика с использованием гидросепарации была описана группой Melles G. (2014) [135]. Авторами было предложено введение культуральной среды между ДМ и задними слоями стромы до получения большого пузыря, с последующей консервацией ткани в данной среде при температуре 31°C в течение 7 дней. После чего производилась сепарация ДМ.

Методики DMEK-S, DMAEK и PDEK не позволяют использовать одну донорскую роговицу для более чем одного реципиента, что существенно ограничивает их применение в условиях дефицита донорского материала.

В настоящее время предложен ряд хирургических техник по разделению ДМ на 2 и более части для использования полученного материала одной роговицы

для трансплантации двум и более реципиентам с целью экономии донорского материала [82, 183].

Потеря донорского материала во время подготовки трансплантата варьируется между различными методиками. По различным данным, частота выбраковки донорского материала, ввиду разрыва ДМ в ходе ее отделения от стромы донора, колеблется в пределах 0-82% случаев. Однако хирурги, которые имеют опыт в определенной технике, сообщают о минимальной частоте потери донорской ткани [135].

В РФ пока нет глазных банков, предоставляющих подготовленную для операции ТЭДМ донорскую ткань.

Технически сложным и требующим внимания при ТЭДМ является и процесс введения трансплантата в полость глазза. Для этой цели используют различные модификации стеклянных инжекторов-пипеток [310]. По данным разных авторов, это не только облегчает процедуру имплантации, но и менее травматично для ткани, в связи с более гладкой поверхностью стекла, в сравнении с пластиком [299]. Наиболее известные варианты стеклянных инжекторов – это модифицированная стеклянная трубка по Jones (США), стеклянная пипетка-инжектор Melles и инжектор Geuder (Германия).

Особое внимание уделяется правильному положению трансплантата во время операции, так как неправильная ориентация ткани «вверх ногами» может быть причиной первичной недостаточности трансплантата [180]. Трансплантат в передней камере должен располагаться таким образом, чтобы донорская ткань стороной ДМ прилегала к роговичной строме реципиента, а эндотелиальные клетки трансплантата располагались в просвете передней камеры. Возможна только субъективная оценка правильной ориентации ткани при осмотре с помощью хирургического микроскопа, что может ввести хирурга в заблуждение, относительно правильного положения трансплантата. Некоторые хирурги, а также сотрудники глазных банков предпочитают маркировать трансплантат со стороны ДМ путем нанесения ассиметричных букв, таких как: S, P, F или R – что облегчает определение правильного положения трансплантата в передней камере

[318]. Другой вариант для оценки правильного положения ткани внутри передней камеры – использование признака Масури. Кончик 30G канюли укладывают на поверхность донорской ткани под один из витков трансплантата, при правильном его положении кончик канюли слегка окрасится в голубой цвет. Другими не менее эффективными способами определения правильного положения ткани являются: использование ручной щелевой лампы, интраоперационного ОСТ или эндоиллюминации с использованием световода [181, 201]. После того, как правильное положение трансплантата определено, он должен быть центрирован и развернут внутри передней камеры. Этого достигают применением различных методик: путем легких движений канюлей по наружной поверхности роговицы, использованием маленького пузыря воздуха сверху или снизу трансплантата [135] или просто касаясь ткани внутри передней камеры. Небольшая децентрация трансплантата допускается. Клинические исследования доказали наличие способности у эндотелиальных клеток к миграции [132, 146].

Для полного прилегания ткани производят введение воздуха в переднюю камеру. Также возможно использование газо-воздушных смесей, которые более длительно остаются в передней камере, таких, например, как 10% смесь из SF6 или C3F8 и воздуха. Если периферическая иридэктомия не произведена, часть воздуха необходимо удалить спустя 45-60 мин после операции [300]. При этом пациенту рекомендуется находиться в состоянии покоя на протяжении 24 часов. При выполнении периферической иридэктомии дополнительного удаления воздуха из передней камеры не требуется, при условии наличия нормального ВГД и отсутствия признаков зрачкового блока. Возможным вариантом является формирование колобомы с помощью лазера до трансплантации [213].

Отслоение трансплантата остается главным осложнением как при ТЭДМ, так и при ЗАПК. Melles G. и соавт. в их первых 150 случаях ТЭДМ докладывали о 24% повторного введения воздуха, необходимого для полного прилегания отслоившегося трансплантата [132]. Price и соавт. (2011) сообщили о 62% повторного введения воздуха в их первых 136 случаях ТЭДМ, в более позднем же

докладе сообщалось о снижении до 14% проведения данной процедуры в 361 случае [140, 128].

Заслуживают внимания публикации, описывающие результаты ТЭДМ на факичных глазах [254]. С одной стороны, такой подход позволяет уменьшить объем первой операции и сохранить нативный хрусталик, с другой, не редко ведет к необходимости экстракции катаракты вторым этапом, что сопряжено с риском повышенной потери донорских ЭК.

Российские ученые, среди которых ведущее место занимают научные группы, возглавляемые профессорами Б.Э. Малюгиным и О.Г. Оганесяном, опубликовали ряд работ, описывающих различные варианты техники ТЭДМ при патологии роговичного эндотелия. В целом, авторы подтвердили высокую эффективность данной технологии, сочетанной с одномоментной факоэмульсификацией катаракты и имплантацией ИОЛ [2, 37].

Таким образом, высокие клинические результаты и стандартизация техник подготовки трансплантата, а также самой операции, делают ТЭДМ все более востребованной методикой [118, 127]. Однако залогом успешного выполнения ТЭДМ является наличие стабильной иридо-хрусталиковой диафрагмы. Поэтому в осложненных случаях, в частности, при несостоятельности иридохрусталиковой диафрагмы, авитрии, оперированной глаукоме, хирурги отдают предпочтение более простой в исполнении ЗПК.

1.7 Кератопластика с применением лазерных систем

Внедрение лазерных технологий в офтальмологию в конце прошлого столетия стало значимым событием. Офтальмологи получили бесценный инструмент, кардинально изменивший подходы к хирургии роговицы и катаракты. Первые генераторы и усилители световых волн были разработаны отечественными физиками в 1957-1958 гг. А.М. Прохоровыи и Н.Г. Басовым, за что они совместно с Townes C. были удостоены Нобелевской премии в 1964 г. [21]. Zaret и соавт. в 1961 г. провели первую операцию на сетчатке глаза кролика

с помощью рубинового лазера [249]. Благодаря коротким импульсам рубинового и неодимового лазеров, впервые стало возможным осуществлять фотодеструкцию ткани без ее теплового повреждения.

Внедрение в офтальмологию фемтосекундного лазера, способного создавать очень высокую плотность мощности посредством фокусировки излучения ближнего инфракрасного оптического диапазона, явилось большим достижением и впоследствии имело большой коммерческий успех. Фемтосекундными лазерами называют лазеры, способные генерировать ультракороткие световые импульсы по длительности меньше пикосекунды. Ввиду применения ультракоротких импульсов во время работы лазера, влияние на окружающие ткани не сопровождается тепловым воздействием. Lubatschovsky и соавт. (2000) докладывал, что термическое воздействие ФСЛ на границе с зоной лазерного воздействия ткани роговицы не превышает 1 мкм [66].

Принцип работы ФСЛ основан на фотодеструкции, т.е. рассечении ткани на молекулярном уровне. В основе этого процесса лежат электро-оптические пробои ткани, возникающие вследствие высвобождения большого количества сильно ионизованной плазмы с высокой плотностью заряженных частиц и высокой температурой в ограниченном объеме. Образующаяся в точке воздействия лазерного излучения плазма приводит к созданию мощной ударной волны и микроразрыву ткани [75]. По мере ослабления ударной волны до акустической происходит формирование кавитационных полостей, заполненных углекислым газом и азотом. Их размер определяется величиной энергии лазерного импульса и может варьировать от 1 до 5 мкм [43, 324]. Программное обеспечение ряда ФСЛ позволяет программировать не только диаметр и глубину реза, но и расстояние между импульсами, а также их мощность [74, 291].

Первым предложил использовать фемтосекундный лазер в офтальмологии R. Kurtz из Мичиганского университета в 1994 г. [216]. Наиболее широкое применение ФСЛ получили в рефракционной хирургии, заменив технику формирования роговичного клапана с помощью микрокератома [293, 308]. Основными преимуществами ФСЛ, способствующими его популяризации,

является высокая точность реза, прогнозируемая толщина получаемого клапана, а также минимальные осложнения, связанные с данным этапом операции [200, 283]. В настоящее время ФСЛ широко применяются и в роговичной трансплантологии, благодаря высокой точности реза и соответствию получаемого результата задаваемым параметрам [152, 99, 332].

Особенно хорошо ФСЛ зарекомендовали себя при проведении СКП, обеспечив высочайший уровень точности и предсказуемости [28, 104, 154, 274]. Лазер позволяет формировать резы со сложным профилем, обеспечивающим наилучшее сопоставление тканей донора и реципиента и высокий функциональный результат [104, 257, 220].

При проведении фундаментальных исследований применения ФСЛ для кератопластики методом электронной микроскопии показано, что края разреза, сформированного в донорской роговице, имеют высокое качество, без термического или механического коллатерального повреждения тканей. Выявлено, что фемтолазерная трепанация роговицы сохраняет ультраструктуру разрезанных коллагеновых волокон. Однако при этом лазером были образованы обломки клеток и коллагена наноразмеров. В передней строме они сформировали слой толщиной в несколько микрон, остающийся на разрезанных волокнах коллагена, в задней строме – сформировали более тонкую псевдомембрану, идущую вдоль краев разреза [185].

Гистоморфологические исследования роговичных дисков, полученных при проведении СКП с помощью ФСЛ, выявили наличие гладкого, прямого реза с перпендикулярными краями без отека роговицы или видимого повреждения ядер кератоцитов [185].

Для изучения поверхности среза и регулярности интерфейса трансплантат/реципиент использовали световую и сканирующую электронную микроскопию. Исследования показали, что поверхность среза имеет высокое качество и гладкие края [162]. Имеются данные, демонстрирующие, что использование фемтосекундного лазера безопасно для эндотелия роговицы в ее

центральной части и меньше повреждает его в области разреза, чем традиционный трепан [212].

Для изучения возможностей применения ФСЛ в ЗПК, большое значение имеет исследование качества ламеллярного среза, формируемого в строме роговицы.

Заслуживает пристального интереса исследование раннего послеоперационного заживления роговицы кролика после формирования поверхностного роговичного лоскута при помощи лазера модели Intralase FS (15, 30 и 60 кГц) в сравнении с механическим микрокератомом, выполненное Netto V. и соавт. (2007). Для оценки повреждающего действия метода определяли количество стромальных клеток, подверженных апоптозу и некрозу. Регенераторный ответ оценивали по идентификации клеток в состоянии митоза. Для оценки интенсивности воспалительной реакции производили подсчет количества моноцитов в образцах роговиц. Фрагментацию ДНК, характерную для апоптоза, определяли с помощью тест-системы TUNEL на замороженных срезах. Некроз верифицировали при помощи электронной микроскопии. Для визуализации клеток, находящихся в процессе митоза, применили иммуноцитохимические методики с моноклональными антителами к Ki67. Для идентификации моноцитов использовали иммуноцитохимические методики с моноклональными антителами к CD11b. Исследование не выявило статистически достоверной разницы по параметрам клеточной смерти, пролиферативной активности в центральной зоне роговицы или воспаления между Intralase FS 60кГц и механическим микрокератомом. Пролиферативная активность кератоцитов на краевой части лоскута в некоторых образцах была в 2 раза менее выражена, чем на образцах, полученных с помощью микрокератома. Для большей части образцов этот показатель был идентичен [157].

Аналогичное исследование было проведено для определения уровня клеточной смерти и воспаления в ответ на применение разных уровней энергии ФСЛ для формирования поверхностного лоскута в роговице кролика. Medeiros F. и соавт. (2009) использовали 3 группы животных по 6 особей в каждой. Один глаз

являлся экспериментальным, второй – контрольным. Каждой группе соответствовал уровень энергии: 0,5 мкДж (низкий), 1,6 мкДж (средний) и 2,7 мкДж (высокий). Расстояние между импульсами в ряде и рядами 8 мкм. Глубина горизонтального среза составляла 110 мкм. Выведение животных из эксперимента осуществляли через 24 часа после процедуры. Лоскут не поднимали, чтобы оценить лишь уровень лазерного воздействия, без механического компонента. В ходе исследования выявлено, что в группе с высокой энергией количество клеток, подверженных апоптозу, было значительно выше, чем в группах средней и низкой энергиями. При подсчете уровня инфильтрации края лоскута моноцитами не удалось применить нормальное распределение и были использованы непараметрические методики. Статистически достоверен больший, по сравнению с контрольной группой, уровень инфильтрации моноцитами только в группе средней энергии, т.к. в группе высокой энергии была велика вариабельность этого параметра [141].

Следует также отметить, что проводили изучение качества стромального ложа, полученного при формировании поверхностного роговичного лоскута с донорской роговицы с помощью Intralase FS 60 кГц в сравнении с механическим микрокератомом Zyoptix XP. Исследование выполнили методом сканирующей электронной микроскопии с использованием специального программного обеспечения. Образцы, в которых формирование среза проводили с помощью ФСЛ, показали более ровную поверхность стромального ложа по сравнению с группой, в которой формирование лоскута проводили с помощью микрокератома. Также авторы отмечают, что поверхность среза, выполненного с помощью ФСЛ модели Intralase 60 кГц, является более ровной, чем удавалось получить с помощью лазеров более ранних моделей [55].

Большое значение имеет изучение качества горизонтального среза, который формируется с помощью ФСЛ в глубоких слоях стромы. При исследовании поверхности роговичного диска, подготовленного с помощью Intralase FS 30 кГц, методом трансмиссионной электронной микроскопии выявили среднюю зону повреждения равную 6,8±3,1 мкм, которая состояла из неправильно

ориентированных коллагеновых волокон и электронно-плотного гранулярного материала. Пласты коллагена, кпереди и кзади от зоны повреждения, были правильной, параллельной конфигурации. Относительная глубина горизонтально плоскостного разреза как процент от общей толщины роговицы составила в центральной и периферической части 70.4%±4.5% и 55.6%±5.9% соответственно. Сканирующая электронная микроскопия показала относительно гладкую поверхность стромального ложа [89].

Заслуживает внимания работа Choi S. и соавт. (2010), посвященная изучению влияния лазерной энергии на эндотелий при формировании разрезов в глубоких слоях роговицы. Для этого с помощью ФСЛ проводили ламеллярные и вертикальные резы в 32-х свиных роговицах на различной глубине и изучили результаты методом сканирующей электронной микроскопии и световой микроскопии с окраской Ализариновым красным для верификации жизнеспособности клеток. Наибольшая глубина среза составила 710 мкм, то есть 200 мкм до эндотелия. Энергия лазера в этой группе соответствовала 1,5 мкДж на импульс, расстояние между точками/линиями для горизонтального среза – 5/5 мкм, использовали растровый и спиральный паттерны. В результатах работы авторы отмечают отсутствие разницы в количестве и морфологии эндотелиальных клеток в центральной зоне роговицы между экспериментальными и контрольной группами. В проекции вертикального среза в группах с глубиной воздействия 400 и 710 мкм авторы отмечают наличие минимального точечного повреждения. Исходя из полученных данных, авторы сделали вывод об отсутствии влияния на эндотелий и безопасности использования ФСЛ модели Intralase FS 60 кГц для формирования поверхностных и глубоких ламеллярных срезов роговицы [90].

В эндотелиальной кератопластике первое применение техники фемтосекундной лазерной диссекции для формирования трансплантата, впервые было описано Seitz B. и соавт. (2003). Исследование осуществлялось in vitro с применением лазерной платформы Femtec (20/10 Perfect Vision, Heidelberg, Германия). Рез донорской ткани осуществляли со стороны эпителия. Операция

получила название Femto-PLAK (Posterior LAmellar Keratoplasty). Для формирования трансплантата применяли следующие параметры работы лазера: частота импульсов 12,5 кГц, уровень энергии 10 мкДж, глубина реза 500 мкм и диаметр реза 7 мм. Данные сканирующей электронной микроскопии показали гладкую поверхность реза и небольшие остатки тканевых перемычек [247]. В 2007 Chen и соавт. впервые применили в клинической практике технику фемтолазерной диссекции трансплантата со стороны эпителия, у пациентки с буллезной кератопатией. Формирование трансплантата осуществлялось на платформе IntraLase. Глубина реза составила 400 мкм, диаметр 9,5 мм, частота импульсов 30 кГц, размер пятна 2,4 μm. Максимальный срок наблюдений у пациентки составил 4 месяца, роговица восстановила свою прозрачность, отек уменьшился с 794 до 596 μm, а максимальная КОЗ составила 0,4 [88]. В 2011 Cheng Y. и соавт. были опубликованы данные сравнительного исследования между техниками Ф-ЗПК и СКП. Данное исследование показало сопоставимость клинико-функциональных результатов. Однако группа пациентов после СКП показала несколько лучшую КОЗ по сравнению с группой Ф-ЗПК [282].

Одной из возможных причин невысоких зрительных результатов при использовании донорского трансплантата, подготовленного с помощью ФСЛ с эпителиальной стороны, по мнению ряда ученых, является неоптимальное качество стромальной поверхности трансплантата. Так, при использовании лазера для выполнения реза с «эпителиальной» стороны трансплантата на глубину 300-400 мкм, полученная поверхность оказывается менее гладкой, чем при рассечении кератомом, что создает дополнительные участки светорассеяния на границе и, как следствие, отрицательно воздействует на зрительные функции. Это может быть объяснено тем, что применение ФСЛ для глубокого стромального реза со стороны эпителия сопряжено с рассеиванием лазерного излучения, что влияет на гладкость поверхности полученного трансплантата [302]. Причиной тому является анатомическая особенность коллагеновых волокон стромы. Так, в задних слоях стромы волокна имеют меньшее количество перемычек и более рыхлую упаковку. Неоптимальное качество поверхности получаемого трансплантата оказывает

существенное влияние на снижение контрастной чувствительности в послеоперационном периоде, а также зрительные функции [109]. Zhang и соавт., оценивая качество поверхности трансплантата, сформированного с помощью платформы Intralase (60 кГц), используя сканирующую электронную микроскопию, выявили сильную прямую корреляционную связь между глубиной реза и гладкостью поверхности получаемого трансплантата. При этом оптимальное качество поверхности достигалось при глубине реза равной 31% от общей толщины роговицы, что соответствует примерно 200 мкм [199].

В 2008 г. Mehta и соавт. предложил методики «double-pass» и «multiple-pass» при работе на лазерной платформе 40-kHz (FEMTEC; 20/10 Perfect Vision, Heidelberg, Германия). Суть техники заключалась в проведении этапа фемтодиссекции при формировании трансплантата со стороны эпителия, два или более раз, до достижения толщины донорского трансплантата равной 150 мкм. Количество резов и настройки ФСЛ рассчитывали с использованием специальных номограмм, ориентированных на исходную толщину роговицы донора. Авторами было отмечено более легкое отделение трансплантата и меньшее количество тканевых перемычек при проведении множественной фемтодиссекции. Данные СЭМ выявили, что трансплантат, полученный после «multiple-pass» имел более гладкую поверхность, нежели трансплантат после однократной фемтодиссекции. Несмотря на более высокое качество поверхности, полученный трансплантат имел неравномерную толщину [227].

Ряд исследований провели сравнительный анализ качества поверхности трансплантата, полученного различными методиками, и было продемонстрировано, что поверхность трансплантата, подготовленного с помощью микрокератома, была более гладкой, нежели при использовании фемтосекундного лазера [284, 332]. Другие же авторы, среди которых Terry с группой исследователей, проведя сравнительный анализ качества реза ФСЛ на платформе Intralase и мануальной диссекции на кадаверных глазах, определили, что гладкость поверхности трансплантата была сопоставима [314].

С целью улучшения качества поверхности трансплантата Trihn и соавт. была предложена техника комбинированного применения фемтосекундного и эксимерного лазеров, получившая название FELEK (Femtosecond Excimer Lasers assisted Endothelial Keratoplasty). Первым этапом, используя ФЛ Intralase FS-150 (Abbott Medical Optics), осуществляли рез ткани со стороны эпителия на глубину 400 мкм. Затем поверхностный клапан удаляли и переходили к этапу эксимерлазерной фотоабляции на глубину 30 мкм, используя платформу Wavelight Allegretto (Alcon Laboratories; США), заключительным этапом выполняли трепанацию ткани. Проведя анализ качества поверхности трансплантата с помощью СЭМ, и сравнив поверхности при использовании других методик, исследователи заключили, что стромальная поверхность после FELEK была более гладкой, нежели при использовании микрокератома [57].

Обращает внимание на себя факт, что эксимерный лазер дает возможность создавать трансплантаты предсказуемой толщины, при этом без значительного влияния на качество эндотелиального слоя [147].

Исследования показывают, что применение комбинированной фемтосекундной лазерной диссекции ламеллярной ткани с фотоабляцией поверхности эксимерного лазера позволяет получить роговичный трансплантат с более гладкой поверхностью и гладкий высококачественный интерфейс по сравнению с трансплантатами, полученными с применением механического микрокератома, двойного среза фемтосекундным лазером и однократного среза фемтосекундным лазером [57, 237].

Основными параметрами, влияющими на качество реза и гладкость получаемого интерфейса, помимо глубины реза, являются: уровень энергии импульса, его частота, а также размер лазерного пятна [253]. Группа исследователей во главе с M. Lombardo (2012) в ходе оценки качества интерфейса с помощью атомного силового микроскопа при работе с платформой Intralase IFS 150 кГц определили, что оптимальными параметрами для получения интерфейса по качеству сопоставимого с подготовленным при помощи микрокератома являются: низкая энергия используемого импульса (0,5 mJ), а

также минимальное расстояние между импульсами (не более 2 мкм) [304]. Ziebarth с соавт. (2013) провели оценку качества поверхности трансплантата при использовании различных уровней энергии при работе на платформе Visumax (Carl Zeiss Meditec, Германия). Исследователи констатировали, что поверхность трансплантата более гладкая при использовании более низкой энергии в 180 nJ, нежели 340 nJ [281]. Sarayba с группой исследователей в 2007 году, работая с платформой IntraLase, определили, что растровый паттерн формирует более гладкую поверхность, нежели спиральный [160]. Таким образом, общее мнение заключается в том, что оптимальное качество стромальной поверхности возможно достичь при использовании низкой энергии ФЛ, применении растрового паттерна и осуществлении реза на глубину до 200 мкм [160, 281, 304].

Описана методика заготовки донорского роговичного трансплантата с использованием фемтосекундного Alcon Wavelight FS-200, однако лазерный интерфейс аппланировали к эпителиальной поверхности роговицы и выполняли рез с применением очень высокой энергии (1,5 мДж). Также, по описанной методике, при трансплантации не выполняли удаление Десцеметовой мембраны (ДМ) реципиента, считая, что это снижает вероятность отторжения трансплантата. Исходя из результатов указанного исследования, авторам не удалось достичь высокой остроты зрения. Максимальная КОЗ составила 0,43 [281].

Еще одной проблемой при формировании трансплантата с эпителиальной стороны является его получение с различной толщиной в центре и на периферии ввиду природной неравномерности роговицы. Следствием чего является индуцированный гиперметропический сдвиг. Cheng и соавт. (2008) опубликовали данные проспективного рандомизированного исследования 20 пациентов после ФЗПК. Целью работы было определение клинических результатов методики, а также равномерность получаемого трансплантата с использованием метода оптической когерентной томографии и оценка величины индуцированного гиперметропического сдвига. Срок наблюдения составил 6 месяцев. Средние

значения гиперметропического сдвига составили 2,3 дптр, послеоперационная острота зрения 0,5, а величина индуцированного астигматизма 1,5 дптр. Обращали на себя внимание данные оптической когерентной томографии, при проведении которой визуализировали неравномерную толщину трансплантата в центре и по периферии [282].

Аппланация лазерного интерфейса с передней поверхности роговицы, приводит к деформации ее задних слоев (рис. 1). В итоге трансплантат имеет неравномерную форму, что отрицательно сказывается на остроте зрения (рис. 2).

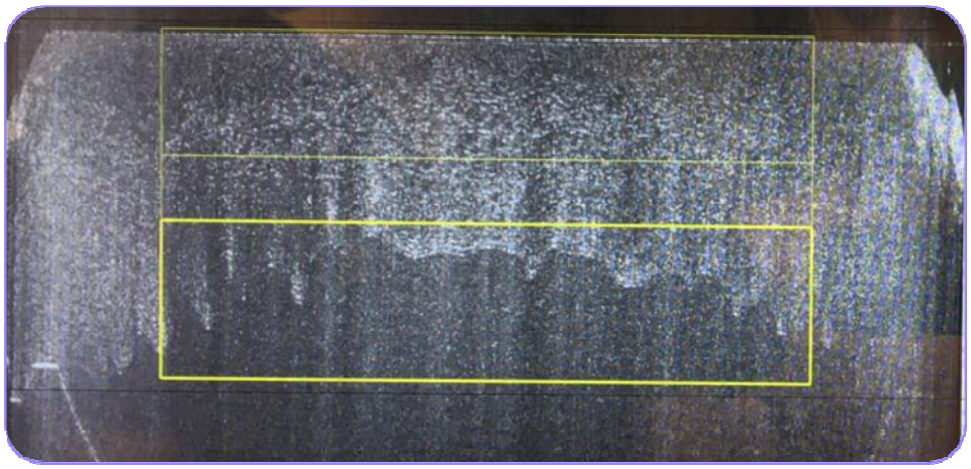


Рисунок 1 – ОКТ донорской роговицы при выкраивании трансплантата для ЗПК при аппланации лазерного интерфейса с ее передней поверхности. Визуализируются складки задней поверхности роговицы

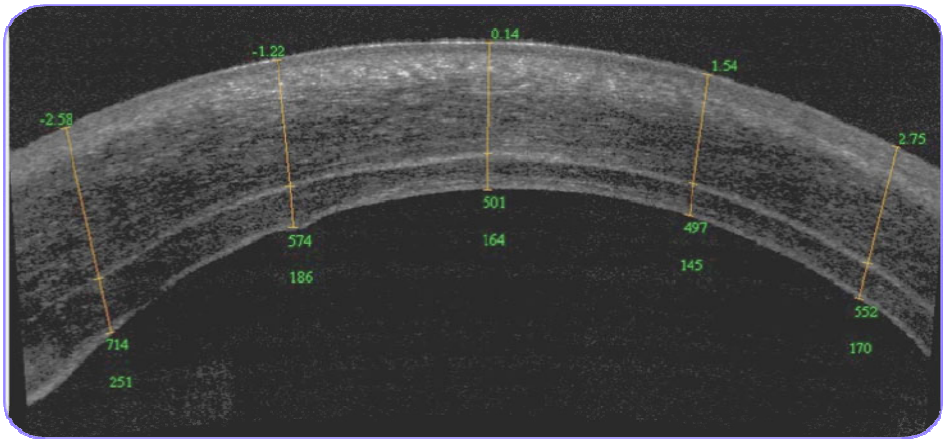


Рисунок 2 – ОКТ роговицы реципиента через 12 мес. После Ф-ЗПК при выкраивании трансплантата с передней поверхности. Визуализируется неравномерный трансплантат

Для исключения недостатков, связанных с формированием трансплантата с эпителиальной стороны: относительно низкого качества стромальной поверхности, неравномерности толщины – была предложена модифицированная техника выкраивания трансплантата с эндотелиальной стороны, или т.н. инвертная техника Ф-ЗПК [49, 202].

Такой подход позволяет формировать рез в выровненных с помощью аппланированного лазерного интерфейса слоях донорской роговицы (рис. 3) на небольшой дистанции от источника излучения и получить равномерный трансплантат (рис. 4).

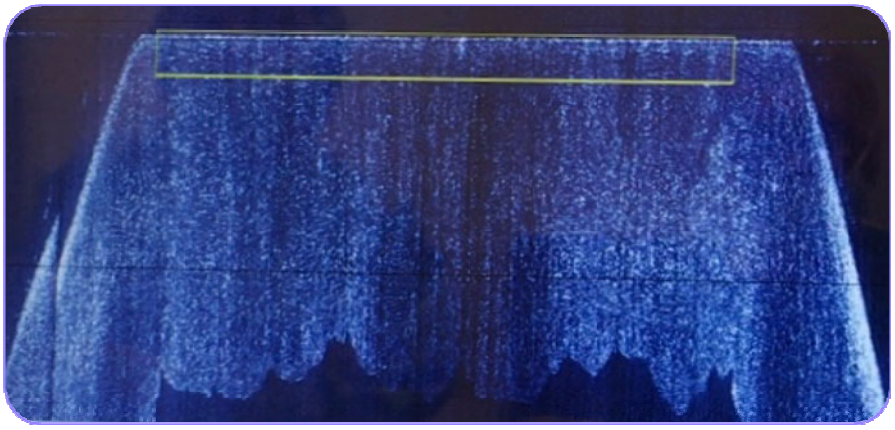


Рисунок 3 – ОКТ донорской роговицы при выкраивании трансплантата для ЗПК при аппланации лазерного интерфейса с ее задней поверхности. Визуализируются равномерная ткань роговицы в зоне реза

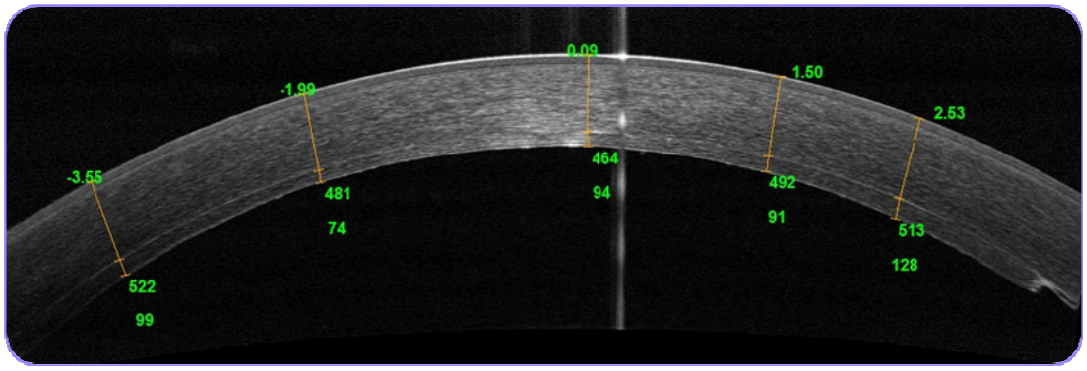


Рисунок 4 – ОКТ роговицы реципиента через 12 мес. После Ф-ЗПК при выкраивании трансплантата с задней поверхности. Визуализируется равномерный трансплантат

Hjortdal с соавт. (2012) опубликовали первые клинические результаты инвертной техники выкраивания трансплантата у 20 пациентов с использованием ФСЛ Visumax 500 кГЦ (Carl Zeiss Meditec, Германия). Первым этапом корнеосклеральный диск укладывали эндотелиальной стороной вверх в искусственную переднюю камеру, на поверхность эндотелия наносили несколько капель консервационной среды. Следующим этапом производили аппланацию с помощью специального изогнутого интерфейса и этап фемтодиссекции на глубину 130 мкм диаметром 7,8 мм. Затем с помощью шпателя трансплантат отделяли от подлежащей стромы. Во всех случаях трансплантаты были равномерны по толщине. В срок наблюдения 6 месяцев средняя острота зрения составила 0,3, средняя центральная толщина роговицы 580 мкм, а среднее значение плотности эндотелиальных клеток 1570 кл/мм^2. По мнению авторов, невысокая острота зрения была связана с наличием хейза в хирургическом интерфейсе [202].

Singh с соавт. (2013) в эксперименте описал технику с использованием устройства (Mai Tai, Newport), включающего в себя оптический когерентный томограф и низкоэнергетический лазер. Данное устройство осуществляло рез на заданную глубину, без необходимости аппланации и контакта головки лазера непосредственно с эндотелиальным слоем роговицы. В ходе эксперимента авторы продемонстрировали высокую точность реза, погрешность глубины реза составила не более 5 мкм. Другим преимуществом явилась минимальная потеря ПЭК в ходе фемтодиссекции, которая, по данным авторов, не превышала 4% [267].

Большая часть имеющихся публикаций посвящена результатам задней послойной кератопластики с применением низкоэнергетических фемтолазерных систем. В настоящее время выполнение инвертной техники возможно на ряде лазерных платформ [49, 202]. По мнению ряда авторов, наличие данных характеристик (энергии импульса <100нДж) у низкоэнергетических платформ делает их использование в эндотелиальной кератопластике более

предпочтительным [202, 302]. Результаты при этом не всегда бывают сопоставимы с таковыми при УТ-ЗАПК [46, 203].

Mehta с соавт. (2008) опубликовал экспериментальное исследование 30 кадаверных роговиц, целью которого было оценить качество стромальной поверхности ультратонких трансплантатов различной толщины, выкроенных со стороны эндотелия [227]. Инвертная техника выполнялась на платформе Femto LDV Z6. Первым этапом корнеосклеральный диск помещали эндотелиальной стороной вверх в искусственную переднюю камеру, далее с помощью плоского аппликатора производили аппланацию и фемтодиссекцию. При этом были использованы следующие параметры ФЛ: уровень энергии 100 нДж, частота импульсов более 5 мГц, размер пятна 2 мкм, диаметр реза 9,2 мм. Ламеллярная диссекция выполнялась на глубину 70 и 90 мкм. Кроме того, в 9 случаях на поверхность эндотелия перед этапом аппланации был нанесен раствор вискоэластика Viscoat (Alcon, США), в остальных случаях наносили несколько капель культуральной среды Optisol-GS. В ходе эксперимента было установлено, что по данным СЭМ в целом в обеих группах стромальная поверхность была оптимального качества, но большая гладкость была отмечена в группе трансплантатов толщиной 70 мкм. В обеих группах трансплантаты были равномерны по толщине. Однако там, где был применен вископротектор, идентифицировали нерегулярность среза. Большую потерю ЭК отмечали в группе тонких трансплантатов (70 мкм). По мнению авторов, это может быть связано с более близким расположением лазерых апликаций к эндотелиальной поверхности роговицы. Авторы показали, что использование вископротектора значительно снизило потерю ЭК в обеих исследуемых группах.

Данное утверждение подтверждается исследованием Kimakura и соавт. (2013), который, сравнивая потерю ЭК в группах трансплантатов с толщиной 70 мкм и 150 мкм, при работе на платформе Intralase150 кГц, выявил большую их потерю в группе более тонких резов равных 70 мкм [302].

Отношение к применению вископротектора во время аппланации неоднозначно и является предметом дискуссии. Так, Sikder и соавт. в ходе эксперимента в 2006 г. выявили, что потеря ЭК в ходе аппланации и фемтодиссекции варьировала от 14 до 26%. Однако непосредственно во время аппланации потеря ЭК не превышала 10%.

Яковлева И.О. с соавт. (2017) провела оценку равномерности реза лазера по ОКТ картине, в зависимости от присутствия вискоэластика, а также вида нанесенного вископротектора. В ходе эксперимента авторами было выявлено, что максимально гладкая поверхность в момент аппланации достигалась при отсутствии вискоэластика. При нанесении когезивного вискоэластика поверхность была более гладкой, нежели при нанесении адгезивного вискоэластика. При использовании последнего, по данным ОКТ, были выявлены участки вдавления и складчатости от присутствия вискоэластика на поверхности эндотелия, что могло быть причиной неудовлетворительного качества реза и неравномерности полученного трансплантата [49].

Ранее в исследовании было показано, что при заготовке трансплантата с применением фемтосекундного лазера с эндотелиальной стороны ключевым моментом является величина энергии. Авторами были получены данные, что при энергии импульса, равной 1,0 мкДж, наблюдались минимальные складки и неровности поверхности, при энергии импульса в диапазоне 1,0-1,4 мкДж происходило увеличение неровности поверхности, образование кавитационных пузырьков, продольных параллельных углублений, отражающих, вероятно, траекторию лазерного луча при выполнении лазерной абляции ткани. А высокая энергия импульса, равная 1,8 мкДж, вызывала выраженные стромальные повреждения. То есть увеличение энергии импульса вызывало реорганизацию слоев стромального коллагена и нарушение деликатной геометрии ткани роговицы с возможными негативными последствиями для проникновения света.

В 2008 г. Yoo и соавт. для оценки равномерности полученного трансплантата, на основании данных ОКТ, был предложен индекс, отражающий разницу толщин в центре и на периферии (Ц:П) [252]. Авторами выявлена

значительная корреляция данного индекса с развитием гиперметропического сдвига в послеоперационном периоде (r=0,65, P<0,001).

Mehta с соавт. (2008) провели оценку индекса Ц:П при использовании инвертной техники на платформе Femto LDV Z6. По полученным данным, индекс Ц:П в группе трансплантатов 70 мкм составил 0,976, при толщине 90 мкм – 0,998 [227]. Таким образом, был сделан вывод о высокой точности реза ФСЛ и возможности получения равномерной лентикулы при использовании инвертной техники.

Оценивая качество ультратонкого трансплантата, заготовленного тем или иным способом, важно учитывать не только равномерность поверхности среза, но и потерю ЭК в процессе заготовки. Помимо этого, любое оперативное вмешательство влечет за собой дополнительную потерю ЭК, поэтому их подсчет включают в каждое исследование для определения эффективности хирургической методики [252].

Окрашивание клеток заднего эпителия роговицы — это наиболее часто используемый метод подсчета, применяемый как для определения количества клеток, так и для оценки их формы, размера, жизнеспособности, а также целостности эндотелиального слоя.

В отечественной литературе первые клинические результаты инвертной техники представил Нероев В.В. и соавт. (2013). Были продемонстрированы клинические результаты лечения 6 пациентов с максимальным сроком наблюдения 6 месяцев. По данным авторов, прозрачное приживление наблюдали во всех случаях, средняя толщина трансплантата варьировала от 76,6 до 93,3 мкм, средние значения ПЭК к 6 мес. составили 1720±162 кл/мм^2 [41].

В 2015 году группой исследователей во главе с Погореловой С.С. описаны клинические результаты 20 пациентов после проведенной Ф-ЗПК, с применением инвертной техники на платформе Femto LDV Z6. На сроке наблюдения 3 месяца КОЗ возросла с 0,04±0,05 до 0,2±0,16, потеря ЭК составила 53%. Авторы пришли к выводу об эффективности данной методики для восстановления прозрачности

роговицы реципиента, а также о необходимости накопления клинического опыта и проведении дальнейших исследований [41].

В 2017 г. Яковлева С.С. с соавторами опубликовали клинические результаты лечения 49 пациентов с средним сроком наблюдений 22,6±2,4 мес. По данным авторов, максимальная острота зрения в срок наблюдений 24 мес. составила 0,33±0,11, средний кератометрический астигматизм 3±1,5 дптр., потеря ЭК 70%, средние значения общей денситометрии 24,5±6,5. Авторами было выдвинуто предположение о том, что недостижение максимальной потенциальной остроты зрения, возможно, связано с наличием хейза в зоне интерфейса, а также неравномерным профилем трансплантата, индуцирующим высокие цифры послеоперационного астигматизма. В целом авторы отмечают биологическую эффективность фемтолазерной задней послойной кератопластики с формированием трансплантата выкроенного с эндотелиальной стороны, в том числе при тяжелой сопутствующей патологии [49].

В 2019 году группой исследователей под руководством Малюгина Б.Э., были опубликованы 2 фундаментальные работы, посвященные изучению и сравнительному анализу результатов Ф-ЗПК с инвертным выкраиванием трансплантата и УТ-ЗАПК. В них была проведена детальная оценка важнейших клинико-функциональных показателей пациентов и продемонстрированы такие преимущества Ф-ЗПК, как возможность формирования равномерного трансплантата предсказуемой толщины, что обеспечивает меньший гиперметропический сдвиг рефракции, относительно УТ-ЗАПК. При этом были выявлены и недостатки, среди которых стоит выделить более высокую потерю ЭК и относительно низкую КОЗ. Было выявлено, недостаточно высокие функциональные показатели имели корреляционную связь с повышенной оптической плотностью трансплантата и зоны интерфейса «донор-реципиент» после Ф-ЗПК [46,52].

Последовательное применение механического микрокератома и эксимерного лазера является альтернативной методикой заготовки ультратонкого трансплантата для ЗПК без риска его перфорации. При удалении передних слоев

донорской роговицы, микрокератом, в отличие от фемтосекундного лазера, не сминает задние слои. Эксимерный лазер при этом является высокоточным инструментом, позволяющим проводить дозированную фотоабляцию со скоростью порядка 3 мкм/сек (в зависимости от характеристик конкретной модели) [41].

В 2014 г. была опубликованы результаты лечения 4 пациентов методом Э-ЗАПК с достижением средней КОЗ 0,80±0,16 на сроке 6 месяцев после операции. Авторы отмечают отсутствие осложнений, связанных с выкраиванием 18 трансплантатов толщиной 173 ± 42 мкм с последующим испарением стромы до 111 ± 15 мкм [237].

В последние десятилетия внимание хирургов и исследователей было направлено на изучение клинико-функциональных результатов эндотелиальной кератопластики, а также усовершенствование техник хирургической операции и выкраивания трансплантата. Создание новых, более точных инструментов формирует новые подходы к хирургической тактике.

В настоящее время хорошо изучены преимущества и недостатки техники задней послойной кератопластики с использованием микрокератома (ЗАПК), получившей наибольшее распространение среди роговичных хирургов. С целью устранения недостатков ЗАПК, таких как гиперметропический сдвиг в послеоперационном периоде, а также утрата дефицитного донорского материала во время подготовки трансплантата, рядом исследователей была предложена инвертная техника задней послойной кератопластики с использованием ФСЛ (Ф-ЗПК). Однако представленные в литературных источниках данные по результатам Ф-ЗПК не дают однозначного ответа о безопасности технологии, а также о влиянии трансплантатов данной конфигурации на анатомо-топографические особенности роговицы и рефракционные результаты. Представленные данные КОЗ во всех случаях ниже, чем при стандартной ЗАПК, поэтому отсутствуют полноценные данные об оптической плотности роговицы реципиента после трансплантации. При этом литература касается применения лазеров зарубежного производства. Э-ЗАПК является мало изученной технологией, которой посвящено

считанное количество публикаций. Ее перспективность, однако, видится как весьма высокая.

На российском рынке уже достаточно представлены отечественные разработки – фемтосекундный лазер «Фемто-Визум» и эксимерный лазер «Микроскан 500» (Оптосистемы, РФ), однако их применение ограничено рефракционной хирургией. Отсутствие готовых технических решений и недостаток клинических результатов свидетельствуют о необходимости проведения всестороннего изучения возможностей применения фемтосекундного и эксимерного лазеров российского производства в послойной трансплантации роговицы, в том числе и на фундаментальном уровне, и необходимости проведения систематизированной оценки результатов. Разработка безопасных и эффективных методов фемтолазерной и эксимер-лазерной послойной кератопластики на сегодняшний день является актуальной задачей, требующей разработки новых подходов и оптимальных клинические обоснованных решений.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Материал и методы экспериментального исследования

Исследование основано на сравнительной проспективной рандомизированной с параллельным контролем оценке различных техник заготовки ультратонкого трансплантата для ЗПК.

Экспериментальная работа основана на изучении и сравнительной оценке качества поверхности стромы донорской роговицы, сформированной с помощью 2-х различных фемтосекундных лазеров, эксимерного лазера и механического микрокератома методом атомно-силовой микроскопии (АСМ).

Также в ходе исследования была проведена оценка воздействия различных методов заготовки ультратонкого трансплантата и аппланации интерфейса ФСЛ на эндотелий донорской роговицы с применением витальных красителей для идентификации и подсчета живых и мертвых клеток.

2.1.1 Общая характеристика экспериментального материала

Методом АСМ суммарно было изучено 50 образцов.

В первой части работы, посвященной изучению качества поверхности, сформированной с помощью ФСЛ, исследовали 30 образцов.

В группу 1 было включено 10 роговичных дисков, полученных при формировании ультратонкого трансплантата с помощью ФСЛ с низкой плотностью энергии с эндотелиального доступа.

В группу 2 было включено 10 роговичных дисков, полученных при формировании ультратонкого трансплантата с помощью ФСЛ с высокой плотностью энергии с эндотелиального доступа.

Группу 3 (Контроль) составили 10 роговичных лоскутов, полученных в ходе заготовки ультратонкого трансплантата для задней послойной кератопластики с помощью механического микрокератома Moria LSK-One (Франция). Сканировали

поверхность стромального роговичного диска или лоскута, конгруэнтную поверхности трансплантата для Ф-ЗПК.

Во второй части работы по сканированию, посвященной изучению качества поверхности, сформированной с помощью эксимерного лазера, исследовали 20 образцов.

В 1-ю (основную) группу было включено 10 роговичных лоскутов, полученных в ходе заготовки ультратонкого трансплантата для ЗПК с помощью механического микрокератома Moria LSK-One (Франция) и последующей фотоабляцией поверхности, конгруэнтной трансплантату, в режиме «простая ФТК» на глубину 50 мкм с помощью эксимерного лазера Микроскан 500 (Оптосистемы, РФ).

Во 2-ю (контрольную) группу было включено 10 роговичных лоскутов, полученных при заготовке ультратонкого трансплантата для ЗПК с помощью механического микрокератома Moria LSK-One (Франция).

Для исследования влияния метода заготовки трансплантата на ЭК использовали 40 донорских человеческих корнеосклеральных дисков с жизнеспособным эндотелием, отбракованных глазным банком по количеству ЭК (ПЭК<2000). Подсчет осуществили с помощью зеркального микроскопа Konan Eye Bank Kerato Analyzer (Konan Medical Inc., Japan). Было сформировано 4 группы по 5 пар роговиц (каждая пара взята от одного донора).

Группа 1. Ультратонкие трансплантаты для ЗПК толщиной 130 мкм были выкроены с эндотелиальной поверхности роговицы с помощью ФСЛ с низкой плотностью энергии по описанной выше методике, с той лишь разницей, что сформированный трансплантат не отделяли шпателем от окружающей стромы. Контролем были интактные корнеосклеральные диски тех же доноров, заготовленные, хранившиеся и транспортировавшиеся в тех же условиях.

Группа 2. Донорские роговицы, на эндотелиальную поверхность которых была выполнена аппланация лазерного интерфейса в течение 30 секунд без формирования среза. Парные интактные корнеосклеральные диски тех же

доноров, заготовленные, хранившиеся и транспортировавшиеся в тех же условиях, были использованы в качестве контроля.

Группа 3. Ультратонкие трансплантаты для ЗПК толщиной 130 мкм были выкроены с эндотелиальной поверхности роговицы с помощью ФСЛ с низкой плотностью энергии по описанной выше методике. Контролем служили ультратонкие трансплантаты для ЗАПК, выкроенные с помощью механического микрокератома Moria Evolution 2 LSK-2 по технологии 2-х срезов.

Группа 4. В основную группу вошли 5 донорских роговиц, из которых выкроили ультратонкие трансплантаты методом последовательного применения микрокератома (Moria LSK-One или Moria Evolution 2 LSK-2) и эксимерного лазера (Микроскан 500). Контрольная группа состояла из 5 донорских роговиц, полученных из парных глаз тех же доноров, из которых сформировали ультратонкие трансплантаты при помощи методики, то есть благодаря двукратному использованию механического кератома (Moria LSK-One или Moria Evolution 2 LSK-2).

2.1.2 Характеристика фемтосекундных лазеров

В основе принципа работы ФСЛ лежит следующий механизм. Лазерное излучение формируется в виде очень коротких импульсов, что позволяет достигать высокого уровня плотности энергии, что приводит к образованию плазменного пучка, который испаряет биологическую ткань с образованием микроскопических пузырьков газа, которые раздвигают окружающие ткани и, сливаясь друг с другом при перемещении фокуса, формируют разрез.

В ходе исследования использовали 2 фемтолазерные системы – это «Фемто-Визум» (Оптосистемы, РФ) и «LDV Z8» (Ziemer, Швейцария).

ФСЛ «Фемто-Визум» – это первый и пока единственный ФСЛ российского производства. Это полностью волоконный лазер с длиной волны 1030-1040 нм. Частота повторения импульсов – 1 МГц, длительность импульса – 300-400 фемтосекунд (1 фс = 10^{-15}с), мощность импульса – 0,25-0,9 мкДж, дистанция

между импульсами – 2-5 мкм, размер лазерного пятна в фокусе – 2 мкм, размер рабочей зоны – 9,5 мм, глубина воздействия – 80-1200 мкм (шаг 1 мкм). Лазер использует растровый паттерн сканирования и плоский аппланационный интерфейс.

ФСЛ «Фемто-Визум» имеет алгоритм создания: роговичного лоскута, проведения послойной и сквозной кератопластик, формирования тоннелей для имплантации роговичных сегментов.

Для формирования плоскостного среза роговицы были применены следующие настройки: энергия импульса 0,6 мкДж, расстояние между точками – 5,0 мкм, между рядами – 5,0 мкм, растровый паттерн сканирования. Диаметр трансплантата задавали равный 8,0 мм, толщину 130 мкм, время выкраивания трансплантата составляло 20 сек. Аппланацию интерфейса лазера к трансплантату производили с помощью электрического сервопривода операционного стола.

ФСЛ «LDV Z8» – это мобильная система швейцарского производства с оригинальным аппланационным интерфейсом, подключенным к основному блоку с помощью гибкого штатива. Это волоконный фемтосекундный лазер с длиной волны 1020-1060 нм. Частота повторения импульсов >5 МГц, мощность < 0,1 мкДж, длительность 200-350 фс, дистанция между импульсами регулируется скоростью движения головки, размер рабочей зоны – 9,5 мм, глубина воздействия 50-900 мкм (шаг 1 мкм). Диаметр импульса 2*2*2 мкм. Лазер использует растровый паттерн сканирования и плоский аппланационный интерфейс. Особенностью работы данного ФСЛ является высокая плотность энергии, лазер создает сфокусированный пучок лазерных импульсов, перекрывающих друг друга, что, по мнению производителя, позволяет получить поверхность среза максимально высокого качества.

ФСЛ «LDV Z8» имеет алгоритмы: создания роговичного лоскута, проведения послойной и сквозной кератопластик, формирования тоннелей для имплантации роговичных сегментов, выполнения аркуатных насечек, а также пакет для фемто-ассистированной катарактальной хирургии.

Настройки для формирования горизонтального среза роговицы были следующими: энергия импульса 0,1 мкДж, расстояние между точками – 1,0 мкм, между рядами – 1,0 мкм, растровый паттерн сканирования. Диаметр трансплантата выбирали равный 8,0 мм, толщину 130 мкм, время работы лазера при выкраивании составляло 90 сек. Аппланация интерфейса лазера к трансплантату производится с помощью мануального механического привода при установке глаза в искусственную переднюю камеру глаза (Ziemer, Швейцария).

По следующей формуле была рассчитана плотность энергии на мм^2 поверхности стромы роговицы для использованных при формировании плоскостного разреза настроек.

$$W = E \times \frac{1000000}{a \times b},$$

где:

W – плотность энергии на площадь поверхности, мкДж/мм^2;

E – энергия импульса, мкДж;

a – расстояние между импульсами, мкм;

b – расстояние между рядами, мкм;

1000000 – количество мкм^2 в 1 мм^2.

Плотность энергии на площадь поверхности плоскостного среза роговицы для ФСЛ «Фемто-Визум» составила 24000 мкДж/мм^2 или 24 Дж/мм^2, а для ФСЛ «LDV Z8» – 100000 мкДж/мм^2 = 100 Дж/мм^2.

Исходя из полученных значений, ФСЛ «Фемто-Визум» можно условно обозначить как лазер с низкой плотностью энергии. В таком случае ФСЛ «LDV Z8» необходимо условно обозначить, как лазер с высокой плотностью энергии. Далее по тексту для идентификации ФСЛ будет применяться упомянутое условное разделение.

2.1.3 Характеристика эксимерного лазера

В ходе работы использовали эксимерный лазер Микроскан 500 российского производства, выполненный по металлокерамической технологии (Оптосистемы, РФ). Он имеет частоту импульсов 500 Гц, характеризуется высокой стабильностью средней мощности энергии и большим ресурсом газовой смеси. Лазер снабжен компьютерным управлением, обеспечивающим поддержание требуемого уровня энергии в импульсах генерации, автоматическую замену газовой смеси, проведение необходимых калибровок.

В эксимерном лазере установки Микроскан 500 используется четырехкомпонентная газовая смесь (Ne, Ar, He, F). Газовая смесь возбуждается сильноточным электрическим разрядом, под воздействием которого происходит образование молекул ArF. Переход в основное состояние сопровождается распадом эксимерных молекул и выделением освободившейся энергии в виде УФ-излучения (с длиной волны 193 нм), которое формируется резонатором в мощный направленный импульсный луч лазера. При работе с эксимерным лазером после определенной наработки количества импульсов необходимо производить замену газовой смеси, т.к. происходит ее деградация в результате реакций химически активного фтора с материалами конструкции лазера.

Генерация лазерного излучения запускается через управляющую программу системы. Инициализация лазерных импульсов осуществляется с помощью дистанционной ножной педали. После выполнения операционной программы управляющий компьютер автоматически перекрывает излучение лазера.

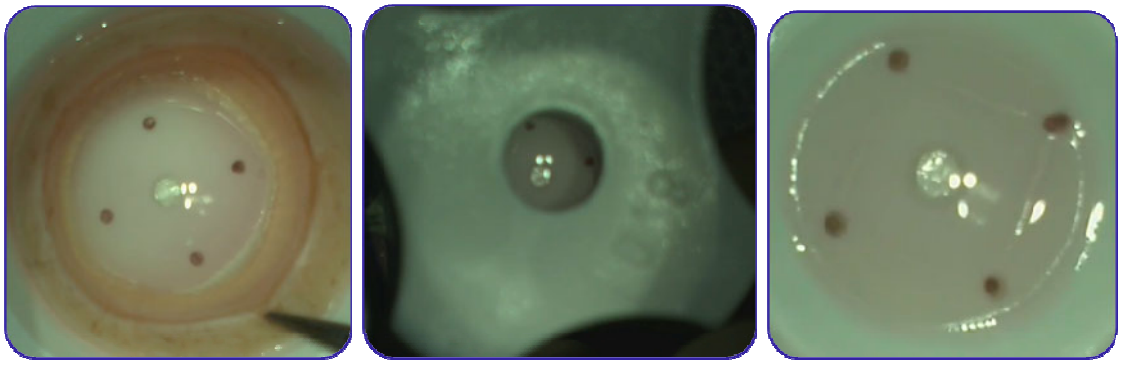
Используя инновационную технологию летающего пятна, Микроскан 500 может формировать поверхность роговицы любой заданной формы. Это позволяет использовать его для широкого диапазона терапевтических и оптико-реконструктивных операций. Лазер дает возможность проведения фото-

терапевтических операций в различных режимах: «простая ФТК» и «сложная ФТК» с регулируемой глубиной абляции.

2.1.4 Технология заготовки трансплантата с помощью механического микрокератома

Заготовка трансплантата для ЗАПК была проведена в условиях Глазного тканевого банка МНТК «Микрохирургия глаза». Выкраивание было выполнено при помощи микрокератома Moria LSK-One (Франция) и набора сменных головок калибра 130, 200 и 300 мкм.

Предварительно заготовленный в Глазном банке и хранящийся в растворе для хранения роговицы производства ООО «Научно-экспериментальное производство Микрохирургия глаза» (Россия, ТУ 9393-013-29039336-2007, регистрационное удостоверение № ФСР2010106650) донорский корнеосклеральный диск монтировали в ИПК (Moria, Франция), внутри которой методом ирригации сбалансированного солевого раствора создавали давление 90 мм вод. ст. Согласно данным средних значений толщины лоскутов, формируемых головками величиной 130, 200 и 300, производили последовательные, послойные срезы донорской роговицы с целью достижения минимально возможной величины остаточной стромы, под контролем ОКТ (Optovue, США). Как правило, первый срез выполняли головкой 300 мкм. После повторного ОКТ сканирования, в зависимости от толщины остаточной стромы, проводили второй рез головкой 300, 200 или 130 мкм. Роговично-склеральное кольцо, содержащее истонченную до искомой толщины строму и ДМ с эндотелием, помещали во флакон с раствором для хранения роговицы изготовления ООО «Научно-экспериментальное производство Микрохирургия глаза» (Россия, ТУ 9393-013-29039336-2007, регистрационное удостоверение № ФСР2010106650). Трансплантат высекали непосредственно перед пересадкой в условиях операционной вакуумным трепаном диаметра 8 мм (Barron, USA, рис. 5 А, Б, В).



А Б В

Рисунок 5 – А. Роговично-склеральное кольцо, содержащее строму и ДМ с эндотелием зафиксировано в вакуумном трепане
Б. Высекание трансплантата В. Трансплантат сформирован
Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

2.1.5 Стандартная технология заготовки трансплантата с помощью фемтосекундного лазера

Наиболее распространенный и описанный в литературе метод формирования трансплантата подразумевает применение ФСЛ с высокой плотностью энергии [52]. В качестве донорского материала использовали корнеосклеральный диск диаметром 16 мм, предварительно заготовленный в донорском Глазном банке и содержащийся в растворе для хранения роговицы изготовления ООО «Научно-экспериментальное производство Микрохирургия глаза» (Россия, ТУ 9393-013-29039336-2007, регистрационное удостоверение № ФСР2010106650). Эндотелием вверх его устанавливали на ИПК (Ziemer, Швейцария). Далее при помощи ирригационной системы заполнили ИПК сбалансированным солевым раствором, при этом давление регулировалось высотой поднятия бутылки 30 см от уровня столика для инструментов. После нанесения нескольких капель раствора для хранения роговицы изготовления ООО «Научно-экспериментальное производство Микрохирургия глаза» (Россия, ТУ 9393-013-29039336-2007, регистрационное удостоверение № ФСР2010106650), провели установку головки лазера, затем, путем вращения специального кольца,

выполнили аппланацию и увеличили ее диаметр – до необходимых 9 мм (рис. 3, 6). Аппланацию лазерного интерфейса выполнили без установки вакуумного кольца.

Рисунок 6 – Интегрированная система ОКТ визуализирует полную равномерную аппланацию лазерного интерфейса к эндотелиальной поверхности донорской роговицы

Использовали следующие параметры горизонтального реза: глубина – 130 мкм, диаметр – 8 мм, скорость перемещения фокуса по строме – 11 мм/с, мощность – 95%. Настройки для циркулярной диссекции: глубина – 130 мкм, диаметр – 8 мм, скорость реза – 40 мм/с, мощность – 110%. Время фемтодиссекции составило около 60 сек., общее время контакта эндотелия с интерфейсом – порядка 90 сек. Остаточные тканевые мостики разделили тупым шпателем (рис. 7).

Рисунок 7 – Вид поверхности стромы роговицы донора после отделения трансплантата. Визуализируется исчерченность, характерная для работы ФСЛ в растровом режиме. Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

2.1.6 Атомно-силовая микроскопия поверхности роговичного лоскута

Для исследования использовали поверхность стромального роговичного лоскута, конгруэнтную поверхности трансплантата для ЗПК (рис. 7).

Донорский корнеосклеральный диск содержали в растворе для хранения роговицы производства ООО «Научно-экспериментальное производство Микрохирургия глаза» (Россия, ТУ 9393-013-29039336-2007, регистрационное удостоверение № ФСР2010106650). При выкраивании ультратонкого трансплантата для задней послойной кератопластики образцы, содержащие поверхность, конгруэнтную поверхности трансплантата, помещали в 10% формалин. Непосредственно перед исследованием они подвергались лиофильной сушке (Labconco FreeZone, США). Процедуру сублимационной сушки проводили по стандартной методике.

Полученные обезвоженные образцы исследовали с помощью атомно-силовых микроскопов Certus IV и Certus V (NanoScanTechnologies, Россия) в контактном режиме в воздушной среде. При микроскопии использовали зонды

для контактной атомно-силовой микроскопии MSCT-AUNM (Veeco, США) с жесткостью балки 0,01 Н/м и радиусом кривизны зонда 10 нм. Количественный морфометрический анализ провели с использованием штатного программного обеспечения микроскопа.

Перед расчетом среднеквадратичной шероховатости поверхности, полученные изображения программными средствами распрямили по осям x, y. При этом в случае каждого из образцов проанализировали не менее 5 изображений площадью 400 мкм^2 (20×20 мкм).

2.1.7 Оценка потери эндотелиальных клеток в эксперименте

Донорский корнео-склеральный диск и полученный из него трансплантат содержали и транспортировали в растворе для хранения роговицы производства ООО «Научно-экспериментальное производство Микрохирургия глаза» (Россия, ТУ 9393-013-29039336-2007, регистрационное удостоверение № ФСР2010106650).

Выполнили окрашивание эндотелиального слоя образцов флуоресцентными красителями в чашках Петри по следующей методике.

Для окрашивания живых клеток использовали Calcein Violet 450 AM Viability Dye (Thermo Fisher Scientific, 65-0854-39) – мембранно-проницаемый краситель, окрашивающий живые клетки и клетки, находящиеся на ранней стадии апоптоза, агент с максимумом возбуждения 408 нм и максимумом эмиссии – 450 нм (рис. 19А, 20А). При проникновении в клетку внутриклеточные эстеразы расщепляют ацетоксиметильную (АМ) сложноэфирную группу, в результате образуется мембранно-непроницаемый флуоресцентный краситель Calcein Violet. Мертвые клетки с нарушенными клеточными мембранами не удерживают данный краситель.

Клетки, находящиеся на поздней стадии апоптоза, и мертвые клетки визуализировали с помощью красителя Propidium Iodide (Sigma Aldrich, P4170) – флуоресцентный краситель нуклеиновых кислот с максимумом возбуждения 540 нм и максимумом эмиссии 608 нм. Данный краситель окрашивает ядра погибших

клеток (рис. 19Б, 20Б). Целостность мембраны живых и клеток на ранней стадии апоптоза исключает их окрашивание данным маркером.

Перед окрашиванием исследуемые роговицы промыли в чашке Петри стерильным раствором PBS (Phosphate-Buffered Saline, pH-7.4, Thermo Fisher Scientific, 10010023). Далее ткань перенесли в другую чашку Петри с раствором красителей в PBS: Calcein Violet 450 AM – 10 мкМ и Propidiumiodide – 500 нМ, и инкубировали в течение 30 минут в темноте при комнатной температуре, чтобы предотвратить выцветание флуоресцентных меток. По истечении получаса роговицу промыли чистым раствором PBS и переместили в пластиковую чашку Петри со стеклянным дном (MatTek Corporation) в 1 мл PBS эндотелием вниз, сверху накрыли покровным стеклом. Все описанные процедуры провели в стерильных условиях в ламинарном шкафу.

Для визуализации окрашивания использовали инвертированный микроскоп Leica DMIL HC (Leica, Германия). Возбуждение флуоресцентных меток происходило при освещении образца ртутной лампой с применением синего и красного фильтров. Возбужденные метки красителя Calcein Violet в сочетании с синим фильтром придали синюю окраску цитоплазме живых клеток и клеток на ранней стадии апоптоза (рис. 1Б, 2Б). Возбужденные метки красителя Propidium Iodide в сочетании с красным фильтром придали красную окраску ядрам мертвых клеток и клеток, находящихся на поздней стадии апоптоза (рис. 16В, 17В). Выполнили по 5 снимков каждой роговицы: центральная зона и четыре квадранта на периферии (сверху от центра, снизу от центра, справа и слева соответственно). Подсчет живых и мертвых клеток с полученных изображений провели с применением программы ImageJ. Выполнили подсчет количества живых и мертвых клеток, далее рассчитали процент мертвых клеток от общего их количества. Общее число клеток подсчитали как сумму живых и мертвых, окрашенных в синий и красные цвета, соответственно.

2.2 Материал и методы клинического исследования

Исследование базируется на рандомизированном, проспективном с параллельным контролем сравнительном анализе результатов лечения пациентов с эндотелиальной дистрофией роговицы методом ЗПК с применением ультратонких трансплантатов, заготовленных с помощью 2-х фемтосекундных и 1 эксимерного лазера, а также механического микрокератома.

2.2.1 Общая характеристика клинического материала

Клиническая часть работы основана на анализе результатов обследования и хирургического лечения 281 глаз 281-го пациента, которым была проведена задняя послойная кератопластика по поводу дистрофии роговицы Фукса или псевдофакичной буллёзной кератопатии.

Критерием включения пациентов в исследование являлось наличие верифицированного диагноза ДФ (группы 1А, 2А, 3А, 4А) или БК (группы 1Б, 2Б, 3Б, 4Б) в развитой или далеко зашедшей стадии. Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1

Распределение клинических случаев по группам (n=281)

№ группы	Способ заготовки УТ трансплантата	Диагноз	Количество
1А (основная)	ФСЛ с низкой плотностью энергии	ДФ	45
1Б (основная)	ФСЛ с низкой плотностью энергии	БК	43
2А (контрольная)	ФСЛ с высокой плотностью энергии	ДФ	44
2Б (контрольная)	ФСЛ с высокой плотностью энергии	БК	39
3А (основная 2)	Эксимерный лазер	ДФ	23
3Б (основная 2)	Эксимерный лазер	БК	31
4А (контрольная 2)	Микрокератом	ДФ	21
4Б (контрольная 2)	Микрокератом	БК	35

Распределение больных по формам и стадиям ЭД выполнили согласно наиболее распространенной в РФ классификации Волкова В.В. и Дронова М.М (1978), которая отражает стадию развития заболевания, основываясь на вовлечение тканевых структур роговицы больного.

К развитой стадии относили больных с наличием стромального отека роговицы и множественными складками ДМ, выявляемыми при биомикроскопии. Центральная толщина роговицы (ЦТР) по данным кератопахиметрии составила более 640 мкм.

К далеко зашедшей стадии развития ДФ отнесли больных с выраженным стромальным и эпителиальным отеком роговицы. В ряде случаев был выявлен субэпителиальный фиброз. ЦТР, как правило, варьировала в пределах 700–900 мкм. Однако при этом наличие выраженного эпителиального отека, при отсутствии значительного фиброза стромы роговицы пациента и ее центральной толщине, не превышающей те же 900 мкм по данным ОКТ, не являлось противопоказанием к хирургическому лечению методом ЗПК.

Критериями исключения являлись: отказ от участия в исследовании, выраженные фиброзные изменения в строме роговицы, глаукома терминальной стадии, амблиопия высокой степени, рубцовая форма ВМД, макулярный отек, неоперабельная отслойка сетчатки, тяжелое соматическое состояние пациента, не позволяющее провести хирургическое лечение.

2.2.1.1 Характеристика пациентов группы 1А

Группу 1А составили 45 глаз 45-и пациентов с ДФ, которым выполнили одномоментную Ф-ЗПК с ФЭ и имплантацией гидрофобной ИОЛ в капсульный мешок с применением трансплантата, заготовленного с помощью ФСЛ с низкой плотностью энергии.

Распределение пациентов в группе 1А по полу и возрасту представлено в таблице 2.

Таблица 2

Распределение клинических случаев в группе 1А

по половому и возрастному составу

Параметры отбора Характеристика пациентов	Показатели
Пациенты (глаза)	45
Возраст, лет M±σ	74±10
Пол, мужской/женский	14 (31%)/31(69%)

2.2.1.2 Характеристика пациентов группы 1Б

В группу 1Б было включено 43 глаза 43-х пациентов с БК, которым была выполнена Ф-ЗПК с применением трансплантата, заготовленного с помощью ФСЛ с низкой плотностью энергии. Распределение пациентов в группе 1Б по полу и возрасту представлено в таблице 3.

Таблица 3

Распределение клинических случаев в группе 1Б

по полу и возрасту

Параметры отбора Характеристика пациентов	Показатели
Пациенты (глаза)	43
Возраст, лет M±σ	72±12
Пол, мужской/женский	22 (51%)/21(49%)

2.2.1.3 Характеристика пациентов группы 2А

Группу 2А составили 44 глаза 44-х пациентов с ДФ, которым выполнили одномоментную Ф-ЗПК с ФЭ и имплантацией гидрофобной ИОЛ в капсульный

мешок с применением трансплантата, заготовленного с помощью ФСЛ с высокой плотностью энергии.

Распределение пациентов в группе 2А по полу и возрасту представлено в таблице 4.

Таблица 4

Распределение клинических случаев в группе 2А

по полу и возрасту

Параметры отбора Характеристика пациентов	Показатели
Пациенты (глаза)	44
Возраст, лет M±σ	73±9
Пол, мужской/женский	16 (36%)/28(64%)

2.2.1.4 Характеристика пациентов группы 2Б

В группу 2Б было включено 43 глаза 43-х пациентов с БК, которым провели Ф-ЗПК с применением трансплантата, заготовленного с помощью ФСЛ с высокой плотностью энергии.

Распределение пациентов в группе 2Б по полу и возрасту представлено в таблице 5.

Таблица 5

Распределение клинических случаев в группе 2Б

по полу и возрасту

Параметры отбора Характеристика пациентов	Показатели
Пациенты (глаза)	39
Возраст, лет M±σ	71±10
Пол, мужской/женский	17(51%)/22(49%)

2.2.1.5 Характеристика пациентов группы 3А

Группу 3А составили 23 глаза 23-х пациентов с ДФ, которым выполнили одномоментную Э-ЗАПК с ФЭ и имплантацией гидрофобной ИОЛ в капсульный мешок с применением трансплантата, заготовленного с помощью эксимерного лазера. Распределение пациентов в группе 3А по полу и возрасту представлено в таблице 6.

Таблица 6

Распределение клинических случаев в группе 3А по полу и возрасту

Параметры отбора Характеристика пациентов	Показатели
Пациенты (глаза)	23
Возраст, лет M±σ	75±13
Пол, мужской/женский	9 (39%)/14(61%)

2.2.1.6 Характеристика пациентов группы 3Б

В группу 3Б было включено 31 глаза 31-го пациентов с БК, которым провели Э-ЗАПК с применением трансплантата, заготовленного применением эксимерного лазера.

Распределение пациентов в группе 3Б по полу и возрасту представлено в таблице 7.

Таблица 7

Распределение клинических случаев в группе 3Б по полу и возрасту

Параметры отбора Характеристика пациентов	Показатели
Пациенты (глаза)	31
Возраст, лет M±σ	73±12
Пол, мужской/женский	14(45%)/17(55%)

2.2.1.7 Характеристика пациентов группы 4А

В группу 4А был включен 21 глаз 21-го пациента с ДФ, которым выполнили одномоментную ЗАПК с ФЭ и имплантацией гидрофобной ИОЛ в капсульный мешок с применением трансплантата, заготовленного с помощью механического микрокератома Moria по технологии 2-х срезов.

Распределение пациентов в группе 4А по полу и возрасту представлено в таблице 8.

Таблица 8

Распределение клинических случаев в группе 4А по полу и возрасту

Параметры отбора Характеристика пациентов	Показатели
Пациенты (глаза)	21
Возраст, лет M±σ	74±14
Пол, мужской/женский	6 (29%)/15(71%)

2.2.1.8 Характеристика пациентов группы 4Б

Группу 4Б составили 35 глаз 35-и пациентов с ДФ, которым провели ЗАПК с применением трансплантата, заготовленного с помощью механического микрокератома Moria по технологии 2-х срезов.

Распределение пациентов в группе 4А по полу и возрасту представлено в таблице 9.

Таблица 9

Распределение клинических случаев в группе 4Б по полу и возрасту

Параметры отбора Характеристика пациентов	Показатели
Пациенты (глаза)	35
Возраст, лет M±σ	71±10
Пол, мужской/женский	16 (46%)/19(54%)

2.2.2 Методы предоперационного и послеоперационного обследования пациентов

Перед проведением офтальмологического обследования осуществили тщательный сбор анамнеза. Выяснили жалобы, время, скорость, характер и возможные причины снижения зрительных, наличие сопутствующих аллергических и соматических заболеваний, перенесенных травм и хирургических вмешательств на органе зрения.

Всем пациентам проводили комплексное клинико-функциональное обследование, включающее: визометрию без коррекции и с коррекцией, офтальмометрию, периметрию, тонометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, ультразвуковую эхобиометрию и электрофизиологические исследования (определение порогов электрической чувствительности и электрической лабильности), кератотопографию, оптическую когерентную томографию (ОКТ).

Визометрию провели без коррекции и с максимальной очковой коррекцией на рефракционном комбайне фирмы «Rodenstock» (Германия) с использованием проектора оптотипов фирмы «Zeiss» (Германия). Помимо предоперационного обследования, осуществляли динамическое обследование в послеоперационном периоде на 7-й, 30-й день и через 3, 6, 12, 24 и 36 месяцев после хирургического лечения.

Авторефрактометрию выполнили на аппарате RC-5000 фирмы «Tomey» (Япония) в естественных условиях, погрешность измерения прибора составляет ±0,25дптр.

Офтальмометрию выполнили на офтальмометре фирмы Opton (Германия).

Периметрию провели на проекционном периметре АПП3-01 (Россия) по общепринятой методике с использованием объектов белого цвета разной величины и яркости в зависимости от исходной остроты зрения.

Тонометрию выполнили на пневмотонометре фирмы Topcon (Япония) и контактным методом с помощью аппланационного тонометра Маклакова под местной анестезией раствором алкаина.

Биомикроскопию переднего отрезка глаза провели с использованием щелевой лампы фирмы «C. Zeiss» (Германия). Первично проводилась оценка состояния придаточного аппарата глаза, состояние тарзальной и бульбарной конъюнктивы, переднего и заднего отрезков глаза. При осмотре век отмечали гиперемию краев при наличии у больного роговичного синдрома. При осмотре роговицы выявили признаки эндотелиальной дистрофии, наличие патологических гутт (от единичных до сливных) на эндотелии в срезе щелевой лампы и при ретролюминесценции, наличие симптома «битого металла» в виде неравномерности Десцеметовой мембраны с отливом бронзового цвета.

Оценили состояние ДМ, наличие складок и целостность. При отеке роговицы определяли его локализацию и степень выраженности, толщину роговицы в оптическом срезе щелевой лампы и вовлечение поверхностного эпителия роговицы (наличие неравномерности эпителия, буллезности). Оценивали глубину и равномерность передней камеры глаза, наличие спаек и гониосинехий и их протяженность. Изучали состояние радужной оболочки, формы, размера и целостности пигментной каймы зрачка, а также наличие колобом. При наличии ИОЛ определяли ее положение, место и степень фиксации. При наличии нативного хрусталика оценивали степень его прозрачности с целью планирования комбинированного вмешательства (ЗПК + ФЭ + ИОЛ).

Офтальмоскопию выполнили с помощью линзы «Max field» 78 дптр фирмы «Ocular Instruments» (США), при необходимости проводили осмотр периферии глазного дна с использованием линзы Гольдмана.

Ультразвуковое А- и В-сканирование осуществили на аппарате «SONOMED» (США). Измерили следующие параметры: глубину передней камеры, толщину хрусталика, величину переднезадней оси глазного яблока. В ходе исследования исключали наличие гемофтальма, отслойки сетчатки и внутриглазных новообразований.

Исследование толщины роговицы выполнили методом ОКТ на приборе для бесконтактного исследования переднего отрезка глаза Visante OCT (Carl Zeiss, Германия) и Optovue (США) с длиной волны 1300 нм. Применяли панорамное сканирование переднего сегмента глаза размером 16х6 мм и сканирование роговицы в зоне разреза с высоким разрешением размером 10х3 мм, частота сканирования 256 А-сканов в одном поперечном срезе, время получения одного снимка 0,125 сек. Метод ОКТ позволяет с высокой точностью исследовать анатомическое и структурное состояние тканей переднего отрезка глаза, адаптацию трансплантата, а также состояние зоны интерфейса донор – реципиент. Исследование выполняется бесконтактно и является безопасным, что особенно важно в случаях необходимости его проведения в раннем послеоперационном периоде. Методом ОКТ оценили следующие параметры: 1) равномерность и полнота прилегания трансплантата задних слоев роговицы донора к задней поверхности роговицы реципиента; 2) выявление и подтверждение локальной или полной отслойки трансплантата; 3) адаптация трансплантата в области внутренних краев основного тоннельного разреза; 4) общая толщина роговицы реципиента и трансплантата в центральной зоне (в пределах зоны диаметра 2 мм) – центральная толщина роговицы (ЦТР); 5) центральная толщина трансплантата, а также его толщина в краевой зоне.

Подсчет плотности эндотелиальных клеток и оценку динамики изменения их количества выполняли на сроках 3, 6, 12, 24 и 36 месяцев с помощью эндотелиального микроскопа Tomey EM-3000 (Япония).

Денситометрию роговицы проводили с помощью прибора «Pentacam HR» (Oculus, Германия) в затемненном помещении приблизительно через 3 сек. после того, как пациент поморгает (для предотвращения появления аберраций, связанных с высыханием поверхности роговицы).

Денситометрические показатели всех слоев роговицы регистрировали в центральной зоне (0-2 мм) на сроке наблюдения 12 месяцев. В ходе исследования регистрировали среднее значение денситометрии всех слоев роговицы, (total layer, TL). Для более детального анализа роговицу

автоматически послойно разделяли на три равные зоны, различные по глубине, где передний слой (anterior layer, AL) классифицировали как передняя 1/3 роговицы, включая эпителиальный слой и Боуменову мембрану, далее центральный слой (center layer, CL) классифицировали как 1/3 от общей толщины роговицы, располагающаяся сразу после AL и включающая в свой состав исключительно стромальные слои. Задний слой (posterior layer, PL), соответственно, включал оставшуюся часть роговицы, где был расположен трансплантат.

Расчет ИОЛ провели при помощи IOL Master 700 (Carl Zeiss, Meditec, США). Если IOL Master не позволял измерить длину глаза, то расчет ИОЛ производили по данным А-метода. При длине глаза <22 мм использовали формулу Hoffer Q, в других случаях – SRK/T. Расчет ИОЛ выполнили с учетом поправки на возможный гиперметропический сдвиг в 1,5 дптр.

Определение степени плотности ядра хрусталика провели по классификации LOCS III (Lens Opacities Classification System – классификация помутнений хрусталика). Классификация включает 6 изображений разной цветовой окраски ядра хрусталика (nuclear color – NC; 0,1-6,9) и помутнений ядра хрусталика (nuclear opalescence – NO; 0,1–6,9), зарегистрированных при проведении биомикроскопии, 5 изображений помутнений кортикальных слоев хрусталика (cortical opacity – C; 0,1-5,9) и 5 видов задних субкапсулярных помутнений хрусталика (subcapsular opacity – P; 0,1-5,9), зарегистрированных при проведении ретроиллюминации.

Фотосъемку глаз пациентов осуществили при помощи фотощелевой лампы TOPCON DC-1 (Япония).

2.2.3 Анализ клинико-функциональных показателей пациентов и характеристика донорского материала в предоперационном периоде

Раздел посвящен описанию и сравнительному анализу результатов обследования в группах в дооперационном периоде с целью подтверждения однородности распределения по клинико-функциональным параметрам.

Данный анализ основан на проведении сравнительного анализа таких показателей и анатомических параметров глаза, как некорригированная острота зрения (НКОЗ), корригированная острота зрения (КОЗ), ВГД, ЦТР, роговичный астигматизм, кератометрия, ПЗО, степень помутнения хрусталика глаза.

Сроки ожидания операции ЗПК с момента установки диагноза у пациентов исследуемых групп представлены в таблицах 10-13.

Таблица 10

Сроки ожидания ЗПК у пациентов с ДФ

Исследуемые параметры	1А (основная) ФСЛ с низкой плотностью энергии (n=45)	2А (контрольная) ФСЛ с высокой плотностью энергии (n=44)	p
Срок ожидания, мес.	12,7±1,2	12,5±1,3	>0,05

Таблица 11

Сроки ожидания ЗПК у пациентов с БК

Исследуемые параметры	1Б (основная) ФСЛ с низкой плотностью энергии (n=43)	2Б (контрольная) ФСЛ с высокой плотностью энергии (n=39)	p
Срок ожидания, мес.	13,5±1,4	13,2±1,6	>0,05

Таблица 12

Сроки ожидания ЗПК у пациентов с ДФ

Исследуемые параметры	3А (основная) Э-ЗАПК (n=23)	4А (контрольная) ЗАПК (n=21)	p_{m-u}
Срок ожидания, мес.	12,4±1,7	12,8±2,0	>0,05

Таблица 13

Сроки ожидания ЗПК у пациентов с БК

Исследуемые параметры	3Б (основная) Э-ЗАПК (n=31)	4Б (контрольная) ЗАПК (n=35)	p
Срок ожидания, мес.	13,1±1,5	13,6±1,8	>0,05

Между группами не выявлено статистически достоверных различий (>0,05).

По результатам анализа средняя острота зрения без коррекции и с максимальной коррекцией не имела статистически достоверной разницы в исследуемых группах до операции. Результаты исследования остроты зрения представлены в таблицах 14-17.

Таблица 14

Острота зрения у пациентов с ДФ

Исследуемые параметры	1А (основная) ФСЛ с низкой плотностью энергии (n=45)	2А (контрольная) ФСЛ с высокой плотностью энергии (n=44)	p
НКОЗ	0,04±0,03	0,05±0,04	>0,05
КОЗ	0,07±0,05	0,06±0,04	>0,05

Таблица 15

Острота зрения у пациентов с БК

Исследуемые параметры	1Б (основная) ФСЛ с низкой плотностью энергии (n=43)	2Б (контрольная) ФСЛ с высокой плотностью энергии (n=39)	p
НКОЗ	0,02±0,02	0,03±0,02	>0,05
КОЗ	0,04±0,03	0,05±0,03	>0,05

Таблица 16

Острота зрения у пациентов с ДФ

Исследуемые параметры	3А (основная) Э-ЗАПК (n=23)	4А (контрольная) ЗАПК (n=21)	p_{m-u}
НКОЗ	0,05±0,04	0,04±0,04	>0,05
КОЗ	0,08±0,05	0,07±0,04	>0,05

Таблица 17

Острота зрения у пациентов с БК

Исследуемые параметры	3Б (основная) Э-ЗАПК (n=31)	4Б (контрольная) ЗАПК (n=35)	p
НКОЗ	0,03±0,03	0,03±0,04	>0,05
КОЗ	0,06±0,04	0,05±0,05	>0,05

Сравнение других клинико-функциональных параметров не выявило статистически значимых различий между группами, p>0,05. Результаты исследования представлены в таблицах 18-21.

Таблица 18

Значения функциональных показателей до операции у пациентов с ДФ

Исследуемые параметры	1А (основная) ФСЛ с низкой плотностью энергии (n=45)	2А (контрольная) ФСЛ с высокой плотностью энергии (n=44)	p
Кератометрия, дптр	44,2±1,8	43,8±1,5	>0,05
Астигматизм, дптр	1,2±0,6	1,1±0,5	>0,05
ЦТР, мкм	685±47	652±44	>0,05
ВГД, мм рт. ст.	17,3±1,8	16,9±2,1	>0,05
ПЗО, мм	23,1±1,5	23,4±1,8	>0,05
ПЭК кл/мм^2	–	–	–

Таблица 19

Значения функциональных показателей до операции у пациентов с БК

Исследуемые параметры	1Б (основная) ФСЛ с низкой плотностью энергии (n=43)	2Б (контрольная) ФСЛ с высокой плотностью энергии (n=39)	p
Кератометрия, дптр	43,6±2,4	42,5±2,2	>0,05
Астигматизм, дптр	1,5±0,7	1,3±0,6	>0,05
ЦТР, мкм	762±84	735±88	>0,05
ВГД, мм рт. ст.	17,5±2,6	17,2±2,3	>0,05
ПЗО, мм	23,7±1,9	23,5±2,3	>0,05
ПЭК кл/мм^2	–	–	–

Таблица 20

Значения функциональных показателей до операции у пациентов с ДФ

Исследуемые параметры	3А (основная) Э-ЗАПК (n=23)	4А (контрольная) ЗАПК (n=21)	p_{m-u}
Кератометрия, дптр	44,5±2,4	44,1±2,6	>0,05
Астигматизм, дптр	1,0±0,8	1,2±0,7	>0,05
ЦТР, мкм	713±58	698±51	>0,05
ВГД, мм рт. ст.	16,2±2,6	16,5±2,3	>0,05
ПЗО, мм	23,1±1,5	23,4±1,8	>0,05
ПЭК кл/мм^2	-	-	-

Таблица 21

Значения функциональных показателей до операции у пациентов с БК

Исследуемые параметры	3Б (основная) Э-ЗАПК (n=31)	4Б (контрольная) ЗАПК (n=35)	p
Кератометрия, дптр	43,2±2,8	42,8±2,6	>0,05
Астигматизм, дптр	1,4±0,8	1,3±0,7	>0,05
ЦТР, мкм	794±92	805±83	>0,05
ВГД, мм рт. ст.	17,1±2,7	16,6±2,5	>0,05
Km, дптр	-6,3±0,6	-6,5±0,7	>0,05
ПЗО, мм	23,5±2,6	23,7±2,8	>0,05
ПЭК кл/мм^2	–	–	–

Подсчет ПЭК методом эндотелиальной микроскопии не дал каких-либо результатов в связи с наличием отека и гутт и снижением прозрачности роговицы.

При биомикроскопии у пациентов групп 1А, 2А, 3А, 4А было обнаружено помутнение хрусталика разной степени плотности. При этом не было выявлено существенных количественных различий между данными оценки помутнений в представленных группах. Это свидетельствует об однородности групп и делает их статистически сравнимыми при дальнейшей обработке данных. Результаты представлены в таблицах 22-23.

Таблица 22

Степень помутнения хрусталика у пациентов с катарактой и ДФ и катарактой в фемтолазерных группах

Исследуемые параметры	1А (основная) ФСЛ с низкой плотностью энергии (n=45)	2А (контрольная) ФСЛ с высокой плотностью энергии (n=44)	p
Степень помутнения хрусталика	2,8±0,5	2,6±0,4	>0,05

Таблица 23

Степень помутнения хрусталика у пациентов с катарактой и ДФ и катарактой в кератомных группах

Исследуемые параметры	3А (основная) Э-ЗАПК (n=23)	4А (контрольная) ЗАПК (n=21)	p_{m-u}
Степень помутнения хрусталика	2,7±0,8	2,5±0,7	>0,05

При дооперационном обследовании пациентов была выявлена разнообразная сопутствующая патология. Она представлена в таблицах 24-25.

Таблица 24

Сопутствующая патология у пациентов с катарактой и ДФ

Исследуемые параметры	1А ФСЛ с низкой плотностью энергии (n=45)	2А ФСЛ с высокой плотностью энергии (n=44)	3А Э-ЗАПК (n=23)	4А ЗАПК (n=21)
Миопия различной степени	12 (27%)	13 (30%)	7 (30%)	6 (29%)
Гиперметропия различной степени	8 (18%)	10 (23%)	5 (22%)	4 (19%)
Открытоугольная глаукома стабилизированная на каплях	9 (20%)	8 (18%)	4 (17%)	3 (14%)
Открытоугольная глаукома стабилизированная п/о	4 (9%)	3 (7%)	2 (9%)	1 (5%)
Ретрокорнеальная мембрана	2 (4%)	2 (4%)	1 (4%)	1 (5%)
Подвывих хрусталика 1 степени	21 (47%)	18 (40%)	12 (52%)	9 (45%)
Узкий зрачок	23 (51%)	19 (43%)	13 (57%)	10 (48%)
Зрачковая синехия	3 (7%)	2 (5%)	2 (8%)	3 (14%)
«floppy iris syndrome»	7 (16%)	6 (14%)	4 (17%)	4 (19%)
Эпиретинальный фиброз	4 (9%)	3 (7%)	3 (13%)	2 (10%)
ВМД («сухая» форма)	10 (22%)	8 (18%)	6 (26%)	4 (19%)

Таблица 25

Сопутствующая патология у пациентов с БК

Исследуемые параметры	1Б ФСЛ с низкой плотностью энергии (n=43)	2Б ФСЛ с высокой плотностью энергии (n=39)	3Б Э-ЗАПК (n=31)	4Б ЗАПК (n=35)
Миопия различной степени	8 (19%)	6 (15%)	6 (19%)	6 (17%)
Гиперметропия различной степени	15 (35%)	16 (41%)	10 (32%)	13 (37%)
Компенсированная на каплях глаукома	12 (28%)	9 (23%)	11 (35%)	10 (29%)
Компенсированная глаукома п/о	6 (14%)	7 (18%)	7 (23%)	6 (17%)
Ретрокорнеальная мембрана	5 (12%)	4 (10%)	5 (16%)	3 (9%)
Недостаточность заднего трансплантата	3 (7%)	4 (10%)	3 (10%)	5 (14%)
Недостаточность сквозного трансплантата	5 (12%)	3 (8%)	2 (6%)	2 (6%)
Афакия	3 (7%)	2 (5%)	1 (3%)	2 (6%)
Зрачковая ИОЛ	5 (12%)	4 (10%)	2 (6%)	3 (9%)
ПК ИОЛ	7 (16%)	5 (13%)	4 (13%)	5 (14%)
ИХД	3 (7%)	1 (4%)	1 (3%)	1 (3%)
Децентрация/дислокация ИОЛ	3 (7%)	4 (10%)	2 (6%)	3 (9%)
Повреждение радужки (колобома, мидриаз, отрыв корня, разрыв сфинктера зрачка и пр.)	5 (12%)	6 (15%)	3 (10%)	4 (11%)
Эпиретинальный фиброз	6 (14%)	5 (13%)	5 (16%)	4 (11%)
Отслойка сетчатки в анамнезе/авитрия	7 (16%)	6 (15%)	4 (13%)	5 (14%)
ВМД («сухая» форма)	15 (35%)	12 (31%)	9 (29%)	12 (34%)

Состояние глазного дна не во всех случаях удалось оценить до операции с полной точностью. Для дифференциальной диагностики состояния макулярной зоны на сроке 3 мес. п/о выполнили ОКТ (Optovue, США). Уточненные таким образом диагнозы для удобства восприятия представлены в таблицах 24 и 25 вместе с другой информацией о сопутствующей патологии пациентов.

Для лечения больных методом ЗПК в ходе выполнения исследования применили донорские корнеосклеральные диски, заготовленные в Глазном тканевом банке Головной организации ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России и Глазном тканевом банке Чебоксарского филиала ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России. Исходные значения ПЭК донорских трансплантатов и их сроки хранения в исследуемых группах представлены в таблицах 26-29.

Таблица 26

Изначальная ПЭК и срок хранения донорских роговичных трансплантатов в группах пациентов с ДФ

Исследуемые параметры	1А (основная) ФСЛ с низкой плотностью энергии	2А (контрольная) ФСЛ с высокой плотностью энергии	p
ПЭК трансплантата, кл/мм^2 (M±σ)	2588±167	2736±154	>0,05
Сроки хранения трансплантата, дней (M±σ)	2,5±0,6	2,4±0,5	>0,05

Таблица 27

Изначальная ПЭК и срок хранения донорских роговичных трансплантатов в группах пациентов с БК

Исследуемые параметры	1Б (основная) ФСЛ с низкой плотностью энергии	2Б (контрольная) ФСЛ с высокой плотностью энергии	p
ПЭК трансплантата, кл/мм^2 (M±σ)	2622±158	2751±145	>0,05
Сроки хранения трансплантата, дней (M±σ)	2,3±0,5	2,5±0,4	>0,05

Таблица 28

Изначальная ПЭК и срок хранения донорских роговичных трансплантатов в группах пациентов с ДФ

Исследуемые параметры	3А (основная) Э-ЗАПК	4А (контрольная) ЗАПК	p_{m-u}
ПЭК трансплантата, кл/мм^2 (M±σ)	2725±166	2783±149	>0,05
Сроки хранения трансплантата, дней (M±σ)	2,2±0,8	2,3±0,7	>0,05

Таблица 29

Изначальная ПЭК и срок хранения донорских роговичных трансплантатов в группах пациентов с БК

Исследуемые параметры	3Б (основная) Э-ЗАПК	4Б (контрольная) ЗАПК	p
ПЭК трансплантата, кл/мм^2 (M±σ)	2763±152	2672±145	>0,05
Сроки хранения трансплантата, дней (M±σ)	2,1±0,6	2,2±0,8	>0,05

Таким образом, сравнение параметров глаз, а также характеристик донорских трансплантатов в исследуемых группах показало, что их можно считать однородными и полностью подходящими для последующего сравнительного статистического анализа динамики клинико-функциональных показателей в разные сроки послеоперационного периода.

2.3 Методы статистической обработки результатов

Анализ результатов исследования проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики [6, 7, 17].

Использованы традиционные показатели описательной статистики. Брали число наблюдений (n), среднее арифметическое (M), медиану (Me), стандартное отклонение (σ), 10 и 90 процентили изучаемого признака. Правильность распределения оценивали методами Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка.

Для проверки равенства дисперсий двух выборок использовали F-критерий Фишера. Нормальность распределения определили с помощью критерия Шапиро-Уилка. Статистическую значимость различий между

группами определили параметрическими методами при наличии нормального распределения выборок и непараметрическими методами – при отсутствии нормального распределения исследуемых выборок.

Достоверность различий между независимыми данными оценили с помощью t-критерия Стьюдента (p), а также по методу Манна-Уитни (p_{m-u}) при количестве наблюдений в одной из групп менее 30. Оценку различий между зависимыми (динамическими) данными провели по t-критерию Стьюдента для зависимых данных (p_n) и по критерию Вилкоксона (p_w) при количестве наблюдений менее 30. Для коррекции эффекта множественных сравнений использовали метод Холма-Бонферрони.

Для оценки различий между относительными величинами, использовали критерий Хи-квадрат (p_x). При величинах, близких к 0 и 100: использовали точный метод Фишера (p_f) [10].

Во всех случаях вероятность ошибки обозначали символом p и считали статистически значимой при $p<0,05$.

Статистический анализ выполнен на персональном компьютере в операционной системе Windows XP с использованием разработанных для этого класса вычислительной техники статистических программ в среде Excel 97.0 и Statistica 6.0 for Windows (программный продукт компании «StatSoft», США) [301]. При работе в программе Statistica использованы рекомендации научного директора StatSoft Russia В.П. Боровикова [3].

ГЛАВА 3. РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ЗАГОТОВКИ УЛЬТРАТОНКОГО ТРАНСПЛАНТАТА ДЛЯ ЗАДНЕЙ ПОСЛОЙНОЙ КЕРАТОПЛАСТИКИ

3.1 Разработка технологии заготовки трансплантата с помощью фемтосекундного лазера

Целью исследования являлось создание технологии заготовки ультратонкого трансплантата для ЗПК с помощью ФСЛ с низкой плотностью энергии. Для этого необходимо разработать оптимальный метод аппланации лазерного интерфейса и настройки ФСЛ, а также провести сравнительный анализ качества поверхности роговичных лоскутов, заготовленных с помощью ФСЛ с низкой и высокой плотностью энергии, а также механического микрокератома.

3.1.1 Новая технология заготовки трансплантата с помощью фемтосекундного лазера

Донорскую роговицу, законсервированную в растворе для хранения роговицы производства ООО «Научно-экспериментальное производство Микрохирургия глаза» (Россия, ТУ 9393-013-29039336-2007, регистрационное удостоверение № ФСР2010106650), помещали на искусственную переднюю камеру (ИПК) эндотелиальной поверхностью вверх. После закрывания механизма ИПК, заполнили ее сбалансированным солевым раствором, подключив инфузионную систему с достижением внутри нее давления 30 см вод. ст. для минимизации силы контакта с интерфейсом и обеспечения равномерной аппланации. Эндотелиальную поверхность увлажняли консервационной средой. Аппланацию осуществили методом вращения джойстика операционного стола, оснащенного

электрическим приводом, непосредственно к заднему эпителию донорской роговицы без наложения вакуумного кольца (рис. 8 А, Б).

Рисунок 8 – А. Аппланация лазерного интерфейса к эндотелию донорской роговицы, вид сбоку

Рисунок 8 – Б. Аппланация лазерного интерфейса к эндотелию донорской роговицы, вид с камеры лазера, визуализируется нарастающая зона контакта

После обеспечения аппланации и центровки выполнили срез в горизонтальной плоскости на глубине 130 мкм и вертикальный диаметром 8,0 мм под углом 90°. Использовали следующие параметры работы лазера

для формирования горизонтального среза: режим передней послойной кератопластики, мощность импульса – 0,6 мкДж, дистанция между импульсами – 5 мкм, дистанция между рядами – 5 мкм. Время выкраивания трансплантата составило 16 сек. Среднее время контакта интерфейса с эндотелием роговицы – порядка 30 сек.

Трансплантат отделили от окружающих тканей шпателем. Количество перемычек было небольшим. Во всех случаях они были разрушены тупым методом без применения острых инструментов (рис. 9).

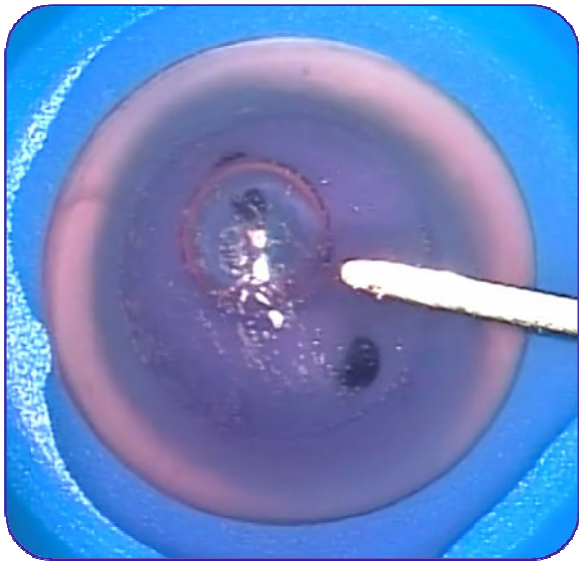


Рисунок 9 – Разрушение тканевых перемычек после фемто-лазерного среза и отделение трансплантата от окружающей стромы. Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

3.1.2 Атомно-силовая микроскопия поверхности роговичного лоскута

Значение среднеквадратичной шероховатости поверхности (RMS) образцов 1-й группы, заготовленных с помощью ФСЛ с низкой плотностью энергии с эндотелиального доступа, составила 18,5±11,7 мкм (рис. 10). RMS образцов 2-й группы, заготовленных с помощью ФСЛ с высокой плотностью энергии – 13,9±5,2 мкм (рис. 11). RMS образцов 3-й группы (контроль),

заготовленных с помощью микрокератома Moria LSK-One, была равна 21,6±12,3 мкм (рис. 12).

При сравнении образцов 1-й группы (ФСЛ с низкой плотностью энергии) с контролем (микрокератом) не было выявлено статистически достоверной разницы в значениях среднеквадратичной шероховатости поверхности (RMS) ($p>0,05$). При этом разница между параметром RMS 1-й и 2-й групп (ФСЛ с низкой и ФСЛ с высокой плотностью энергии соответственно) была статистически достоверной ($p<0,05$). Сравнение образцов 2-й группы (ФСЛ с высокой плотностью энергии) с контролем (кератом) также обнаружило различия в значениях RMS ($p<0,05$). Результаты представлены в таблице 30.

Таблица 30

Результаты АСМ

№ группы	Образец	Шероховатость (RMS), мкм
1	ФСЛ с низкой плотностью энергии	**18,5**±11,7
2	ФСЛ с высокой плотностью энергии	**13,9**±5,2 *,***
3	Микрокератом (Контроль)	**21,6**±12,3

Примечание. * $p_{m-u}<0,05$ по сравнению с контролем.

** $p_{m-u}<0,05$ по сравнению с группой 1.

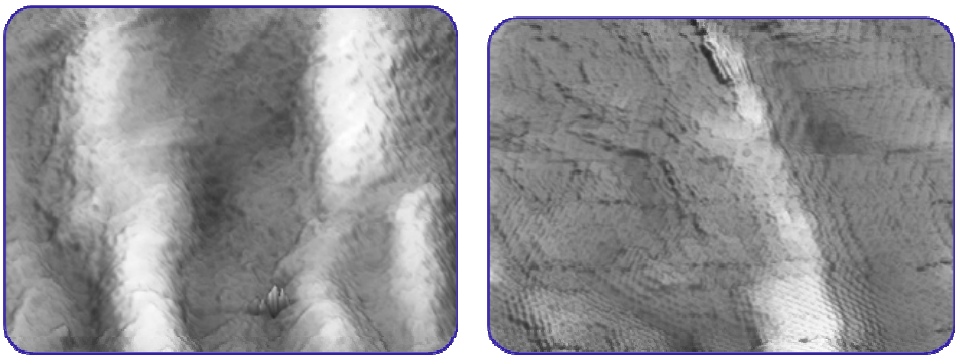


Рисунок 10 – Изображения поверхности образцов 1-й группы (ФСЛ с низкой плотностью энергии), полученные методом АСМ.
Размер изображения 5*5 мкм

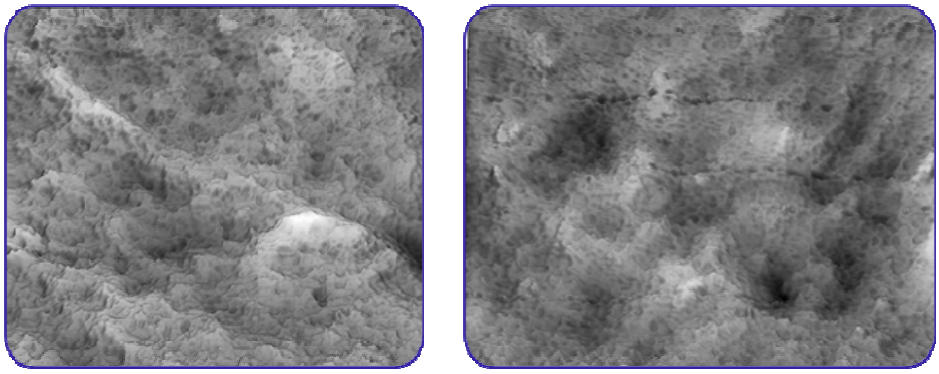


Рисунок 11 – Изображения поверхности образцов 2-й группы (ФСЛ с высокой плотностью энергии), полученные методом АСМ.
Размер изображения 5*5 мкм

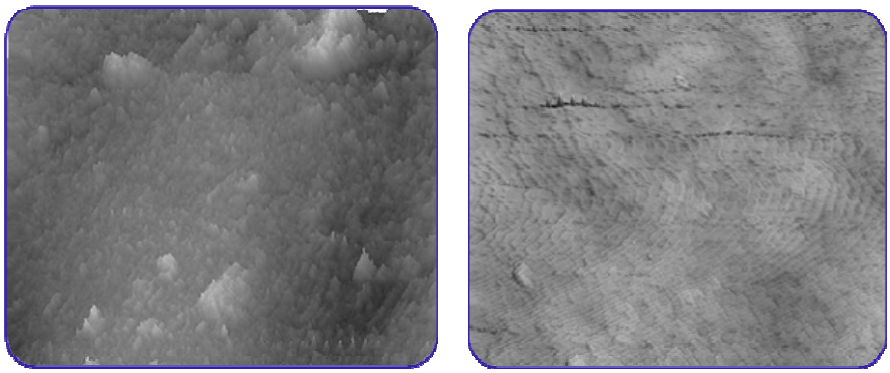


Рисунок 12 – Изображения поверхности образцов контрольной группы (микрокератом), полученные методом АСМ. Размер изображения 5*5 мкм

Таким образом, разработанный метод заготовки ультратонкого трансплантата для ЗПК с применением ФСЛ с низкой плотностью энергии (патент № 2622200 от 11.08.2016), заключающийся в аппланации интерфейса лазера с эндотелиальной стороны донорской роговицы с помощью электрического сервопривода и оптимальных настройках ФСЛ, позволяет добиться качественного и прогнозируемого отделения от окружающих стромы и выкроить лентикулу с ровной поверхностью, соответствующей по шероховатости поверхности, полученной с помощью механического микрокератома ($p_{m-u}>0,05$), однако более шероховатую, чем сформированная с применением ФСЛ с высокой плотностью энергии ($p_{m-u}<0,05$).

3.2. Разработка технологии заготовки ультратонкого трансплантата для задней автоматизированной послойной кератопластики с помощью последовательного применения механического микрокератома и эксимерного лазера

Целью исследования было создание технологии формирования ультратонкого донорского трансплантата для ЗПК методом последовательного применения механического микрокератома и эксимерного лазера. Для этого необходимо разработать алгоритм заготовки трансплантата и параметры эксимерного лазера и провести анализ качества поверхности полученных роговичных лоскутов.

3.2.1 Новая технология заготовки трансплантата методом последовательного применения механического микрокератома и эксимерного лазера

Первый этап заготовки трансплантата для эксимерлазерной задней автоматизированной послойной кератопластики (Э-ЗАПК) был выполнен в условиях Глазного тканевого банка МНТК «Микрохирургия глаза».

Выкраивание было выполнено при помощи мирокератома Moria LSK-One (Франция) и набора сменных головок калибра 300 и 400 мкм.

Предварительно заготовленный в Глазном банке и содержащийся в растворе для хранения роговицы производства ООО «Научно-экспериментальное производство Микрохирургия глаза» (Россия, ТУ 9393-013-29039336-2007, регистрационное удостоверение № ФСР2010106650) донорский корнео-склеральный диск монтировали в ИПК (Moria, Франция), внутри которой методом ирригации сбалансированного солевого раствора создали давление 90 мм вод. ст. Провели ОКТ пахиметрию (Optovue, США), далее выполнили срез головкой 300 или 400 мкм (рис. 13). После повторного ОКТ сканирования, трансплантат поместили во флакон с раствором для хранения роговицы производства ООО «Научно-экспериментальное производство Микрохирургия глаза» (Россия, ТУ 9393-013-29039336-2007, регистрационное удостоверение № ФСР2010106650) и транспортировали в операционную, оборудованную эксимерным лазером (время транспортировки не превышало 15 мин.). Трансплантат вновь монтировали в ИПК (Barron, США) и выполнили фотоабляцию.

Рисунок 13 – Удаление поверхностного слоя донорской роговицы 1-м срезом микрокератома под контролем ОКТ

Альтернативой было выполнение первого среза головкой 300 или 400 мкм с помощью мирокератома Moria Evolution 2 LSK-2, смонтированном в непосредственной близости от эксимерного лазера, и последующая фотоабляция трансплантата без его демонтажа из ИПК (Moria, Франция) и транспортировки. Такого рода подход был применен в Чебоксарском филиале МНТК «Микрохирургия глаза».

Фотоабляцию провели в режиме «простая ФТК» с учетом данных ОКТ пахиметрии с применением следующих настроек: диаметр оптической зоны 9.0 мм, диаметр зоны абляции 10.9 мм, глубина абляции в центральной зоне 10-100 мкм за 1 процедуру (рис. 14). Количество запусков не ограничено и не регламентируется количеством «паков», в отличие от фемто-лазерных систем.

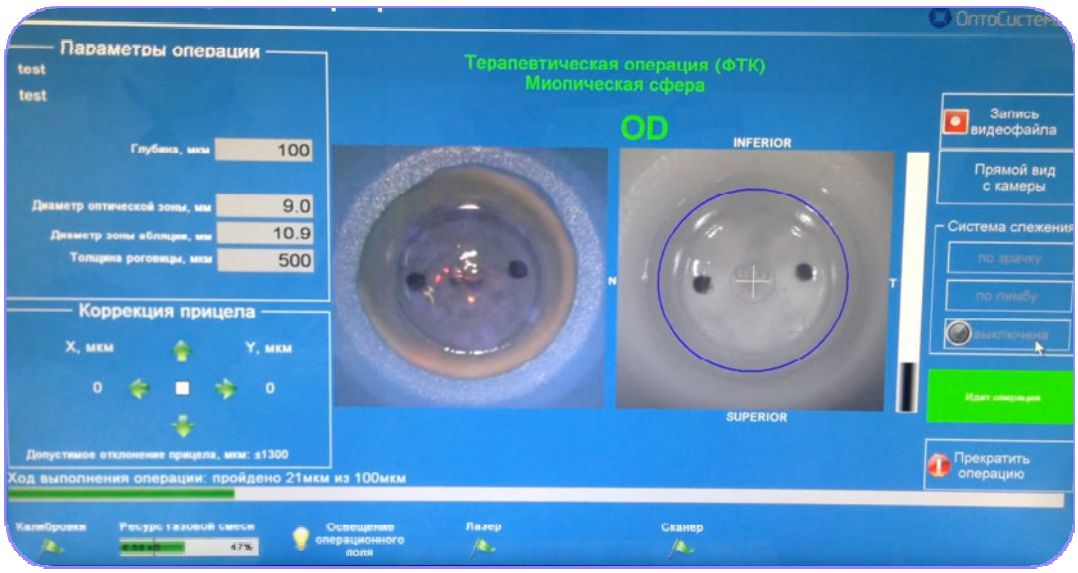


Рисунок 14 – Интерфейс лазера Микроскан 500 в режиме «простая ФТК»

Скорость испарения стромы роговицы составляет около 3 мкм в сек. Абляция проводится под визуальным контролем и может быть остановлена в любой момент при подъеме стопы с педали управления лазером, что делает процедуру максимально безопасной с точки зрения перфорации трансплантата (рис. 15).

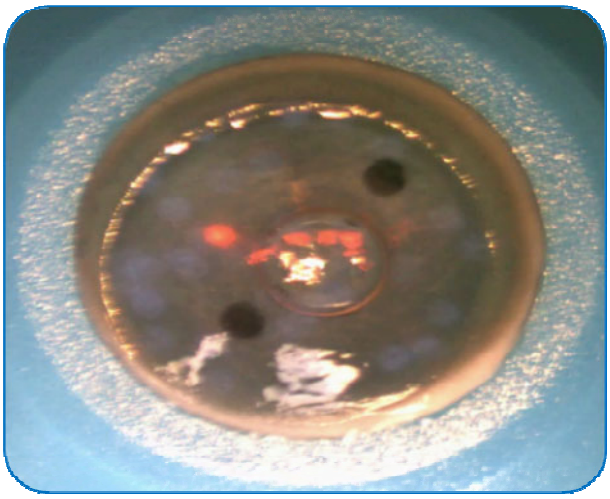
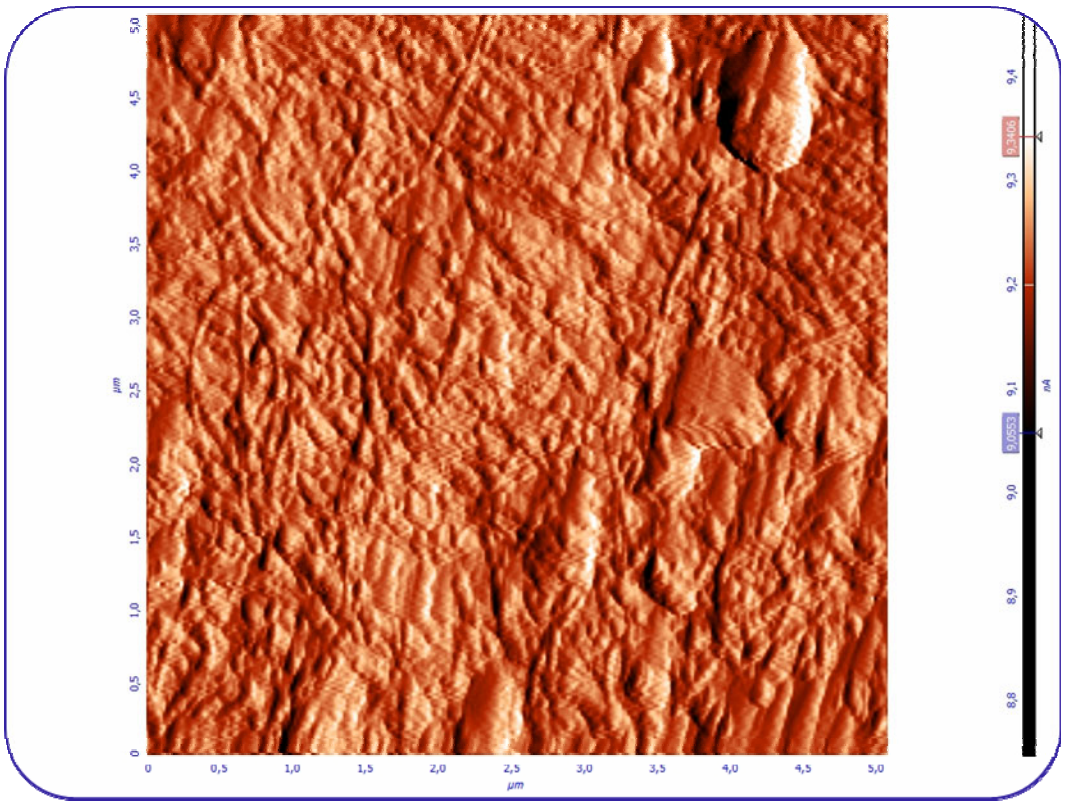


Рисунок 15 – Кадр из видео в реальном времени в режиме «простая ФТК» с камеры эксимерного лазера. На поверхности остаточной стромы визуализируется «летающее пятно»

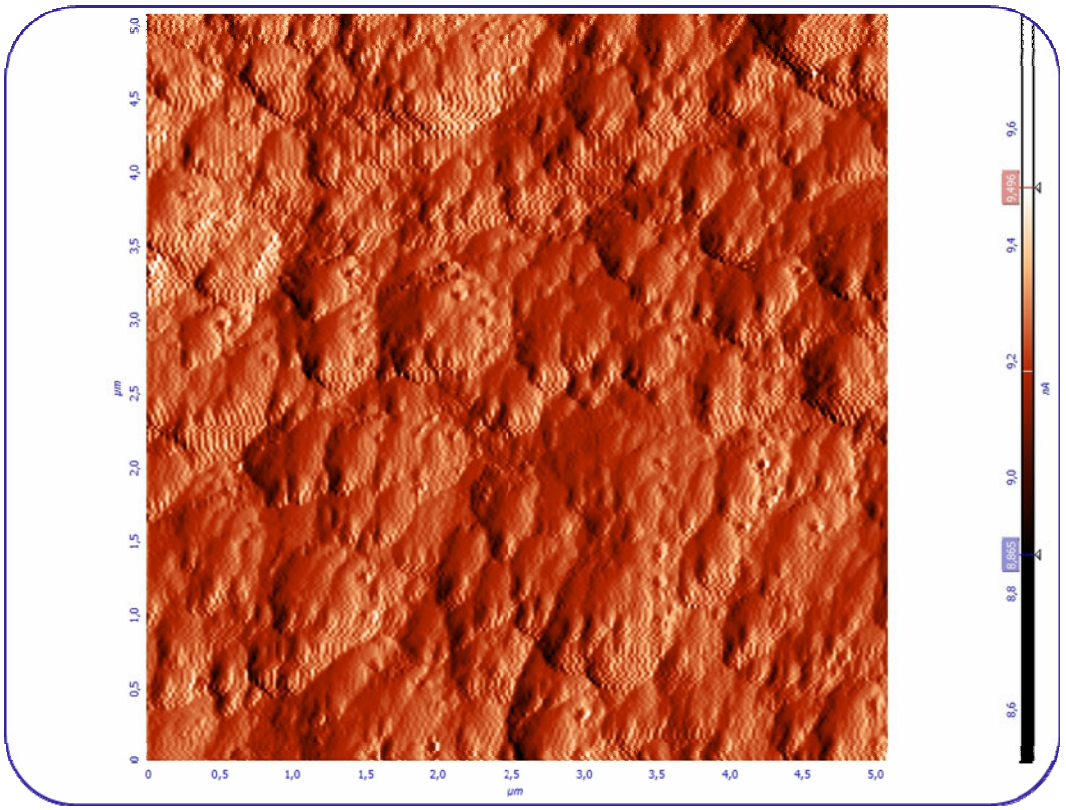
Роговично-склеральное кольцо, содержащее истонченную до нужной толщины строму и ДМ с эндотелием, помещали во флакон с раствором для хранения роговицы производства ООО «Научно-экспериментальное производство Микрохирургия глаза» (Россия, ТУ 9393-013-29039336-2007, регистрационное удостоверение № ФСР2010106650). Трансплантат высекали непосредственно перед трансплантацией вакуумным трепаном диаметра 8 мм (Barron, США).

3.2.2 Атомно-силовая микроскопия поверхности роговичного лоскута

В первой группе (рис. 16), где трансплантат был сформирован с применением эксимерного лазера, значение среднеквадратичной шероховатости поверхности (RMS) составило 33,9±10,3 мкм. Во второй группе (рис. 17), где глубокий роговичный лоскут был выкроен с помощью микрокератома Moria LSK-One, значение RMS составило 28,5±15,6 мкм. Статистический анализ не выявил достоверных различий между значениями исследуемого параметра в указанных группах ($p>0,05$). Данные представлены в таблице 31.

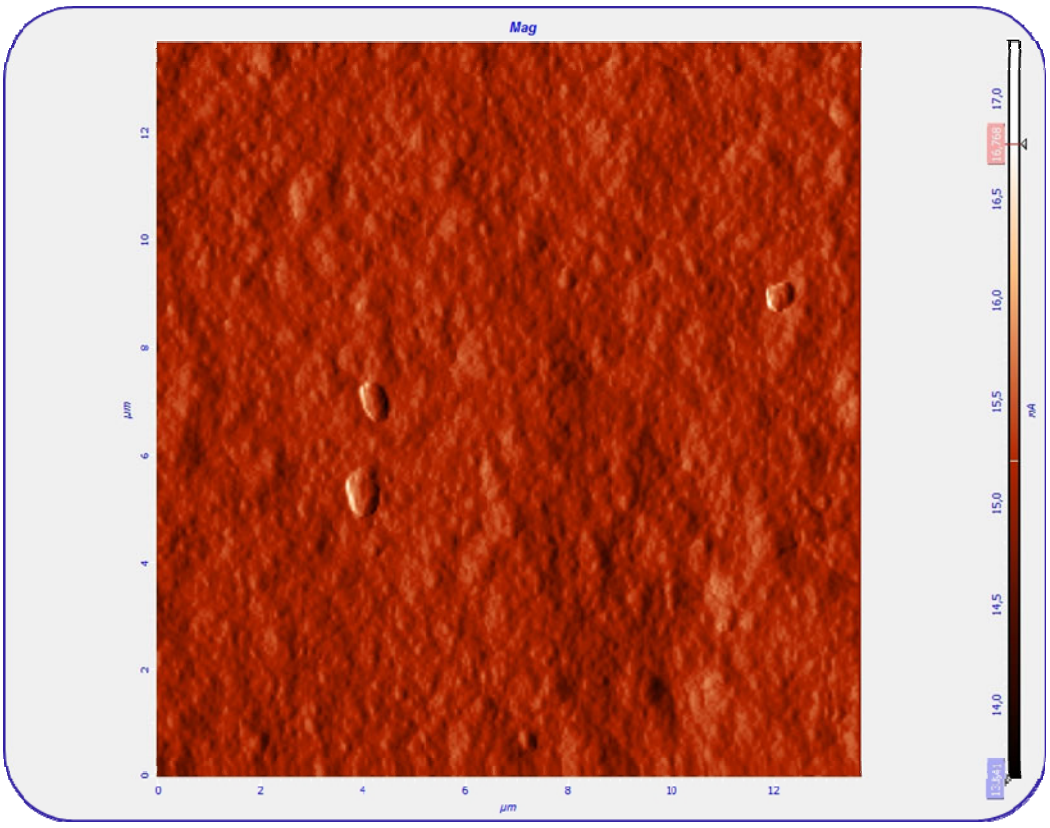


А

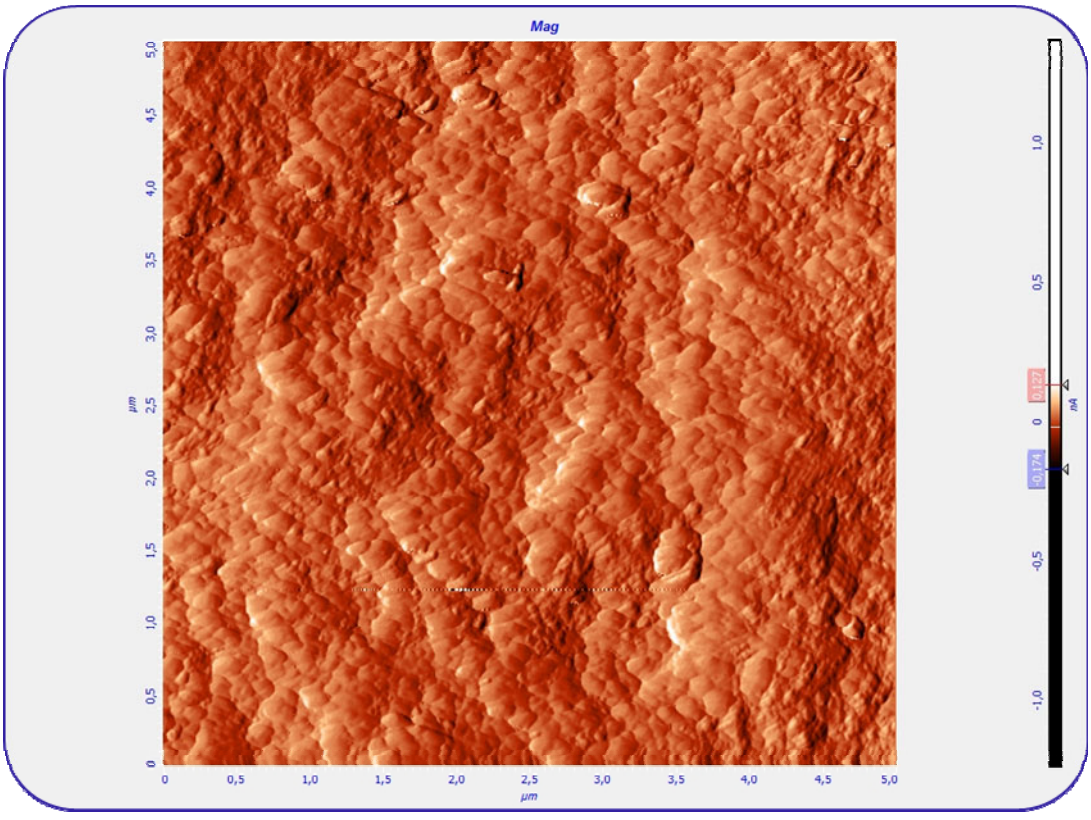


Б

Рисунок 16 – А, Б. Изображения поверхности образцов 1-й группы (эксимерный лазер), полученные методом АСМ. Размер изображения 5*5 мкм



А



Б

Рисунок 17 – А, Б. Изображения поверхности образцов контрольной группы (микрокератом), полученные методом АСМ. Размер изображения 5*5 мкм

Таблица 31

Результаты АСМ, M±σ.

№ группы	Образец	Шероховатость (RMS), мкм
1	Эксимерный лазер (Опыт)	33,9±10,3
2	Микрокератом (Контроль)	28,5±15,6

Pm-u>0,05

Таким образом, разработанный метод заготовки ультратонкого трансплантата для ЗАПК (патент № 2629211 от 06.10.2016), заключающийся в последовательном применении механического микрокератома и эксимерного лазера в режиме «простая ФТК», позволяет испарить заднюю строму донорской роговицы и сформировать лентикулу с ровной поверхностью, соответствующей по шероховатости поверхности, полученной с помощью механического микрокератома ($p_{m-u}>0,05$).

3.3 Оценка потери эндотелиальных клеток в эксперименте

Целью исследования являлась экспериментальная оценка влияния различных методов заготовки трансплантата на эндотелий донорской человеческой роговицы с применением витальных красителей для идентификации живых и мертвых клеток. Для этого было необходимо провести анализ механического компонента травматизации – аппланации интерфейса ФСЛ, и суммарного механического и лазерного воздействия при выкраивании ультратонкого трансплантата с помощью ФСЛ. Помимо этого было необходимо провести сравнительную оценку потери ЭК, связанную с применением фемтосекундного и эксимерного лазеров, с методом заготовки с помощью 2-х срезов автоматическим микрокератомом.

3.3.1 Изучение влияния аппланации фемтолазерного интерфейса на донорский эндотелий при инвертном выкраивании трансплантата

В 1-й группе образцов, где изучали воздействие механического компонента травматизации ЭК и была выполнена аппланация интерфейса ФСЛ с низкой плотностью энергии в течение 30 секунд без последующего лазерного воздействия, гибель ЭК составила 17,3±6,2% (рис. 18А, 19А, 20А), в контроле – 3,3±2,0% (рис. 18Б, 19Б, 20Б). Процентное соотношение живых и мертвых клеток для каждого образца представлено в таблице 32. Различия между опытом и контролем достоверны (p_{m-u} <0,05).

Потеря эндотелия, связанная с аппланацией лазерного интерфейса, составила 14%.

Таблица 32

Потеря ЭК в 1-й группе

№ пары	Процент потери ЭК после аппланации интерфейса ФСЛ с низкой плотностью энергии (%)	Процент потери ЭК контрольных интактных роговиц (%)
1	21,5	6,3
2	21,2	4,1
3	12,3	2,0
4	9,0	1,3
5	22,6	2,9
M±σ	**17,3**±6,2*	**3,3**±2,0*

*p_{m-u} <0,05

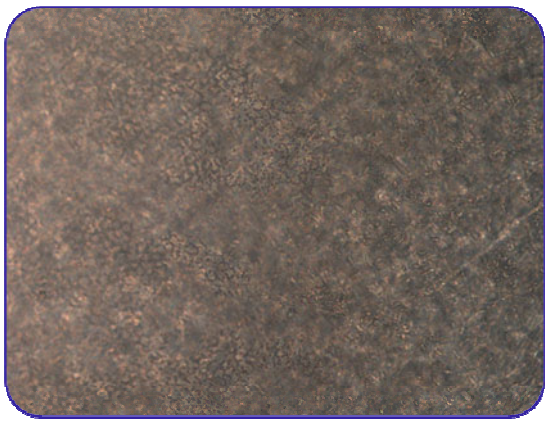
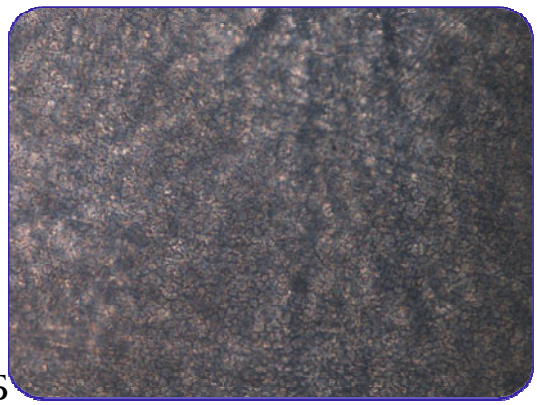
А  Б 

Рисунок 18 – А. Эндотелий трансплантата после аппланации интерфейса ФСЛ с низкой плотностью энергии. Б. Эндотелий интактной донорской роговицы из той же пары глаз (контроль). Увеличение 10х

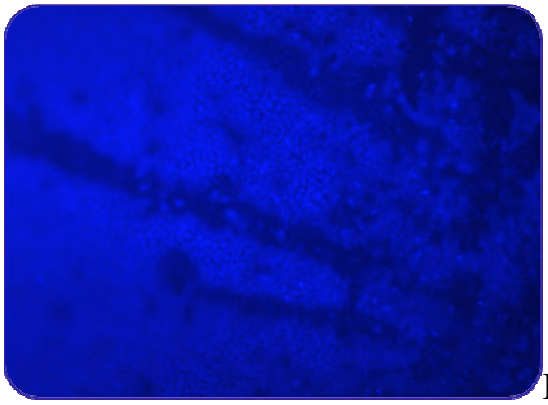
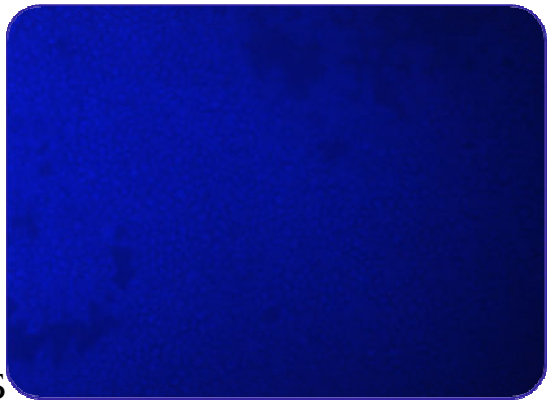
А  Б 

Рисунок 19 – А. Эндотелий трансплантата после аппланации интерфейса ФСЛ с низкой плотностью энергии. Б. Эндотелий интактной донорской роговицы из той же пары глаз (контроль). Живые клетки окрашены синим (Calcein Violet 450 AM), идентичный участок, увеличение 10х

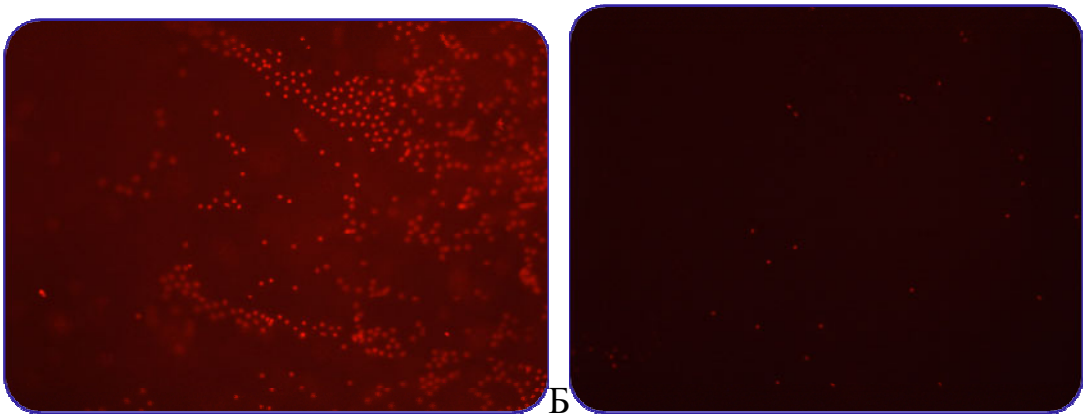
А  Б

Рисунок 20 – А. Эндотелий трансплантата после аппланации интерфейса ФСЛ с низкой плотностью энергии. Б. Эндотелий интактной донорской роговицы из той же пары глаз (контроль). Мертвые клетки окрашены красным (Propidium Iodide), идентичный участок, увеличение 10х

3.3.2 Изучение воздействия фемтосекундного лазера на донорский эндотелий при инвертном выкраивании трансплантата

Во 2-й группе процент погибших ЭК на трансплантатах, сформированных при помощи ФСЛ с низкой плотностью энергии, в среднем, составил 16,7±6,5% (рис. 21А, 22А, 23А), в то время как в интактных контрольных образцах доля мертвых ЭК была равна, в среднем, 4,3±2,5% (рис. 21Б, 22Б, 23Б, таблица 33). Различия статистически достоверны (p_{m-u} <0,05).

Потеря эндотелия, связанная с заготовкой трансплантата толщиной 130 мкм, составила 12,4%.

Таблица 33

Потеря ЭК в 1-й группе

№ пары	Процент потери ЭК на трансплантатах, сформированных с помощью ФСЛ с низкой плотностью энергии (%)	Процент потери ЭК контрольных интактных роговиц (%)
1	9,0	2,3
2	24,1	7,6
3	11,3	1,4
4	18,5	5,9
5	19,4	4,5
M±σ	**16,7**±6,5*	**4,3**±2,5*

*$p_{m\text{-}u}$ <0,05

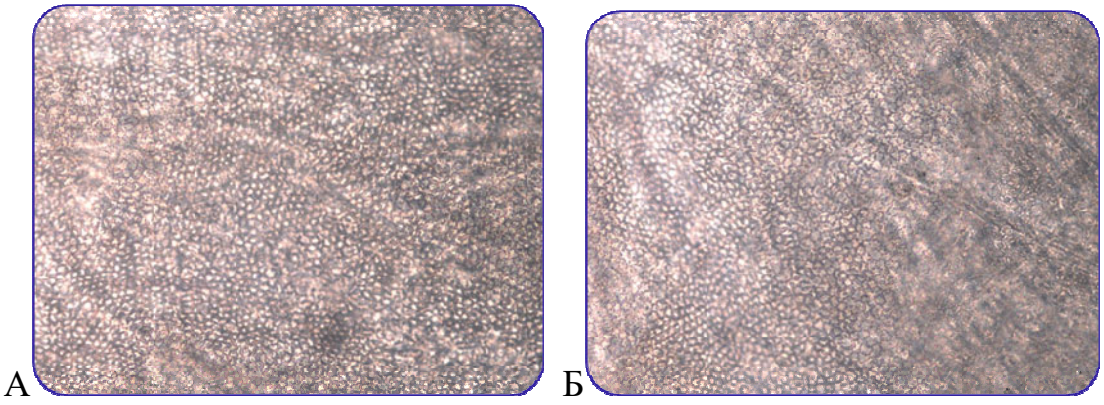


Рисунок 21 – А. Эндотелий трансплантата, выкроенного при помощи ФСЛ с низкой плотностью энергии. Б. Эндотелий интактной донорской роговицы из той же пары глаз (контроль). Увеличение 10х

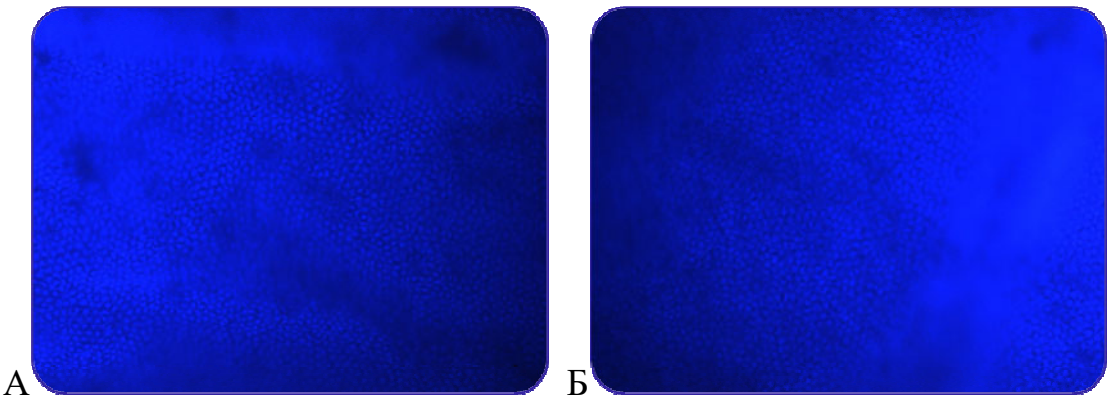


Рисунок 22 – А. Эндотелий трансплантата, выкроенного при помощи ФСЛ с низкой плотностью энергии. Б. Эндотелий интактной донорской роговицы из той же пары глаз (контроль). Живые клетки окрашены синим (Calcein Violet 450 AM), идентичный участок, увеличение 10х

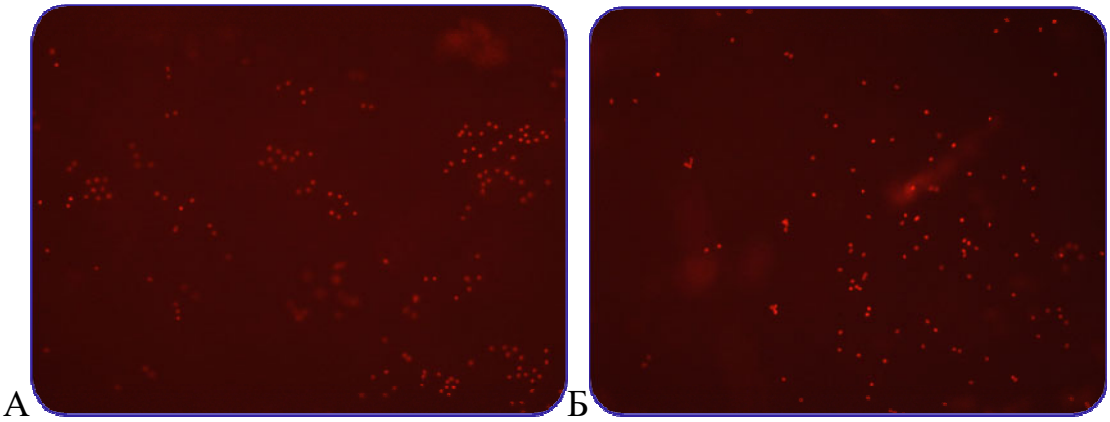


Рисунок 23 – А. Эндотелий трансплантата, выкроенного при помощи ФСЛ с низкой плотностью энергии. Б. Эндотелий интактной донорской роговицы из той же пары глаз (контроль). Мертвые клетки окрашены красным (Propidium Iodide), идентичный участок, увеличение 10х

3.3.3 Сравнительный анализ потери эндотелиальных клеток при формировании трансплантата с помощью фемтосекундного лазера и механического микрокератома

В 3-й группе образцов гибель ЭК при использовании ФСЛ с низкой плотностью энергии для заготовки УТ трансплантата для ЗПК составила

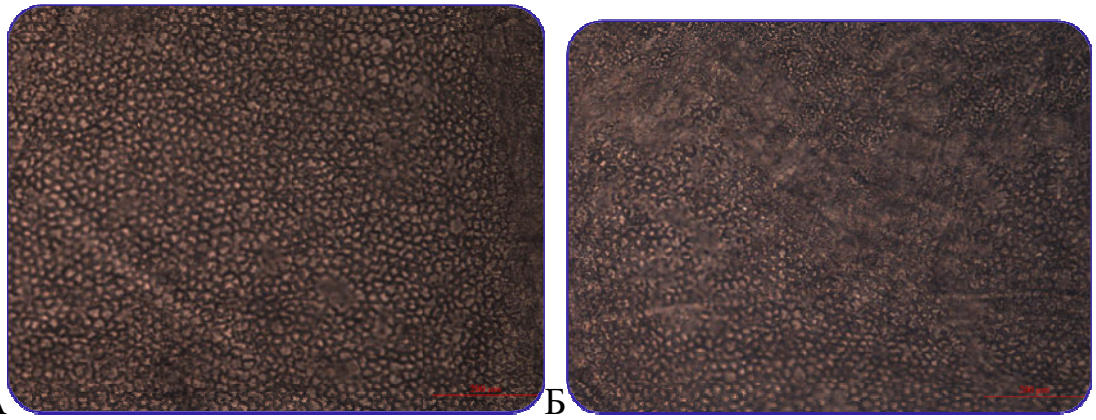
13,4±4,8% (рис. 24А, 25А, 26А), в случае применения микрокератома по технологии 2-х срезов – 10,4±5,0% (рис. 24Б, 25Б, 26Б). Статистический анализ не выявил достоверных различий между группами (p_{m-u} >0,05). Детализированная информация по каждому трансплантату представлена в таблице 34.

Таблица 34

Потеря ЭК в 3-й группе

№ пары	Процент потери ЭК на трансплантатах, сформированных с помощью ФСЛ с низкой плотностью энергии (%)	Процент потери ЭК на трансплантатах, сформированных с помощью микрокератома (%)
1	11,7	7,6
2	6,0	4,7
3	15,2	8,6
4	15,7	14,8
5	18,4	16,5
M±σ	**13,4**±4,8	**10,4**±5,0

*p_{m-u} >0,05



А Б

Рисунок 24 – А. Эндотелий трансплантата, выкроенного при помощи ФСЛ с низкой плотностью энергии. Б. Эндотелий трансплантата, выкроенного из роговицы той же пары глаз с помощью микрокератома (контроль). Увеличение 10х

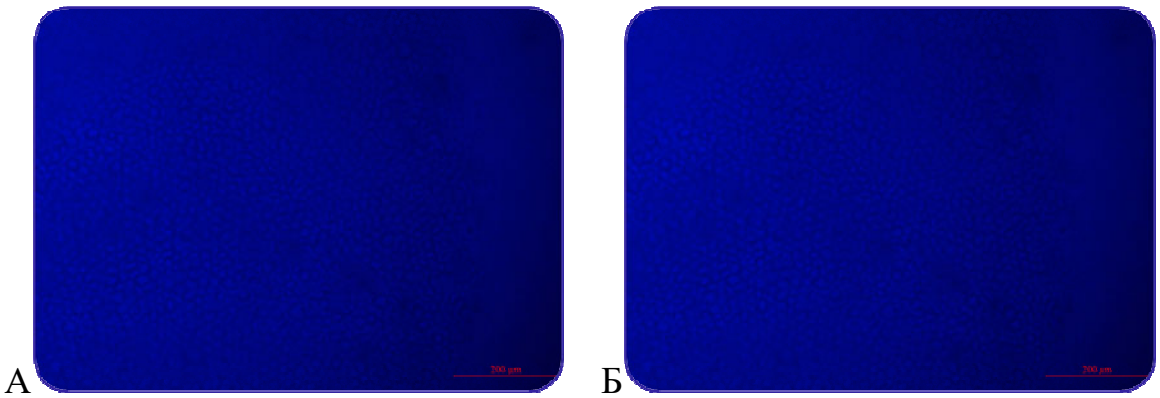


Рисунок 25 – А. Эндотелий трансплантата, выкроенного при помощи ФСЛ с низкой плотностью энергии. Б. Эндотелий трансплантата, выкроенного из роговицы той же пары глаз с помощью микрокератома (контроль). Живые клетки окрашены синим (Calcein Violet 450 AM), идентичный участок, увеличение 10х

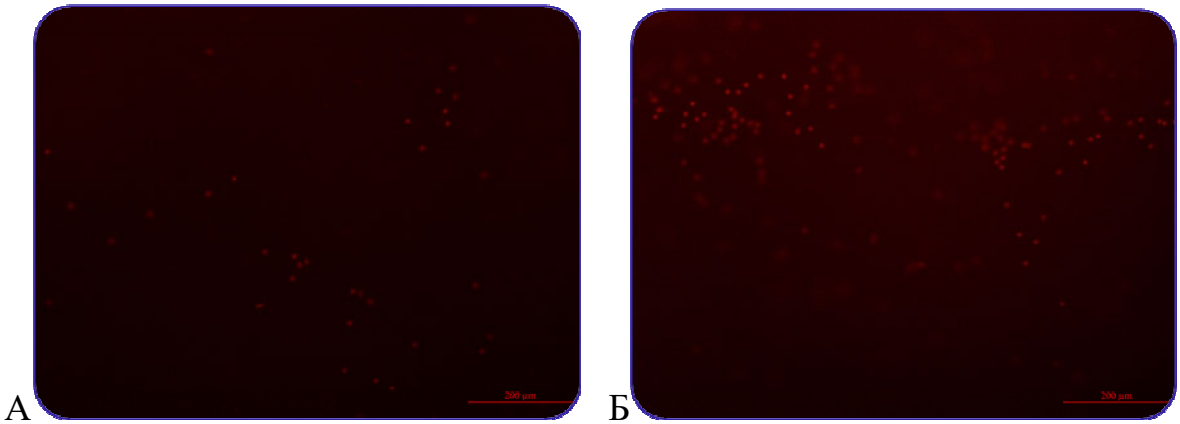


Рисунок 26 – А. Эндотелий трансплантата, выкроенного при помощи ФСЛ с низкой плотностью энергии. Б. Эндотелий трансплантата, выкроенного из роговицы той же пары глаз с помощью микрокератома (контроль). Мертвые клетки окрашены красным (Propidium Iodide), идентичный участок, увеличение 10х.

3.3.4 Сравнительный анализ потери эндотелиальных клеток при формировании трансплантата с помощью эксимерного лазера и механического микрокератома

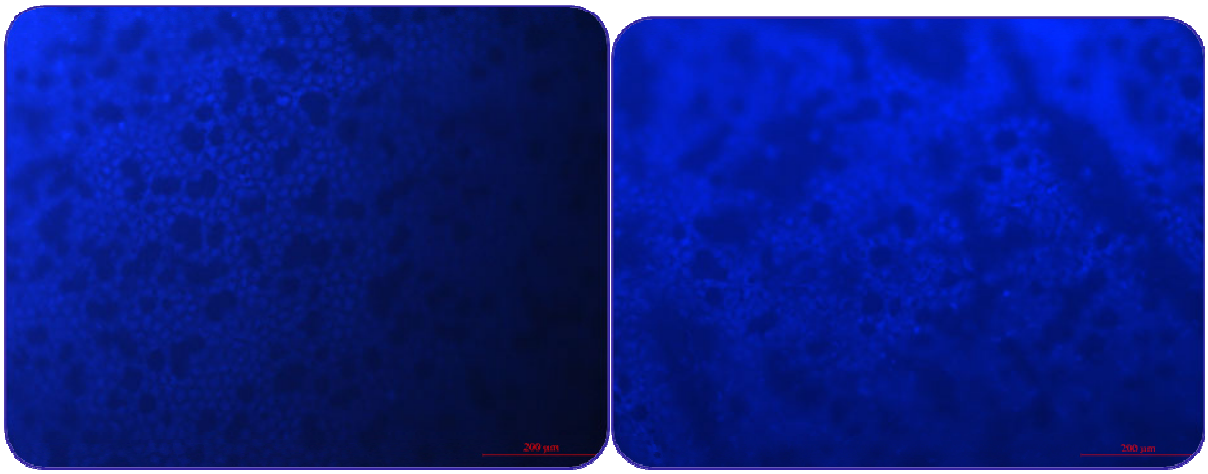
В 4-й группе проводили сравнительный анализ эксимер-ассистированной и микрокератомной техники выкраивания ультратонкого трансплантата для ЗПК. В основной группе, где последовательно использовали механический микрокератом и эксимерный лазер, потеря ЭК составила, в среднем, 10,4±5,8% (рис. 27А, 28А, 29А). Процент гибели ЭК в контрольной группе (рис. 27Б, 28Б, 29Б), где ультратонкий трансплантат заготавливали при помощи 2-х последовательных срезов микрокератомом, был равен 8,1±3,6%. При сравнении потери клеток в первой и второй группах, статистически достоверных различий в гибели эндотелия не выявлено (p_{mu} >0,05). Данные о гибели ЭК в каждом образце отражены в таблице 35.

Таблица 35

Потеря ЭК

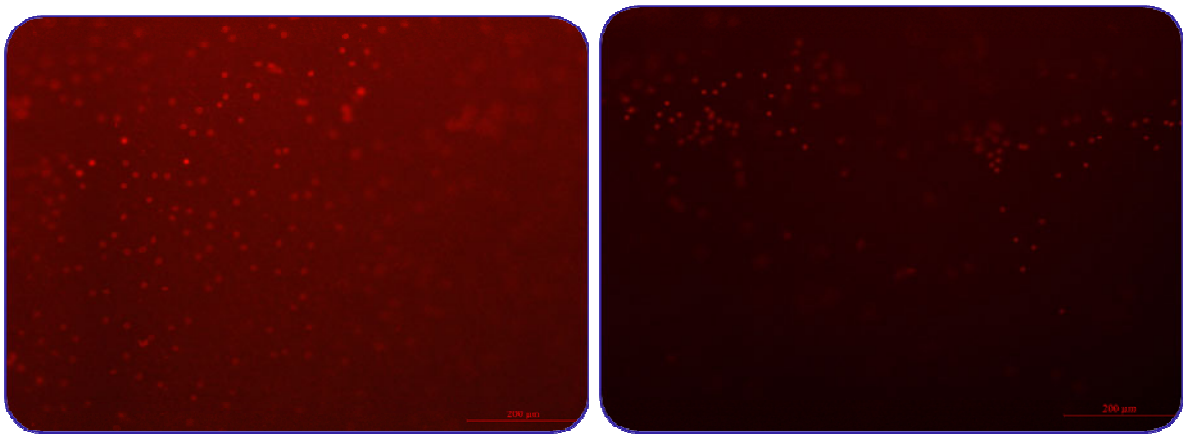
№ пары	Процент потери ЭК на трансплантатах, сформированных с помощью микрокератома и эксимерного лазера (%)	Процент потери ЭК на трансплантатах, сформированных с помощью микрокератома (контроль, %)
1	6,7	9,8
2	7,0	8,9
3	19,4	7,5
4	5,5	5,0
5	11,6	9,2
M±σ	**10,4**±5,8*	**8,1**±3,6*

*p_{mu} >0,05



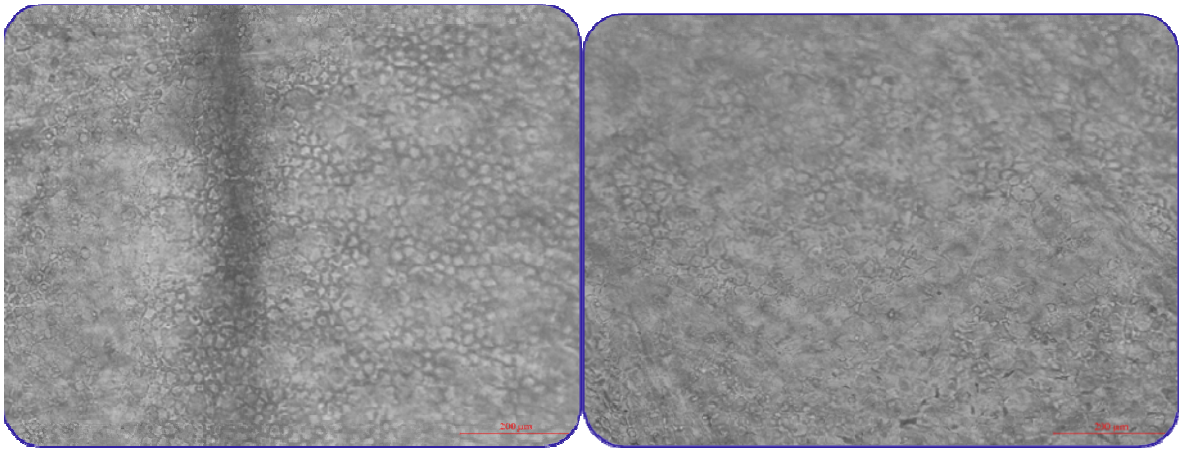
А Б

Рисунок 27 – А. Эндотелий трансплантата, выкроенного с применением эксимерного лазера. Б. Эндотелий трансплантата, выкроенного из роговицы той же пары глаз с помощью микрокератома Moria (контроль). Живые клетки окрашены синим (Calcein Violet 450 AM), идентичный участок, увеличение 10х



А Б

Рисунок 28 – А. Эндотелий трансплантата, выкроенного с применением эксимерного лазера. Б. Эндотелий трансплантата, выкроенного из роговицы той же пары глаз с помощью микрокератома Moria (контроль). Мертвые клетки окрашены красным (Propidium Iodide), идентичный участок, увеличение 10х



А Б

Рисунок 29 – А. Эндотелий трансплантата, выкроенного с применением эксимерного лазера. Б. Эндотелий трансплантата, выкроенного из роговицы той же пары глаз с помощью микрокератома Moria (контроль). Увеличение 10х

Таким образом, исследование с применением витальных красителей для идентификации живых и мертвых клеток подтвердило безопасность разработанных методов заготовки ультратонкого трансплантата для донорского эндотелия. Анализ механического компонента травматизации – аппланации интерфейса ФСЛ продемонстрировал показатели потери ЭК, соотносимые с цифрами, полученными при выкраивании ультратонкого трансплантата с помощью ФСЛ с низкой плотностью энергии. Сравнительная оценка потери ЭК при заготовке трансплантатов с помощью фемтосекундного и эксимерного лазеров выявила соотносимую потерю эндотелия по сравнению с контрольным методом применения автоматического микрокератома по технике 2-х срезов (p_{mu} >0,05).

ГЛАВА 4. ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСТРОФИЕЙ РОГОВИЦЫ

4.1 Хирургические подходы и фармакологическое сопровождение

Целью исследования было создание хирургической технологии реабилитации больных с эндотелитальной дистрофией роговицы, заключающейся в применении ультратонких трансплантатов, заготовленных с помощью фемтосекундного или эксимерного лазеров для оптико-реконструктивной хирургии переднего отрезка глаза на базе ЗПК. Для этого было необходимо разработать ряд хирургических приемов, позволяющих восстановить анатомо-топографические взаимоотношения структур ПК глаза и обеспечить благоприятные условия для трансплантации, в том числе у пациентов с такой сопутствующей патологией, как катаракта, оперированная глаукома, наличие ПК или факичной ИОЛ, проведенные ранее СКП или ЗПК.

4.1.1 Подготовка больного к операции

В предоперационном периоде проводили подробную беседу с пациентом, в ходе которой поясняли суть имеющейся патологии, а также характер предполагаемого вмешательства, его возможные результаты, риски и осложнения.

За 1 сутки до предстоящего операционного вмешательства пациенту назначали антибактериальную терапию в виде инстилляций антибиотика в конъюнктивальную полость (Левофлоксацин 4 раза в день или Моксифлоксацин 3 раза в день). Также проводили гипотензивную терапию с целью профилактики резкого перепада ВГД при разгерметизации глаза во время операции. При наличии диагноза глаукома и постоянной гипотензивной медикаментозной терапии дополняли ее 1-м препаратом. Предпочтение отдавали фиксированным комбинациям.

В ходе предоперационной подготовки проводили премедикацию внутривенным введением Диазепама (0,5% – 2,0 мл). Для профилактики интраоперационных геморрагических осложнений внутривенно вводили раствор Этамзилата (12,5% – 2,0 мл). Далее производили акинезию век по Ван-Линдту и ретробульбарную блокаду (Лидокаин 2% – 2,0). Все манипуляции выполняли по стандартной методике. Анестезию дополняли закапыванием в конъюнктивальную полость анестетика – Алкаин (0,5%) 3 раза с интервалом 5 минут.

Операционное поле обрабатывали раствором Бетадина. Лицо пациента накрывали стерильной салфеткой с прорезью для глаза. Ресницы тщательно изолировали от зоны операции с помощью косметологического пластыря. Устанавливали векорасширитель.

4.1.2 Комбинированное лечение пациентов с дистрофией роговицы Фукса и катарактой: факоэмульсификация с имплантацией ИОЛ и задняя послойная кератопластика

Для достижения мидриаза за 30 минут до операции пациенту инстиллировали в конъюнктивальную полость раствор фиксированной комбинации Тропикамида и Фенилэфрина 3 раза с интервалом в 10 минут.

Операцию, как правило, начинали с удаления эпителия роговицы реципиента скребцом (рис. 30, 31). При небольшом отеке эпителия, не мешающем визуализации, допустимо не удалять его, что ускоряет выписку пациента из стационара (рис. 32).

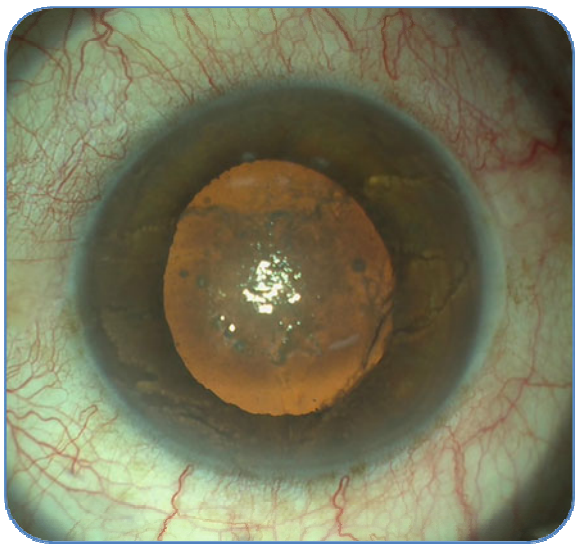


Рисунок 30 – Глаз пациента с ДФ. Визуализируется значительный отек роговицы. Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

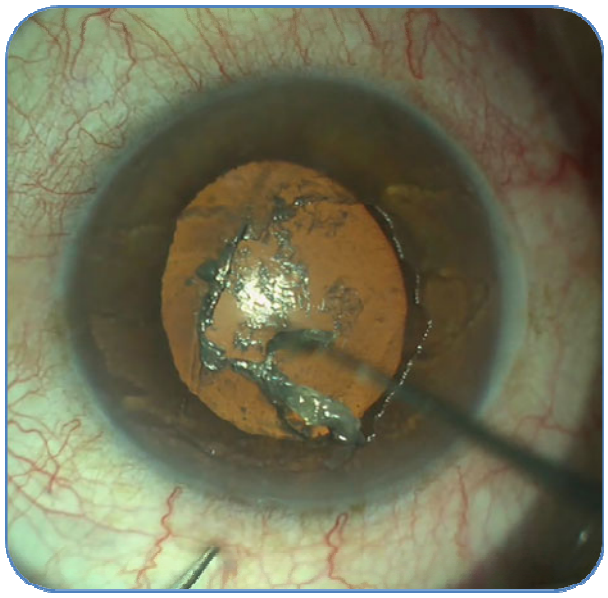


Рисунок 31 – Удаление эпителия скребцом. Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

Рисунок 32 – Вид глаза в начале операции. Визуализируется незначительный отек эпителия, позволяющий не проводить диэпителизацию. Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

Далее, как правило, проводили разметку зоны десцеметорексиса трепановым синим (рис. 33). Почти во всех случаях выбирали метчик диаметром 8 мм. Выполнение этой манипуляции возможно и на других этапах операции. Следующим этапом формировали 2 парацентеза: на 12-ти и 3-х (рис. 34), либо на 12-ти и 9-ти (рис. 35) часах (в зависимости от глаза пациента) в лимбальной зоне роговицы во фронтальной плоскости дозированным копьевидным ножом Many (Япония) 1.1 мм. Такая особенность в расположении парацентезов связана с необходимостью проведения дальнейших манипуляций по кератопластике. При этом парацентез на 12-ти часах выполняли под углом 45^{o} к сагитальной плоскости таким образом, чтобы выходящая в ПК часть канала имела ширину в ½ от входящей, то есть порядка 0,5-0,6 мм, что обеспечивало стабильную фиксацию ирригационной трубки и предсказуемость направления ирригационного потока (рис. 36).

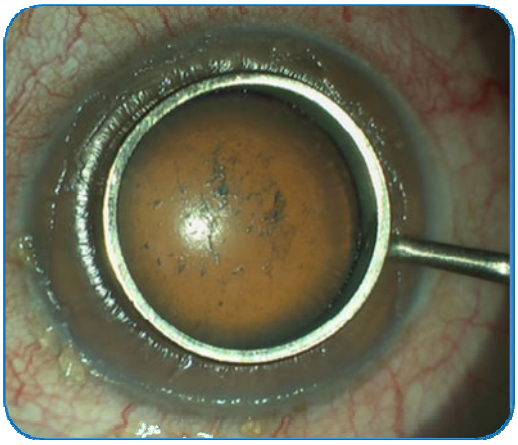


Рисунок 33 – Выполнение разметки зоны десцеметорексиса. Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

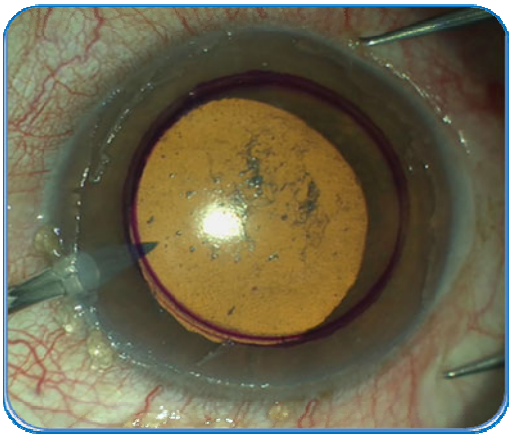


Рисунок 34 – Выполнение парацентеза на 3-х часах (правый глаз). Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

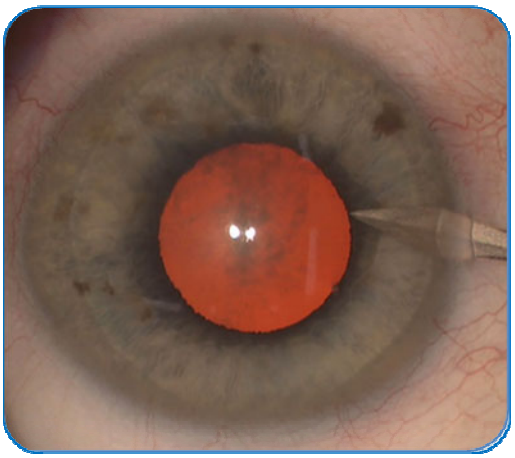


Рисунок 35 – Выполнение парацентеза на 9-ти часах (левый глаз). Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

Рисунок 36 – Создание парацентеза на 12-ти часах под углом 45^{o} к сагитальной плоскости. Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

Основной доступ в виде туннельного разреза роговицы длиной 2-2,5 мм с началом в лимбальной зоне всегда выполняли с височной стороны, соответственно, на 3-х часах для левого глаза (рис. 37) и на 9-ти для правого (рис. 38). Применяли нож Mani 2.0 мм (Япония).

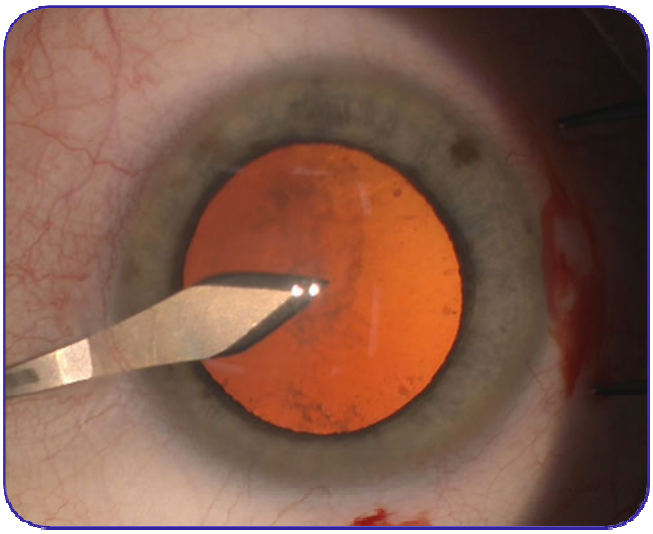


Рисунок 37 – Создание основного доступа для факоэмульсификации на 3-х часах (левый глаз). Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

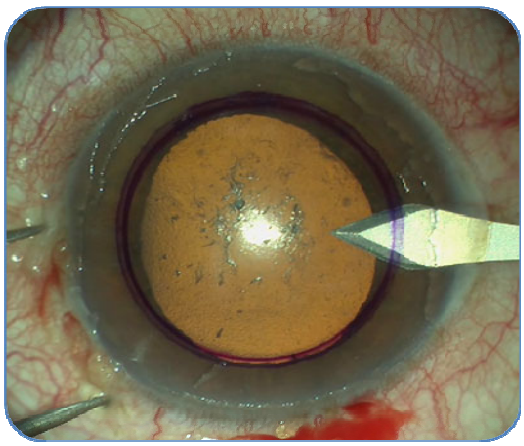


Рисунок 38 – Создание основного доступа для факоэмульсификации на 9-ти часах (правый глаз). Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

Капсулорексис выполняли с помощью цангового пинцета через парацентез, что обеспечивало стабильность ПК и прогнозируемость манипуляции. При проведении «новой тройной процедуры» для обеспечения стабильного положения ИОЛ в капсульном мешке при проведении дальнейших манипуляции целесообразно формирование капсулорексиса относительно небольшого диаметра: 5.0-5.2 мм (рис. 39).

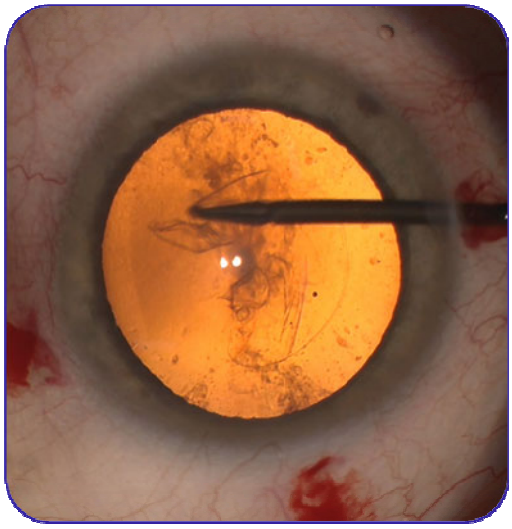


Рисунок 39 – Формирование капсулорексиса при ФЭ+ИОЛ+ЗПК. Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

Гидродиссекцию проводили через основной доступ с помощью канюли по наиболее распространенной методике (рис. 40).

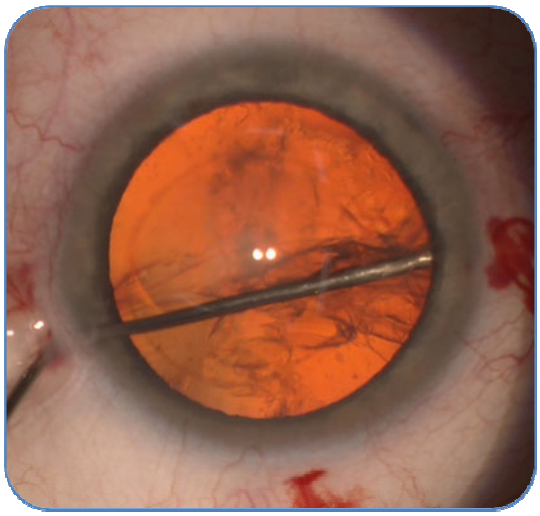


Рисунок 40 – Гидродиссекция при ФЭ+ИОЛ+ЗПК через основной темпоральный доступ. Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

Факоэмульсификацию выполняли с помощью приборов Infinity или Centurion (Alcon, США) с применением торсионного ультразвука для минимизации воздействия на ткани глаза. Для раскола ядра использовали технику «lolly-pop». При операции на правый глаз факоэмульсификатором манипулировали правой рукой, на левый, соответственно, левой (рис. 41).

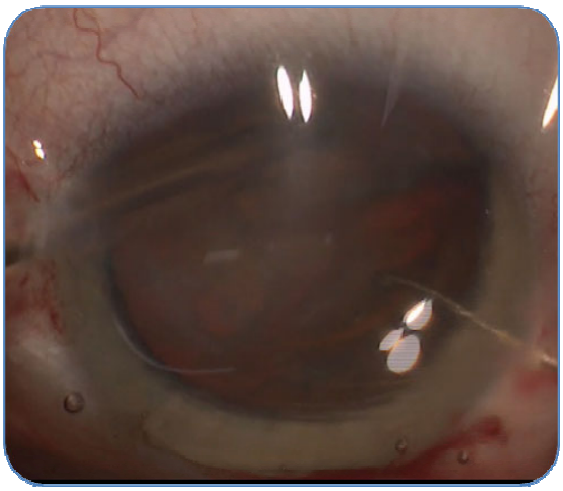


Рисунок 41 – Раскол ядра при хирургическом лечении левого глаза. Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

Хрусталиковые массы аспирировали с применением бимануальной системы (рис. 42).

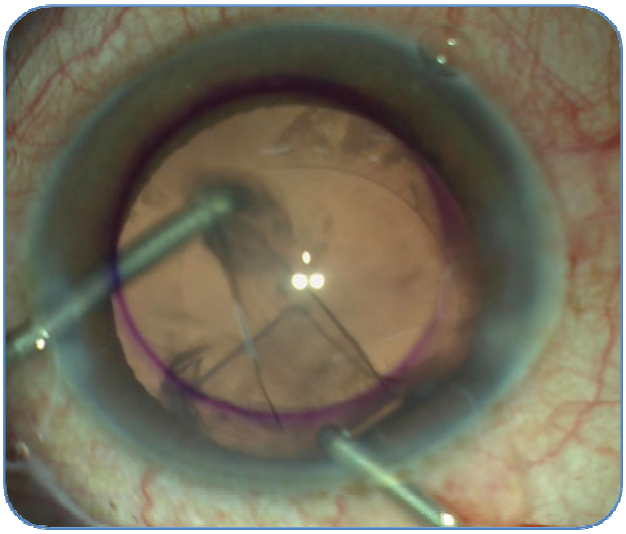


Рисунок 42 – Аспирация хрусталиковых масс с применением бимануальной системы. Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

Для стабилизации капсульного мешка имплантировали ВКК диаметра 12 или 13 мм. Для избегания нагрузки на связочный аппарат использовали инжекторную технику с фиксацией дистальной части ВКК крючком Сински (рис. 43).

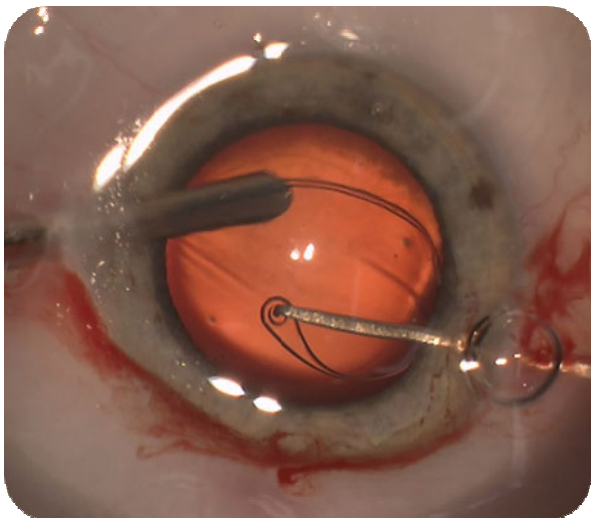


Рисунок 43 – Имплантация ВКК с помощью инжектора и крючка Сински. Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

Гидрофобную ИОЛ имплантировали с помощью автоматизированной системы на электрическом приводе (рис. 44). Для обеспечения максимально качественного удаления вискоэластика на следующем этапе хирургии целесообразно применение когезивного препарата. Расчет ИОЛ был выполнен на СЭ –1.5 дптр у пациентов с эмметропией и гиперметропией, с учетом вероятного гиперметропического сдвига рефракции, а также значений послеоперационного астигматизма для избегания попадания в смешанный астигматизм. У пациентов с миопией, большинство из которых высказало пожелание иметь максимально высокое зрение на близкой дистанции, расчет ИОЛ был выполнен на СЭ – 3.0 дптр.

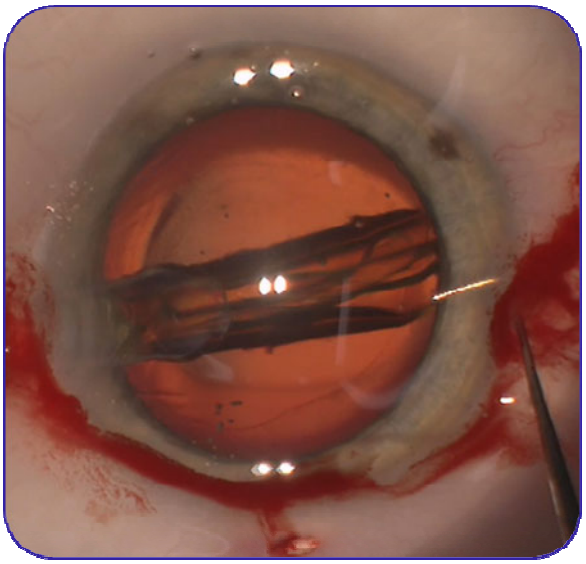


Рисунок 44 – Имплантация гидрофобной ИОЛ с помощью автоматизированной системы на электрическом приводе. Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

Вискоэластик тщательно аспирировали из-под ИОЛ с помощью бимануальной системы (рис. 45).

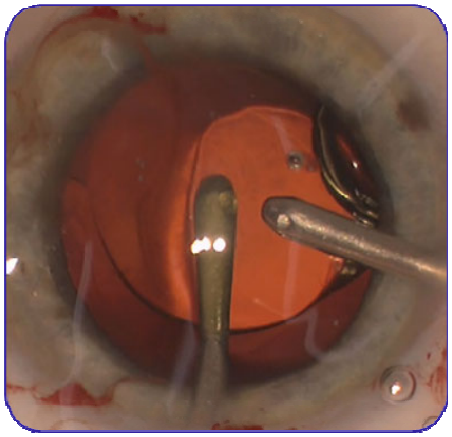


Рисунок 45 – Вымывание вискоэластика из-под ИОЛ с помощью бимануальной системы. Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

ПК восполняли когезивным вискоэластиком и с помощью обратного крючка Сински выполняли десцеметорексис диаметром 8 мм. Далее центростремительно подтягивание ДМ реципиента (рис. 46 А, Б). Этот этап целесообразно выполнять в условиях мидриаза с применением коаксиального освещения микроскопа. Красный рефлекс обеспечивает качественную визуализацию ДМ реципиента. В случае отсутствия красного рефлекса и плохой визуализации, целесообразно окрасить ДМ реципиента трепановым синим.

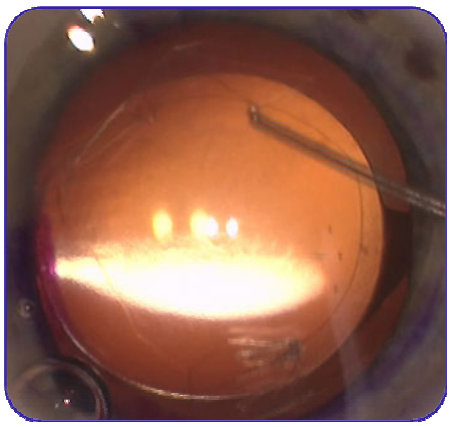
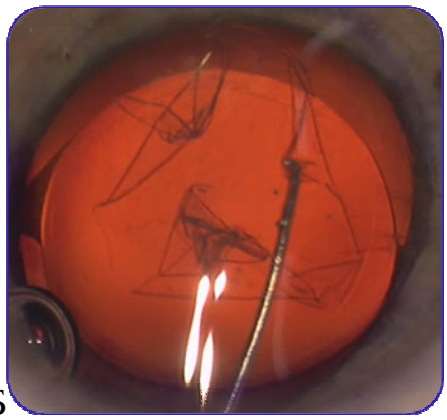
А  Б 

Рисунок 46 – А, Б. Формирование десцеметорексиса с помощью обратного крючка Сински. Центростремительное подтягивание ДМ реципиента. Визуализируется ИОЛ в капсульном мешке, края оптики прикрыты передней капсулой. Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

ДМ удаляли с помощью цангового пинцета калибра 25 Ga (Alcon, США). Как правило, при ДФ удается удалить ее единым конгломератом, что, вероятнее всего, связано с ее патологическим утолщением, которое происходит при этом заболевании (рис. 47).

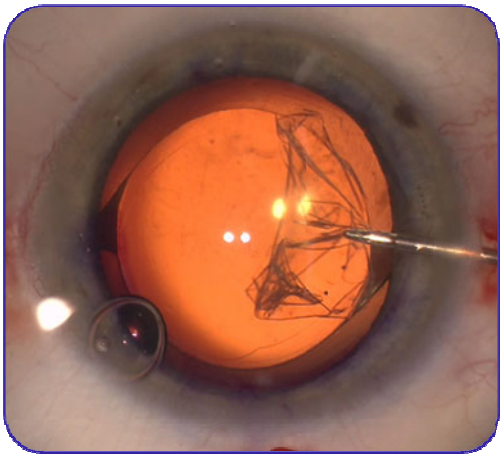


Рисунок 47 – Удаление ДМ реципиента с помощью цангового пинцета калибра 25 Ga. Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

Для выполнения следующего этапа необходимо сузить зрачок. Чаще всего этого удается добиться введением в ПК раствора ацетилхолина. В таком случае, формирование колобомы радужки на 6-ти часах не представляет затруднений. Эта манипуляция необходима для предотвращения зрачкового блока пузырем воздуха в раннем п/о периоде. Как правило, ее формировали с помощью загнутой иглы калибра 23 Ga и крючка Сински (рис. 48).

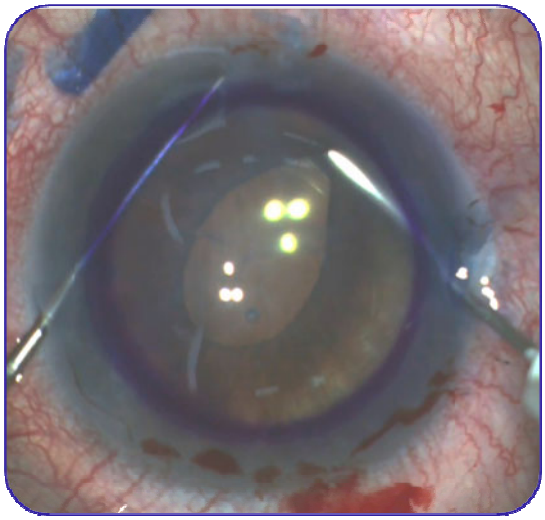


Рисунок 48 – Формирование колобомы радужки на 6-ти часах с помощью загнутой иглы калибра 23 Ga и крючка Сински. Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

В случаях, когда пациенту противопоказаны холиномиметики, как, например, при бронхиальной астме, сузить зрачок можно механически, с помощью цангового пинцета без зубчиков (25 Ga Alcon, США), что обеспечивает минимизацию травматизации радужки (рис. 49 А, Б). Далее формировали колобому с помощью загнутой иглы калибра 23 Ga и крючка Сински (рис. 49 В).

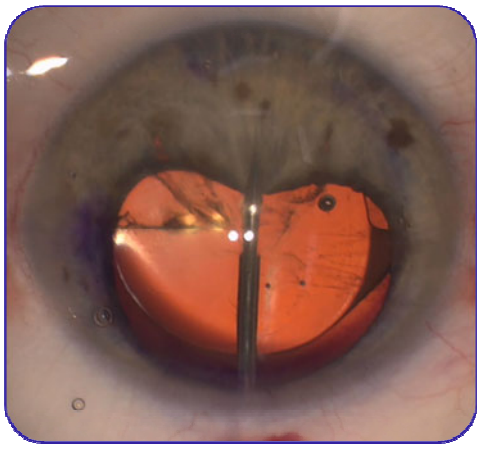
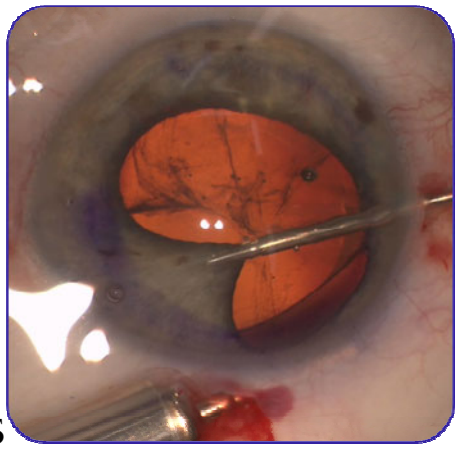
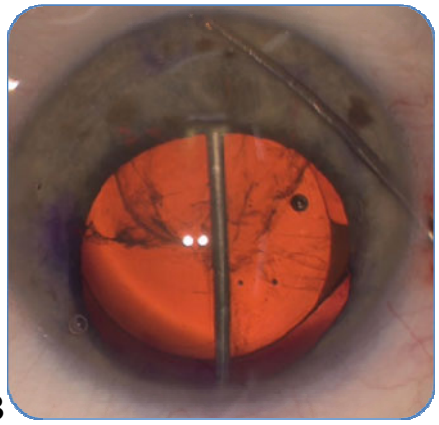
А  Б 

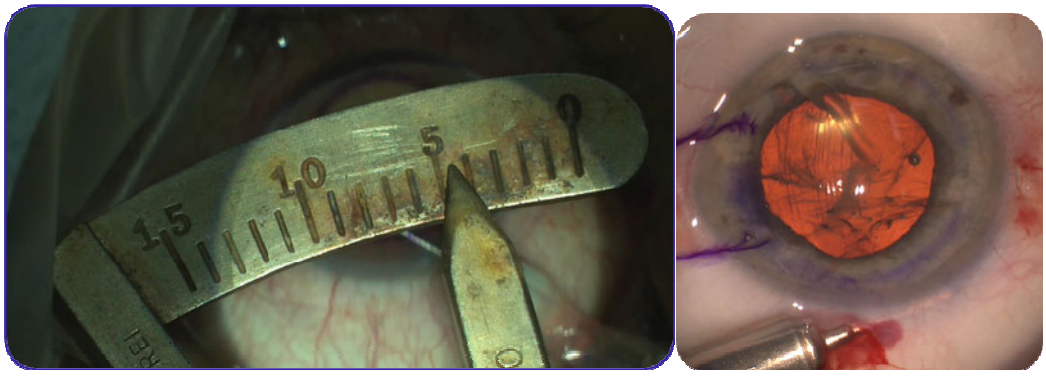
Рисунок 49 – А, Б. Техника механического сужения зрачка с помощью цангового пинцета без зубчиков (25 Ga Alcon, США). Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5



В

Рисунок 49 – В. Формирование колобомы радужки на 6-ти часах с помощью загнутой иглы калибра 23 Ga и крючка Сински
после механического сужения зрачка. Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

Следующим этапом устанавливали ирригацию с Infinity или Centurion в ПК глаза через парацентез роговицы на 12-ти часах (рис. 50 Б). Далее с височной стороны проводили разметку основного разреза (4,5 мм) с помощью циркуля, окрашенного трепановым синим (рис. 50 А, Б).



А Б

Рисунок 50 – А, Б. Разметка основного разреза с височной стороны циркулем (4,5 мм). Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

Далее разрез расширяли до необходимых для трансплантации 4,5 мм расслаивателем Mani (Япония, рис. 51). С помощью аспирационной системы тщательно удаляли вискоэластик из ПК (рис. 52).

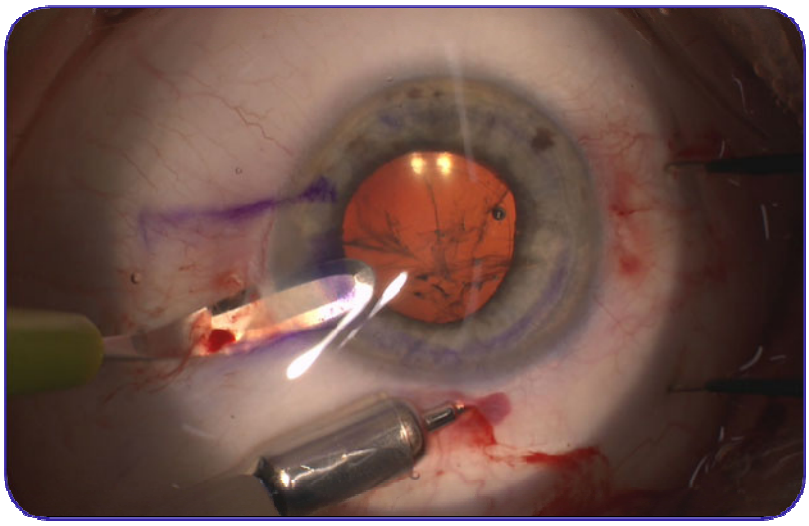


Рисунок 51 – Расширение основного доступа до 4,5 мм расслаивателем Mani (Япония). Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

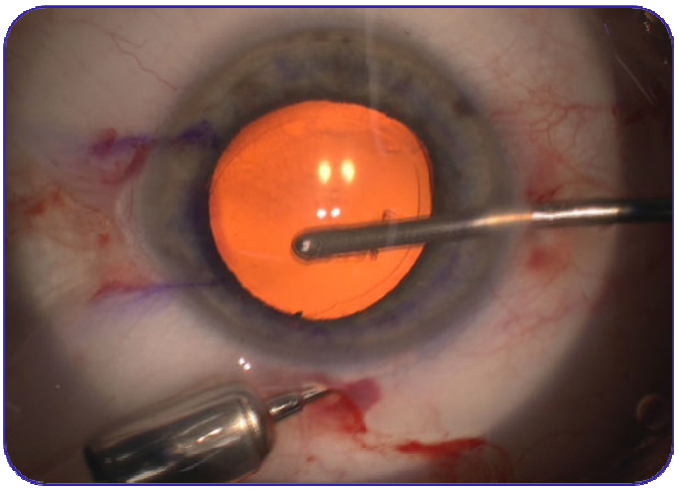


Рисунок 52 – Удаление вискоэластика из ПК с помощью аспирационной системы. Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

Готовый трансплантат задних слоев роговицы окрашивали с помощью трепанового синего (Membrane Blue, Dorc, Нидерланды рис 53.).

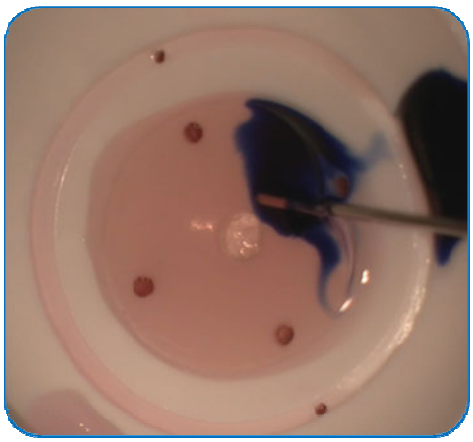
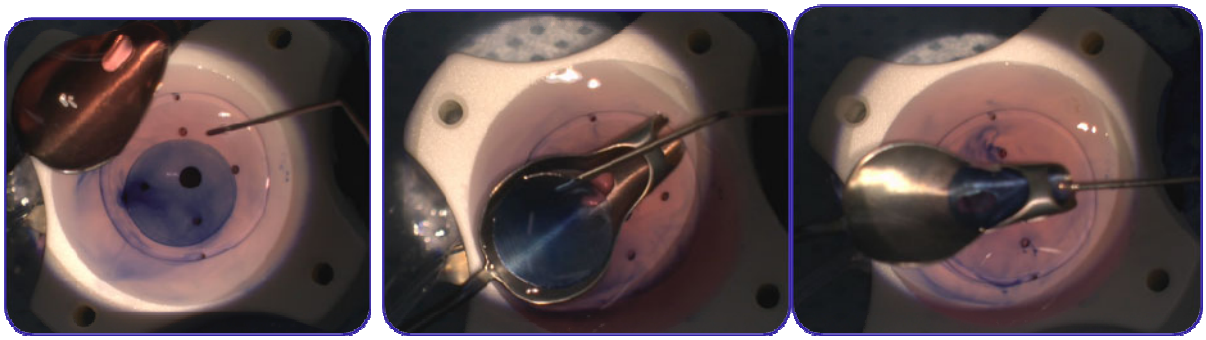


Рисунок 53 – Вариант окрашивания трансплантата с помощью трепанового синего непостредственно в вакуумном трепане Barron (США). Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

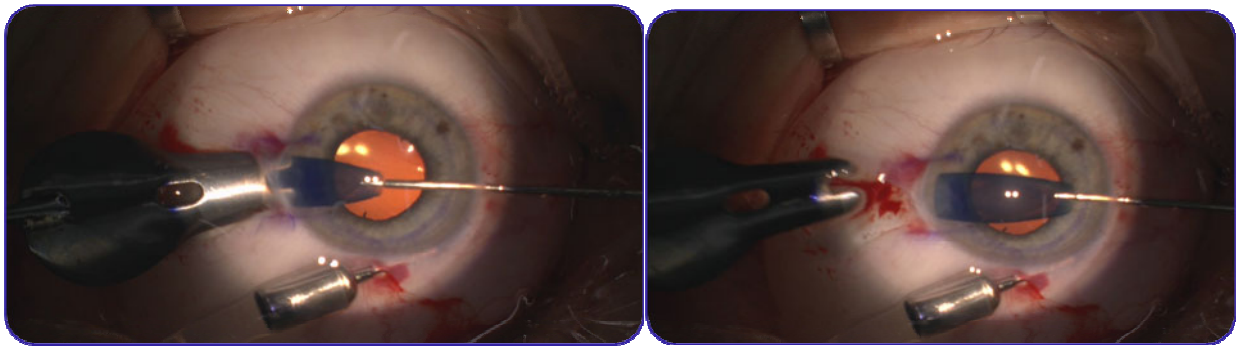
Полость трепана заполняли раствором для хранения роговицы производства ООО «Научно-экспериментальное производство Микрохирургия глаза» (Россия, ТУ 9393-013-29039336-2007, регистрационное удостоверение № ФСР2010106650), не прикасаясь к эндотелиальной стороне трансплантата, шпателем перемещали его в глайд Бузина (рис 54 А, Б). На задний эпителий наносили небольшое количество когезивного вискоэластика для его защиты при трансплантации. С помощью цангового пинцета без зубчиков (25 Ga Alcon, США) трансплантат позиционировали в узкой сати глайда (рис 54 В).



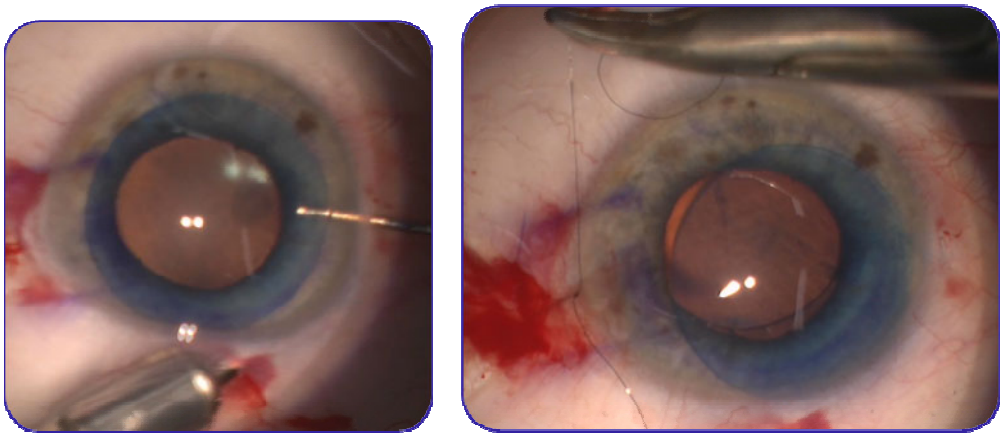
А Б В

Рисунок 54 – А, Б, В. Позиционирование трансплантата в глайд Бузина. Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

Трансплантацию проводили с помощью того же цангового пинцета при использовании активной ирригации, управляемой педалью. Давление поддерживали на уровне 50 см вод. ст. (рис. 55 А, Б, В). Для минимизации травматизации эндотелия донора кончик глайда Бузина помещали непосредственно в основной разрез (рис. 55А). Ирригационный поток использовали для расправления трансплантата. Основной разрез герметизировали с помощью узлового шва (нейлон 10/0, Mani, Япония, рис. 55В).



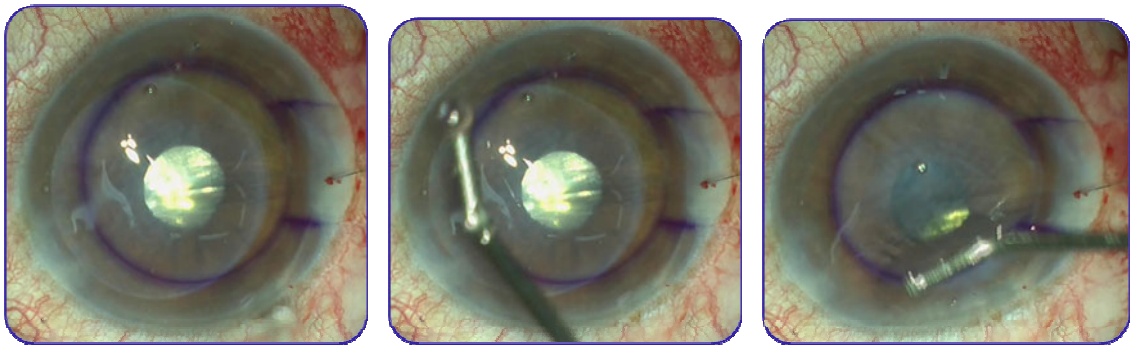
А Б



В Г

Рисунок 55 – А. Трансплантация, кончик глайда Бузина находится непосредственно в основном разрезе. Б. Трансплантат в ПК, зафиксирован пинцетом. В. Трансплантат разложен и центрирован в ПК. Г. Наложение узлового шва на основной разрез. Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

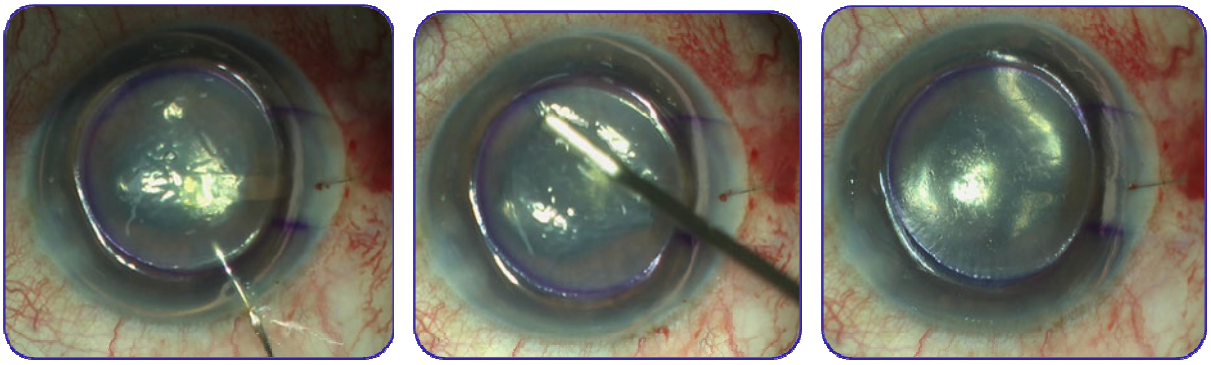
При децентрации трансплантат может быть центрирован поглаживающими движениями канюли в сторону, в которую его необходимо переместить (рис. 56 А, Б, В). Поверхность роговицы при этом смачивают BSS.



А Б В

Рисунок 56 – А. Трансплантат децентрирован. Б, В. Центрация трансплантата поглаживающими движениями канюли. Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

ПК глаза заполняют стерильным воздухом с помощью канюли (рис. 57А). Поглаживающими движениями по поверхности роговицы реципиента удаляют жидкость из интерфейса (рис. 57 Б). Добавляют воздух в ПК глаза до ее заполнения. Нормотензия или небольшая гипертензия являются желательным результатом. В течение 10 минут для удаления остаточной влаги из интерфейса и дегитратации стромы реципиента роговицу подсушивают с помощью лампы операционного микроскопа (рис. 57 В).



А Б В

Рисунок 57 – А. Заполнение ПК глаза стерильным воздухом. Б. Удаление жидкости из интерфейса поглаживающими движениями канюли. В. Дегидратации стромы реципиента и интерфейса подсушивают с помощью лампы операционного микроскопа, вид глаза в конце операции. Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

Как правило, контроль положения трансплантата не представляет затруднений. Для улучшения визуализации по оси Z современные микроскопы могут быть оборудованы системой ОКТ, которая позволяет интраоперационно оценить адгезию трансплантата. Изображение, полученное с помощью системы ОКТ микроскопа Leika Proveo 8, демонстрирует полную адаптацию ультратонкого трансплантата к задней поверхности роговицы реципиента (рис. 58).

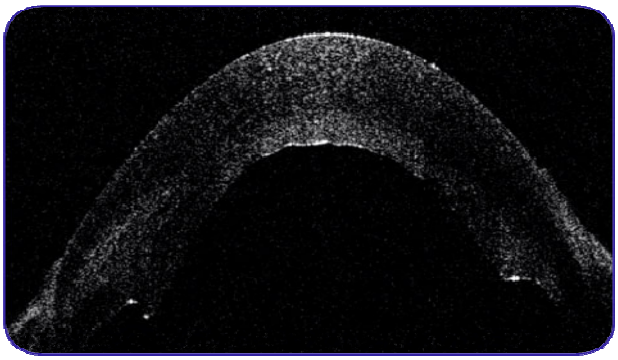


Рисунок 58 – Изображение, полученное методом интраоперационной ОКТ, демонстрирует полную адгезию ультратонкого трансплантата к задней поверхности роговицы реципиента

Операцию завершали инъекцией Дексаметазона (0,4% – 0,5 мл) под конъюнктиву глаза реципиента. Инстиллировали раствор Моксифлоксацина 0,5% или Левофлоксацина 0,5% и закладывали гель Декспантенола 5% в конъюнктивальную полость. На глаз накладывали асептическую монокулярную повязку. Внутривенно, при отсутствии противопоказаний, вводили раствор Дексаметазона (0,4% – 2,0 мл).

4.1.3 Задняя послойная кератопластика у пациентов с псевдофакичной буллёзной кератопатией

Для достижения миоза за 30 минут перед операцией пациенту инстиллировали в конъюнктивальную полость 1% раствор Пилокарпина 3 раза с интервалом в 10 минут.

Как правило, у больных с БК, перенесших нередко неоднократное хирургическое лечение глаза, эпителиальный отек роговицы более выражен, чем у пациентов с ДФ. В таком случае биомикроскопическая оценка состояния стромы может быть затруднена, и решающее значение для выбора хирургической тактики имеет ОКТ. В случае отсутствия выраженного фиброза стромы и ее толщине, не превышающей 900 мкм, выбор стоит сделать в сторону ЗПК даже при выраженном отеке эпителия роговицы пациента.

Фото иллюстрирует выраженный эпителиальный отек роговицы пациента с псевдофакичной БК (рис. 59). ОКТ демонстрирует отсутствие выраженных изменений стромы и ее толщину около 600 мкм при суммарной ЦТР более 2000 мкм (рис. 60 А, Б).

Рисунок 59 – Фото глаза пациентки Б. с псевдофакичной БК до операции.

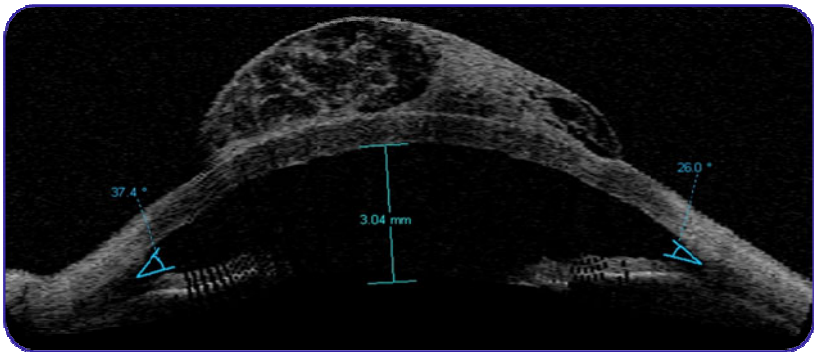


Рисунок 60 – А. ОКТ пациентки Б. с выраженной буллёзностью переднего эпителия роговицы до операции

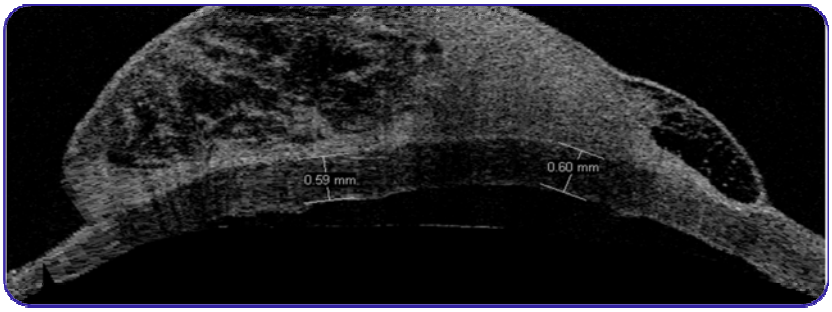


Рисунок 60 – Б. ОКТ пациентки Б. с выраженной буллёзностью переднего эпителия роговицы до операции. Толщина стромы – около 600 мкм

При условии состоятельности капсульного мешка и находящейся внутри него в правильном положении ИОЛ, техника ЗПК при БК мало отличается от описанной выше при ДФ. Трансплантацию осуществляли через

4,5 мм роговичный лимбальный темпоральный туннельный разрез с помощью глайда Бузина (рис. 61 А, Б). При наличии насечек после перенесенной ранее РКТ ее проводили через корнеосклеральный доступ такого же калибра (рис. 62 А, Б).

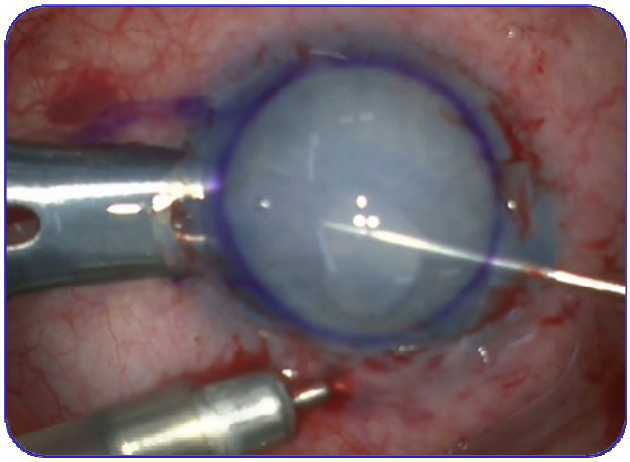


Рисунок 61 – А. Трансплантация через роговичный лимбальный доступ калибра 4,5 мм у пациента с псевдофакичной БК. Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

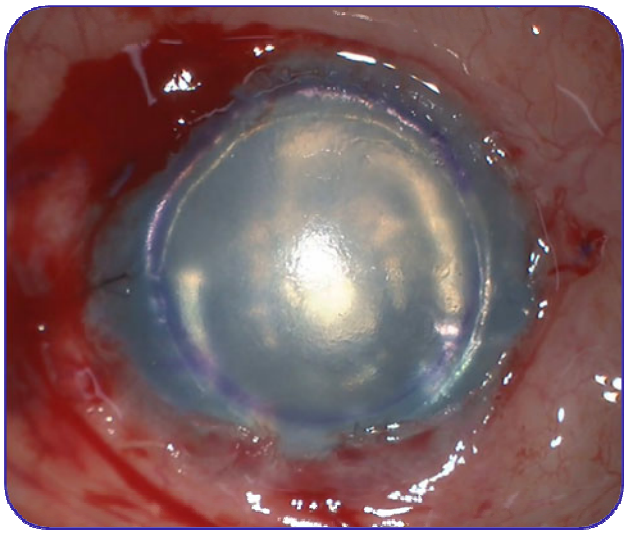


Рисунок 61 – Б. Трансплантация через роговичный лимбальный доступ калибра 4,5 мм у пациента с псевдофакичной БК. Трансплантат расправлен и центрирован. ПК глаза заполнена воздухом. Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

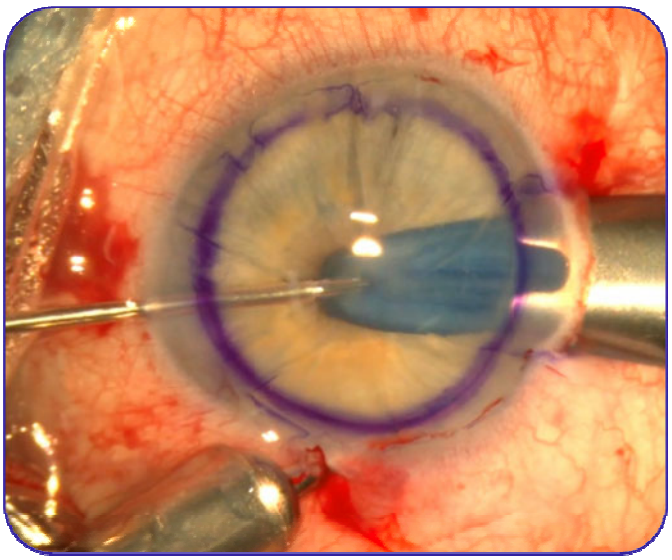


Рисунок 62 – А. Трансплантация через корнеосклеральный доступ калибра 4,5 мм у пациента с псевдофакичной БК после РКТ. Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

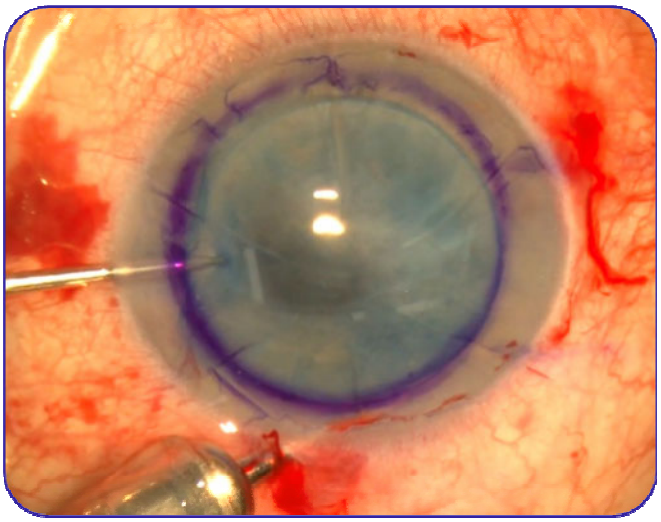


Рисунок 62 – Б. Трансплантация через корнеосклеральный доступ калибра 4,5 мм у пациента с псевдофакичной БК после РКТ. Трансплантат расправлен и центрирован. Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

При адекватной дооперационной оценке состояния стромы, ЗПК позволяет восстановить прозрачность всех слоев роговицы глаза у пациентов с БК, независимо от степени отека эпителия до операции (рис. 63, 64).

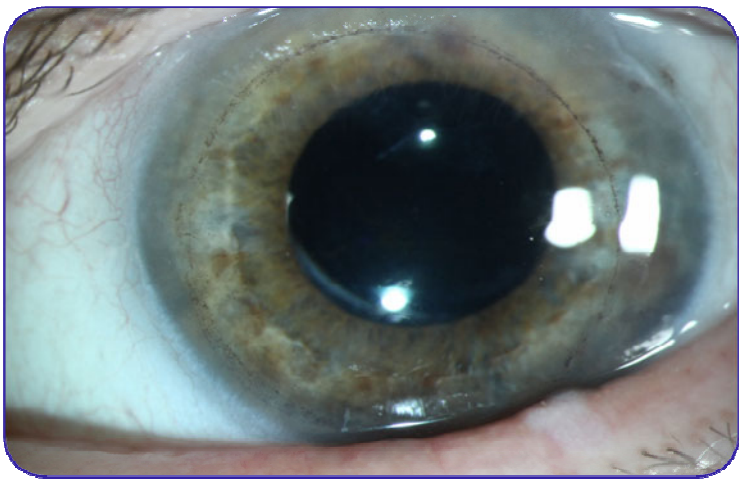


Рисунок 63 – Фото глаза пациентки Б. с псевдофакичной БК через 12 мес. после ЗПК. Все слои роговицы прозрачны

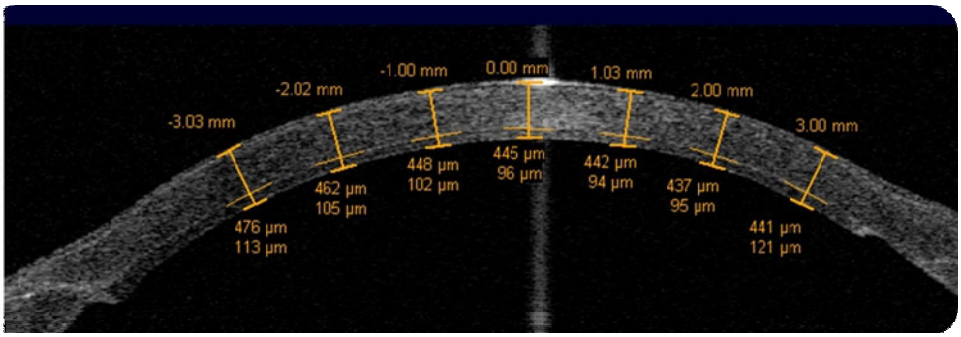


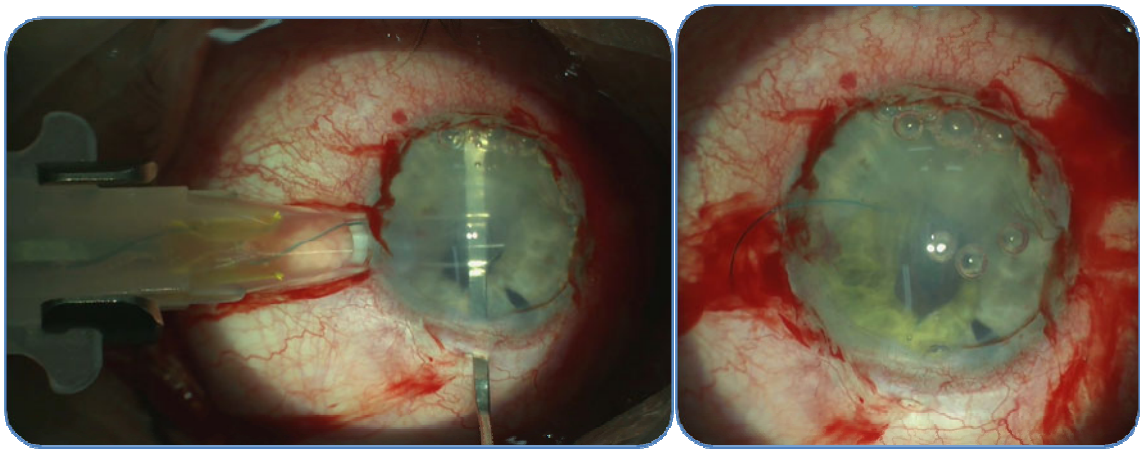
Рисунок 64 – ОКТ роговицы пациентки Б. с псевдофакичной БК через 12 мес. после ЗПК. ЦТР=541 мкм

4.1.4 Задняя послойная кератопластика у пациентов с буллёзной кератопатией и афакией

И афакия и БК сами по себе представляют серьезную проблему, а при их сочетании сложность задачи, которую должен решить хирург, увеличивается на порядок. При коррекции афакии у пациентов с БК выбор модели ИОЛ и способа ее фиксации является решающим фактором, определяющим возможность выполнения последующих этапов хирургии, подразумевающих ЗПК с возможностью полного атравматического расправления трансплантата и необходимость обеспечения качественной воздушной тампонады ПК глаза. При этом гидрофильные ИОЛ не

применимы в данной ситуации, т.к. они имеют возможность помутнения при контакте с воздухом или газовоздушной смесью.

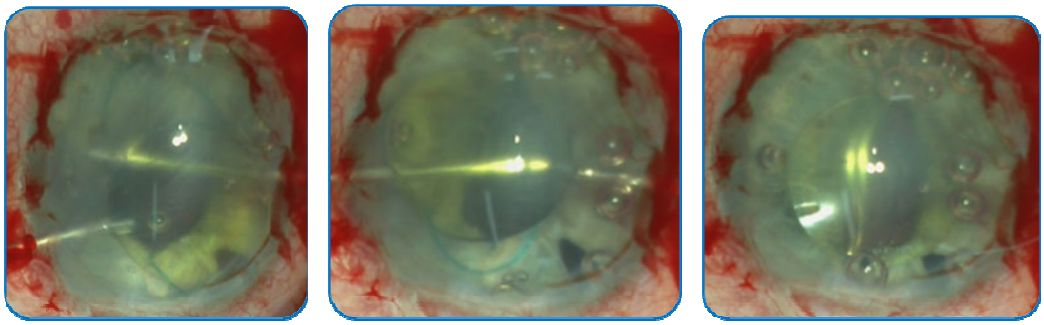
При лечении пациентов с афакией и БК в ходе данной работы применили описанный ниже подход. После диэпителизации и формирования хирургического доступа с шириной туннеля 2,75 мм выполняли переднюю витрэктомию. Гидрофобную 3-хчастную ИОЛ (Alcon, США) имплантировали в ПК глаза с помощью автоматической системы с электрическим приводом (рис. 65 А, Б, В).



А Б

Рисунок 65 – А. Имплантация гидрофобной 3-хчастной ИОЛ, шпатель закрывает зрачок, как страховка от дислокации ИОЛ в заднюю камеру. Б. ИОЛ разложена в ПК глаза, 1 гаптический элемент фиксирован в основном разрезе для страховки от дислокации ИОЛ в заднюю камеру. Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

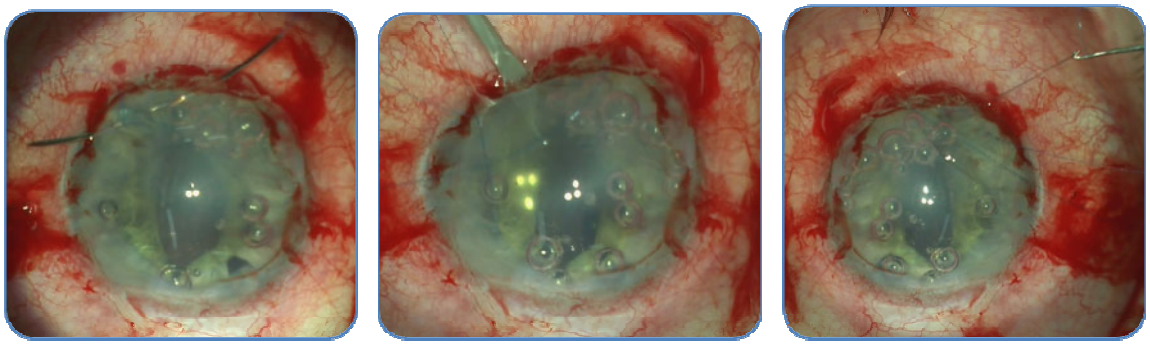
Далее с помощью бимануальной техники с применением 2-х цанговых пинцетов калибра 25Ga (Alcon, США), гаптические элементы репозировали за радужку, ущемляя ИОЛ в просвете зрачка (рис. 66 А, Б, В).



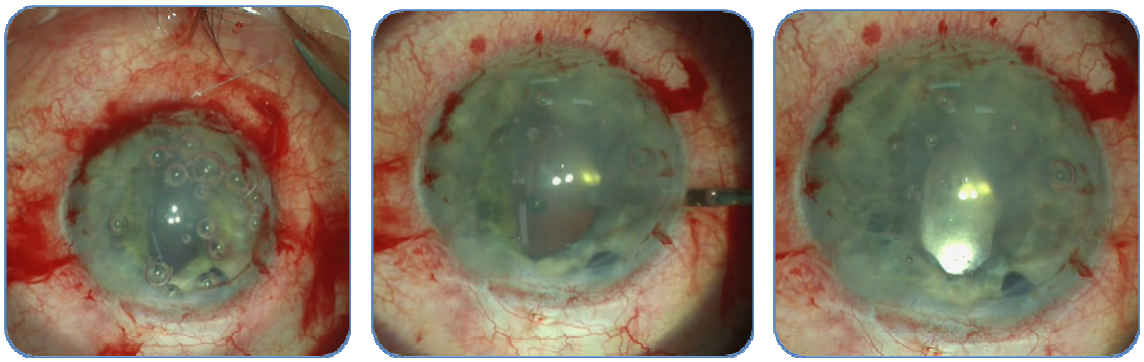
А Б В

Рисунок 66 – А, Б, В. Ущемление 3-хчастной ИОЛ в зрачке. Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

Гаптические элементы фиксировали к радужке, далее проводили репозицию оптической части ИОЛ в заднюю камеру глаза (рис. 67 А, Б, В, Г, Д, Е).



А Б В



Г Д Е

Рисунок 67 – А, Б, В, Г– шовная фиксация 3-хчастной ИОЛ за гаптическую часть к радужке. Д – репозиция оптики в заднюю камеру. Е – ИОЛ в задней камере, центрирована. Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

Описанная техника фиксации ИОЛ позволяет осуществить необходимые манипуляции достаточно быстро и предсказуемо, при этом ИОЛ не препятствует выполнению последующих этапов операции. Колобому радужки формируют на 5-7-и часах с помощью загнутой иглы калибра 30 Ga и крючка Сински (рис. 68).

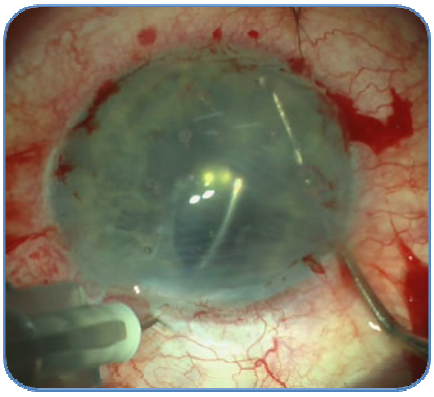


Рисунок 68 – Создание колобомы радужки. ИОЛ центрирована. Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

Трансплантацию провели через стандартный 4,5 мм доступ (рис. 69). Давление в активной ирригационной системе составило 50 см водного столба. ПК тампонировали воздухом (рис. 70). Тампонада была полноценной, не наблюдали утечку воздуха в заднюю камеру.

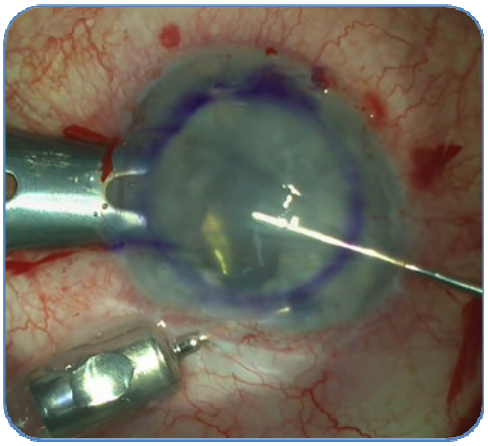


Рисунок 69 – Трансплантация у пациента с подшитой 3-хчастной ИОЛ. Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

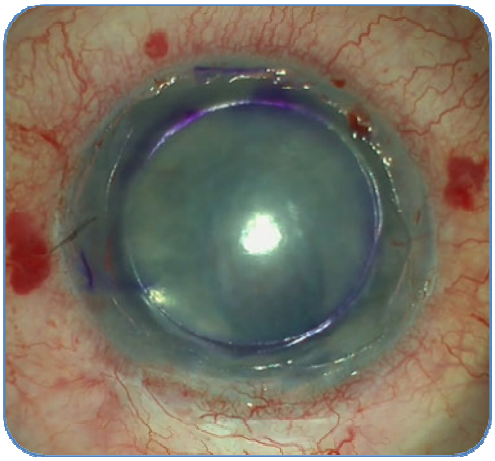


Рисунок 70 – Трансплантат центрирован. ПК тампонирована воздухом. Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

4.1.5 Задняя послойная кератопластика у пациентов с буллёзной кератопатией и имплантированной переднекамерной ИОЛ

«Хорошая афакия лучше плохой артифакии» – это выражение, уже давно ставшее поговоркой среди катарактальных хирургов, является не менее актуальным для трансплантологов, ведь именно осложнения хирургии катаракты являются основной причиной развития БК и ведут к необходимости пересадки донорской роговицы.

Одним из наименее желательных вариантов коррекции афакии является имплантация ПК ИОЛ, т.к. данный подход неизбежно приводит к гибели ЭК. По этой причине эксплантация ПК ИОЛ является обязательным этапом при трансплантации жизнеспособного эндотелия. Определение модели ИОЛ, которая может быть обнаружены в ПК глаза, является важным моментом операции. Если это невозможно сделать на дооперационном этапе в связи с плохой визуализацией, то после удаление эпителия, как правило, оценка может быть произведена. Нередко в ПК глаза можно обнаружить заднекамерные модели S-образных гидрофильных и гидрофобных акриловых одночастных ИОЛ. Такого рода линзы могут быть разрезаны непосредственно в ПК соответствующими ножницами и эксплантированы по

частям, что позволяет провести трансплантацию через стандартный 4,5 мм доступ. Если же в ПК визуализируется ИОЛ из ПММА, то для проведения операции необходимо использовать 6 мм доступ, т.к. разрезать такого рода ИОЛ в ПК глаза, не травмировав окружающие ткани, технически сложно, и с точки зрения безопасности целесообразно расширить основной разрез до размера, соответствующего диаметру оптики линзы (рис. 71). При применении описанного подхода эксплантация ИОЛ, как правило, не вызывает затруднений и выполняется с помощью цангового пинцета (рис. 72). Проведение передней витрэктомии в полном объеме является обязательным этапом операции и обеспечивает возможность качественной фиксации заднекамерной ИОЛ на последующих этапах хирургии (рис. 73).

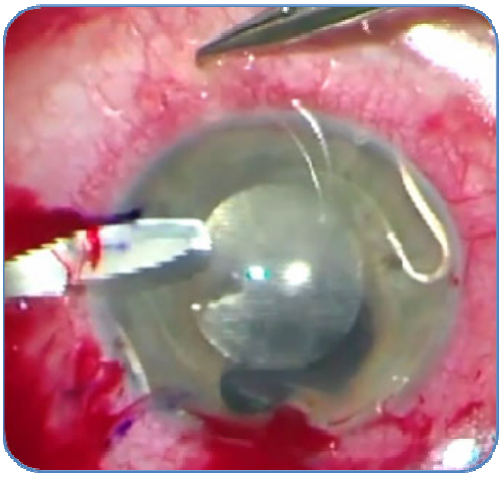


Рисунок 71 – Формирование 6 мм лимбального туннельного темпорального доступа. В ПК визуализируется ИОЛ из ПММА. Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

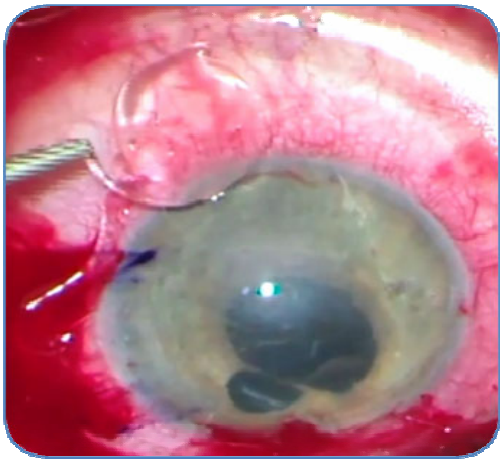


Рисунок 72 – ИОЛ из ПММА эксплантирована. Визуализируется колобома радужки. Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

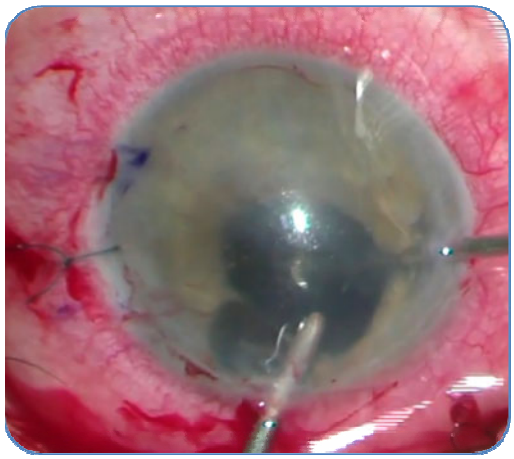


Рисунок 73 – Передняя витрэктомия через парацентезы. На основной разрез наложен провизорный шов. Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

Нередко осложненные случаи каратактальной хирургии, ведущие к последующей БК, связаны с травмой глаза. По этой причине у этого рода пациентов достаточно часто встречаются такие состояния, как колобома радужки, разрыв сфинктера зрачка, отрыв корня радужки (рис. 73). Иридопластику выполняли пролином 10/0 (Mani, Япония) через парацентез роговицы с применением «скользящего» шва (рис. 74). Для уменьшения вероятности дислокации ИОЛ, ятрогенная базальная колобома радужки может быть сформирована на 6-и часах до имплантации (рис. 76).

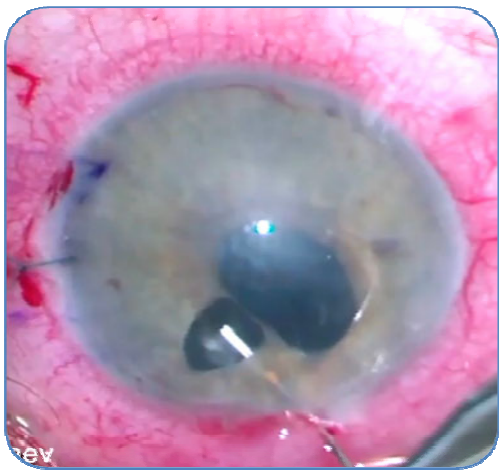


Рисунок 74 – Пластика колобомы радужки пролином 10/0 (Mani, Япония) . Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

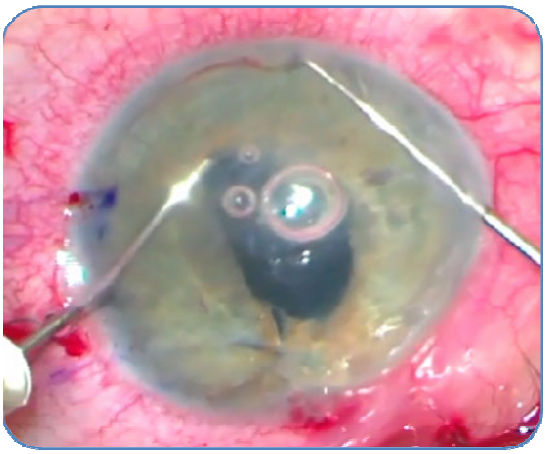


Рисунок 76 – Формирование базальной колобомы радужки на 6-и часах до имплантации ИОЛ. Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

При наличии 6 мм доступа нет необходимости сгибать оптику 3-хчастной ИОЛ при имплантации. Оптимальной видится пинцетная техника, позволяющая провести манипуляцию быстро и предсказуемо без применения дополнительных приспособлений (рис. 77).

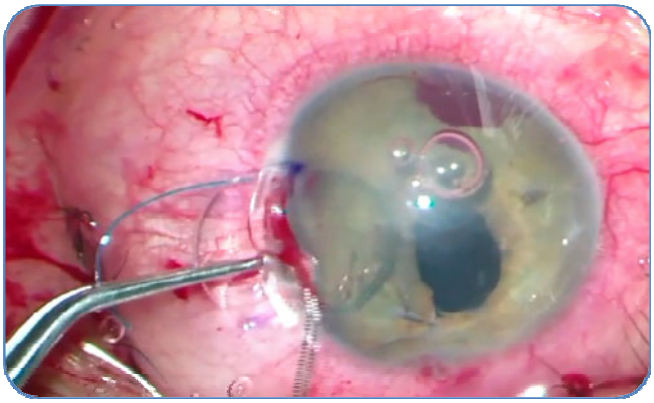


Рисунок 77 – Имплантация 3-хчастной ИОЛ с помощью пинцета через 6 мм доступ. Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

Перед трансплантацией, для обеспечения ротационной стабильности ИОЛ, при манипуляции и в послеоперационном периоде целесообразно дополнить пластику зрачка пролином 10/0 (Mani, Япония, рис. 78).

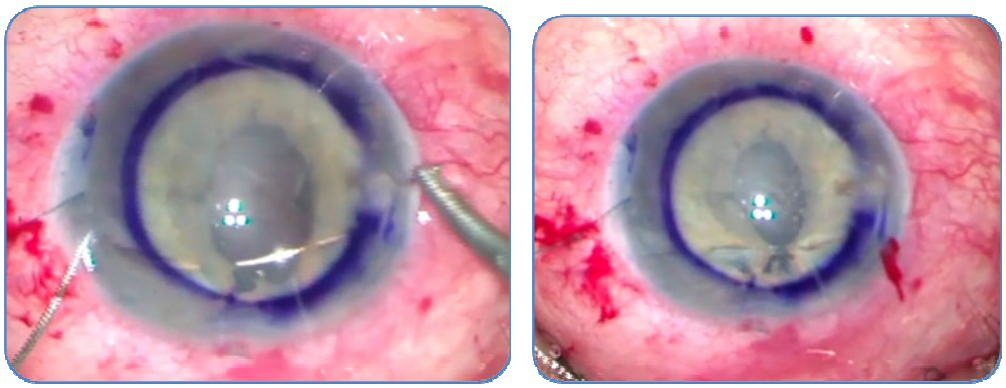


Рисунок 78 – Пластика зрачка пролином 10/0 (Mani, Япония) . Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

Описанный подход позволяет выполнить трансплантацию по стандартной методике и обеспечить полноценную тампонаду ПК воздухом, что является необходимым условием для обеспечения фиксации трансплантата (рис. 79, 80).

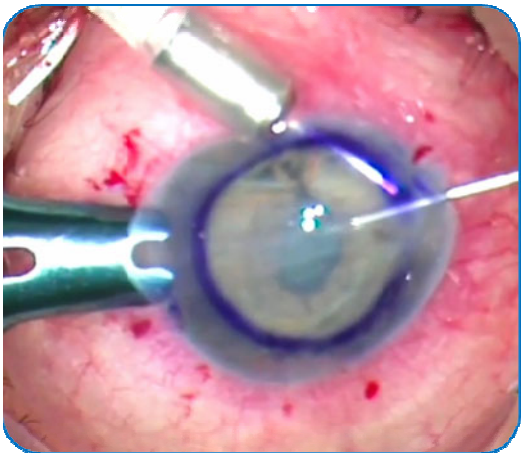


Рисунок 79 – Трансплантация с помощью глайда Бузина через 6 мм темпоральный лимбальный доступ. Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

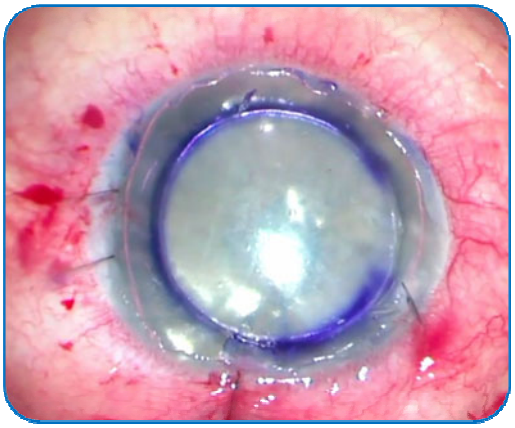
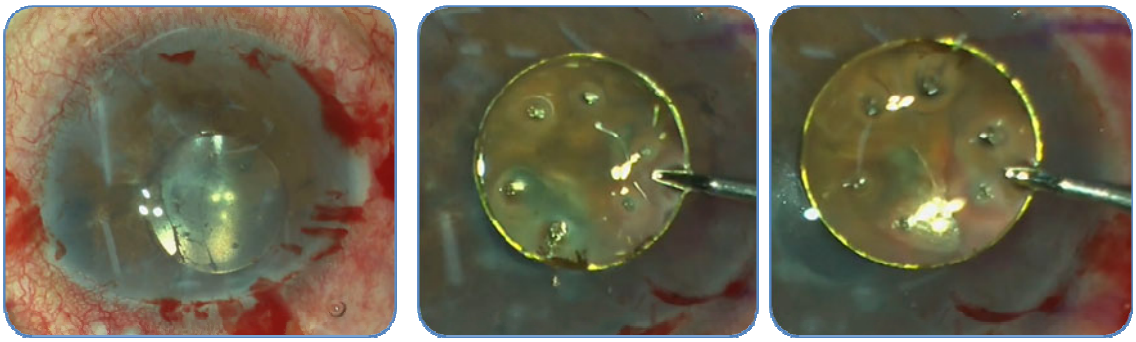


Рисунок 80 – Вид глаза в конце операции после замены ИОЛ и ЗПК. Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

4.1.6 Задняя послойная кератопластика у пациентов с буллёзной кератопатией и имплантированной зрачковой ИОЛ

Длительное время в РФ широкое распространение имели модели зрачковых ИОЛ Т-03 «Спутник» и Т-19 (рис. 81 А, Б, В), разработанные под руководством академика С.Н. Фёдорова. Эти ИОЛ из ПММА с диаметром оптики 5 мм сохраняли прозрачность на протяжении десятков лет и активно применялись как для лечения катаракты, так и афакии.



А Б В

Рисунок 81 – А. Вид глаза с имплантированной Т-19 и БК. ИОЛ прозрачна. Б. ИОЛ эксплантирована, гаптика отсечена, вид спереди. В. ИОЛ эксплантирована, гаптика отсечена, вид сзади. Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

Несовершенство хирургической техники интракапсулярной экстракции катаракты нередко приводило к повышенной потере ЭК, по сравнению со стандартами современной неосложненной ФЭ. По прошествии лет или десятков лет после ЭК+ИОЛ прогрессирующая потеря ЭК приводила к необходимости трансплантации эндотелия. Однако отсутствие капсульной поддержки и наличие оптического элемента ИОЛ в ПК глаза (Т-19), а в ряде случаев и гаптических элементов – «антеннок» (Т-03 «Спутник»), ставит перед врачом дилемму о хирургической тактике. Для всех пациентов, учавствовавших в данной работе, был применен следующий подход: ИОЛ эксплантировали через 5 мм доступ, соответствующий диаметру оптики, далее имплантировали 3-хчастную гидрофобную акриловую ИОЛ (Alcon, USA) с шовной ее фиксацией к радужке за гаптическую часть. Такая тактика позволила добиться качественной фиксации ИОЛ в задней камере глаза (рис. 82) и обеспечить безопасность последующих этапов с достижением полного расправления трансплантата и качественной тампонады ПК воздухом (рис. 83).

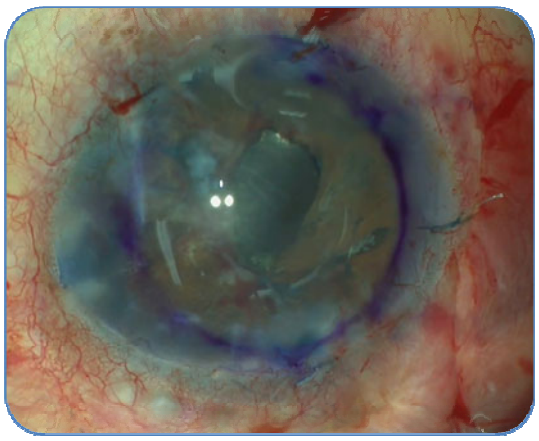


Рисунок 82 – Вид глаза после замены зрачковой ИОЛ на 3-хчастную. ИОЛ центрирована. Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

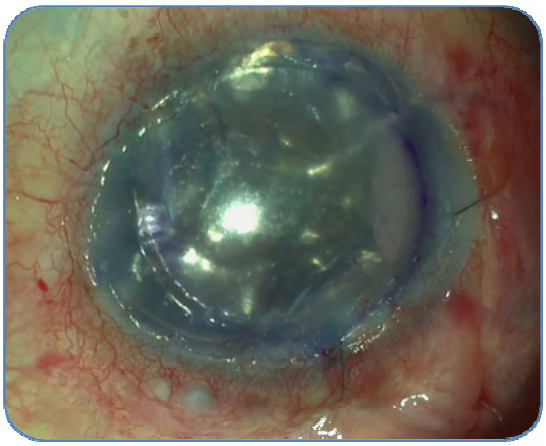


Рисунок 83 – Вид глаза после кератопластики. Трансплантат центрирован. ПК тампонирована воздухом. Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

В последние 2 десятилетия в осложненных случаях хирургии катаракты, сопряженных с несостоятельностью капсульного мешка, а также для коррекции афакии в РФ достаточно широко применяли ИОЛ РСП-3 «Гриб» из гидрофильного акрила и сополимера коллагена производства НЭП «Микрохирургия глаза». ИОЛ получила заслуженное признание благодаря относительно простоте применение и возможности имплантации через разрез 2,2 мм, что обеспечивает бесшовную хирургию без послеоперационного астигматизма даже в осложненных случаях. Однако при тампонаде ПК глаза воздухом или газово-воздушной смесью ИОЛ такого типа может мутнеть, т.к. передняя поверхность оптической части имеет непосредственный

контакт с газом (рис. 84, 85). В таком случае замена ИОЛ и последующая трансплантация могут быть произведены через стандартный 4,5 мм доступ.

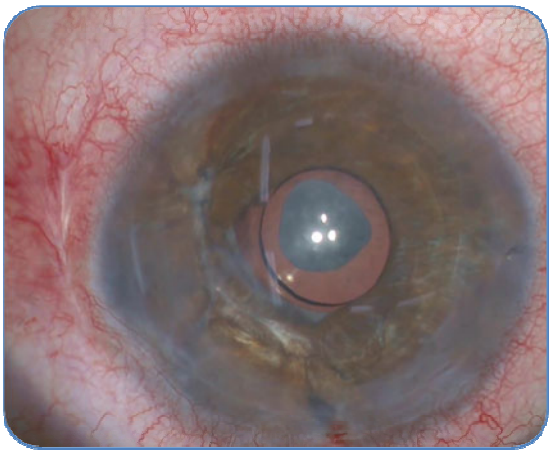


Рисунок 84 – Вид глаза после ЗПК. Роговица прозрачна. ИОЛ РСП-03 в правильном положении, помутнение передней поверхности оптической части. Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

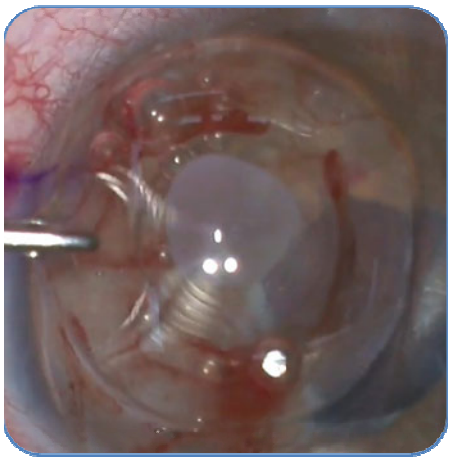


Рисунок 85 – Вид эксплантированной ИОЛ. Визуализируется помутнение передней поверхности оптической части. Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

Помутнение оптической части ИОЛ при контакте с воздухом или газом характерно не только для ИОЛ РСП-03. В литературе также описаны случаи помутнения ИОЛ из гидрофильного акрила других производителей [81, 187].

По этой причине в хирургии пациентов с патологией роговицы целесообразно применение исключительно гидрофобных ИОЛ.

В случаях, если замена ИОЛ РСП-3 влечет за собой высокие риски интраоперационных осложнений в силу наличия тяжелой сопутствующей патологии глаза, как, например, при силиконовой тампонаде витреальной полости, либо является нецелесообразной в силу имплантации линзы в капсульный мешок (смешанная иридо-капсульная фиксация), может быть применена альтернативная техника адаптации трансплантата. Для того, чтобы избежать контакт передней поверхности ИОЛ с воздухом или газовоздушной смесью, после трансплантации и развертывания лоскута, ПК заполняют когезивным вискоэластиком (1% гиалуронат натрия), вводя его таким образом, чтобы прижать донора к задней поверхности роговицы реципиента (рис. 86).

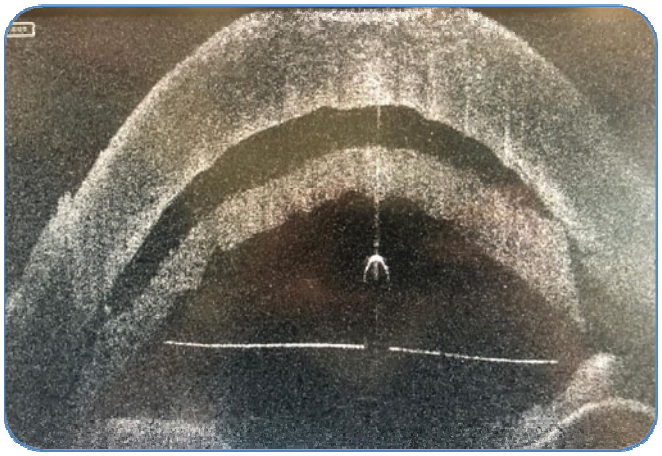


Рисунок 86 – Интраоперационная ОКТ. Гаптическая часть ИОЛ РСП-3 «гриб» в ПК. Визуализируется правильное положение кончика канюли между ИОЛ РСП-3 «гриб» и трансплантатом. Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

Далее на вискоэластике производят подшивние трансплантата к роговице реципиента 2-мя узловыми швами нейлоном 10/0 (Mani, Япония, рис. 87).

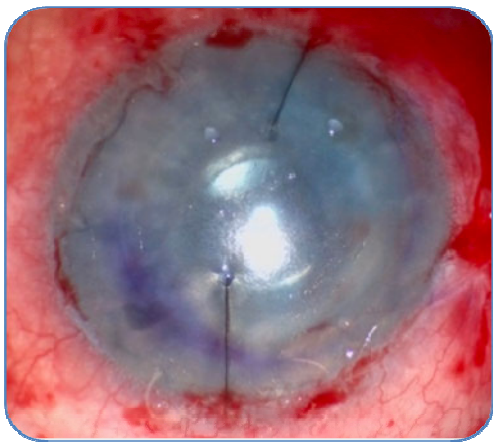


Рисунок 87 – Вид глаза в конце операции. ИОЛ РСП-3 центрирована, оптическая часть в капсульном мешке, трансплантат зафиксирован к роговице реципиента узловыми швами нейлоном 10/0. Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

В конце операции вискоэластик удаляют из ПК с помощью бимануальной ирригационно-аспирационной системы, однако, во избежание потери трансплантированных ЭК, не стоит проводить вымывание с избыточной интенсивностью. При использовании гиалуроната натрия, допустимо наличие его остаточного количества в ПК глаза по завершении хирургического вмешательства и требует лишь усиления гипотензивного режима в раннем послеоперационном периоде.

4.1.7 Задняя послойная кератопластика у пациентов с имплантированной факичной ИОЛ

Распространенность ДФ в популяции достаточно велика. При этом эндотелиальные оптические и конфокальные сканирующие микроскопы получили относительно широкое распространение лишь в последнее десятилетие, и их цена до сих пор остается недоступной для большей части лечебных учреждений.

Имплантация факичной ИОЛ является одним из наиболее распространенных методов радикальной хирургической коррекции миопии

высокой степени (МВС). Однако сочетание МВС и ДФ является противопоказанием к операции такого типа. Недостаточность диагностики иногда приводит к имплантации факичной ИОЛ пациенту с МВС и ДФ, что ведет к ускорению потери ЭК и клинически выраженному отеку роговицы (рис. 88). Процесс может протекать на 2-х глазах ассиметрично, что, по всей видимости, связано с разной степенью ятрогенной травмы при имплантации.

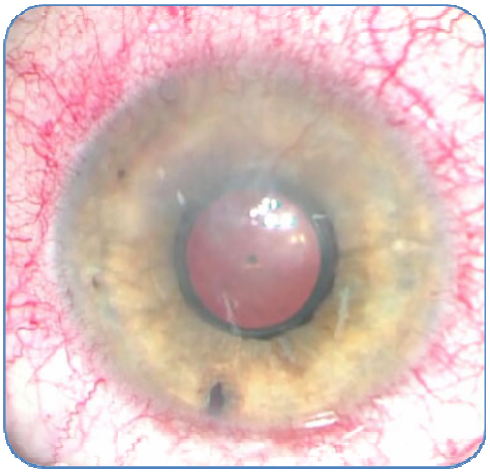


Рисунок 88 – Вид глаза с факичной ИОЛ и БК. Неоваскуляризация роговицы в зоне с 4-х до 7-и часов. Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

Зрачковая синехия является осложнением имплантации такого типа ИОЛ, и для освобождения линзы необходимо разделить синехию и мобилизовать зрачок (рис. 89).

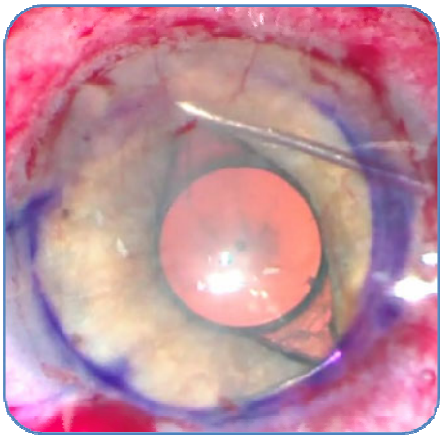


Рисунок 89 – Разделение зрачковой синехии для мобилизации ИОЛ. Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

Для минимизации риска травматизации капсулы хрусталика и других структур ПК глаза, эксплантацию целесообразно проводить без разрезания ИОЛ, единым блоком (рис. 90). Т.к. 4,5 мм доступ является стандартным для трансплантации, его размер соответствует поставленной задаче для гидрофильных факичных и гидрофобных акриловых факичных ИОЛ.

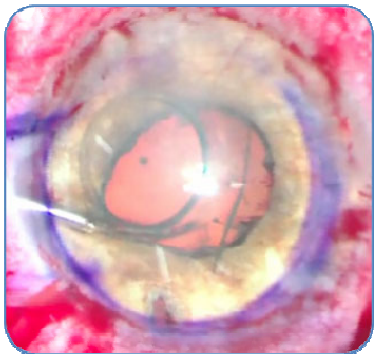
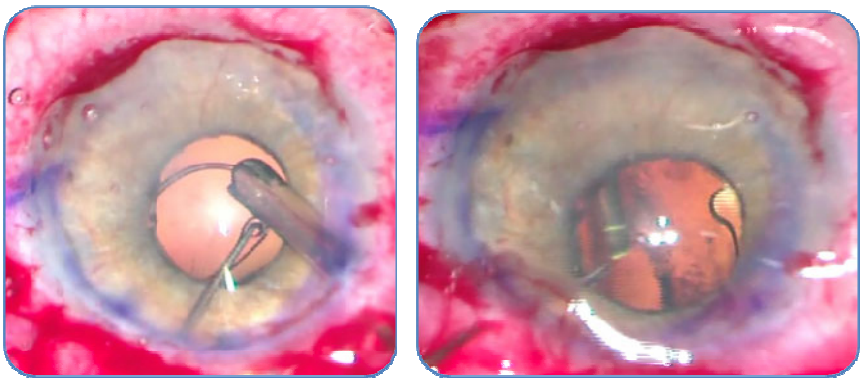


Рисунок 90 – Эксплантация гидрофильной факичной ИОЛ РСК-3 производства НЭП «Микрохирургия глаза» (Москва) через 4,5 мм доступ. Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

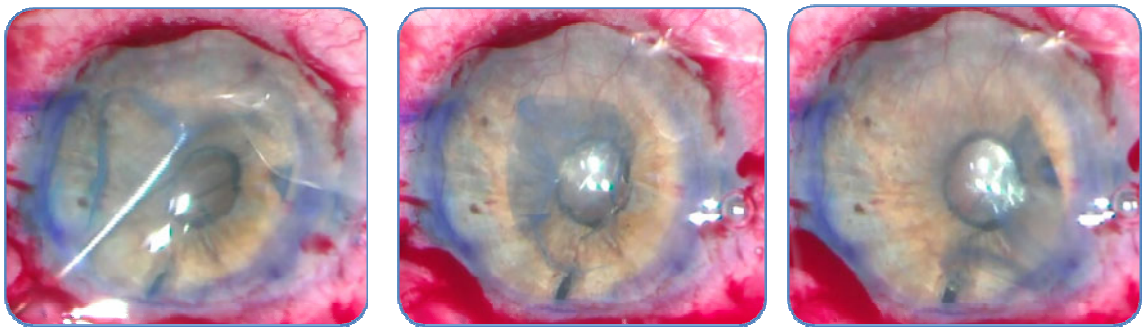
Дальнейшие этапы, такие как ФЭ с имплантацией ВКК (НЭП «Микрохирургия глаза», Москва) и гидрофобной ИОЛ (Alcon, США) с расчетом на SE=-3.0 дптр, формирование колобомы на 6-и часах были выполнены по стандартной технологии (рис. 91 А, Б).



Б В

Рисунок 91 – А. Имплантация ВКК. Б. Имплантация гидрофобной ИОЛ. Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

Для улучшения визуализации ДМ реципиента и максимально качественного выделения единым блоком, возможна ее окраска раствором трепанового синего (Membrane Blue, Dorc, Нидерланды, рис 92 А, Б, В).



А Б В

Рисунок 92 – А, Б. Проведение десцеметорексиса окрашенной ДМ. В. Удаление ДМ единым блоком. Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

Описанный подход позволил выполнить трансплантацию по стандартной методике с помощью глайда Бузина (рис. 93), полностью расправить трансплантат и тампонировать ПК глаза воздухом (рис. 94).

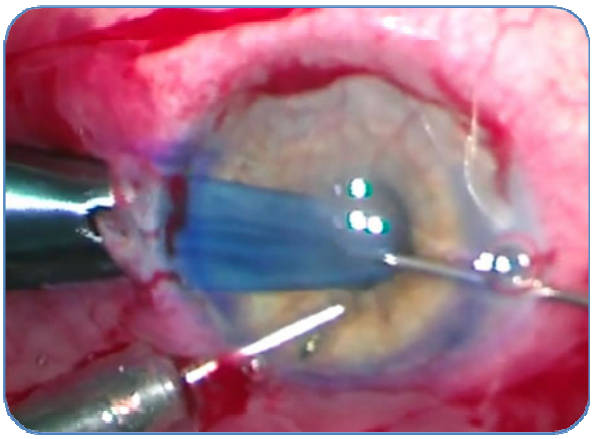


Рисунок 93 – Трансплантация с помощью глайда Бузина. Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

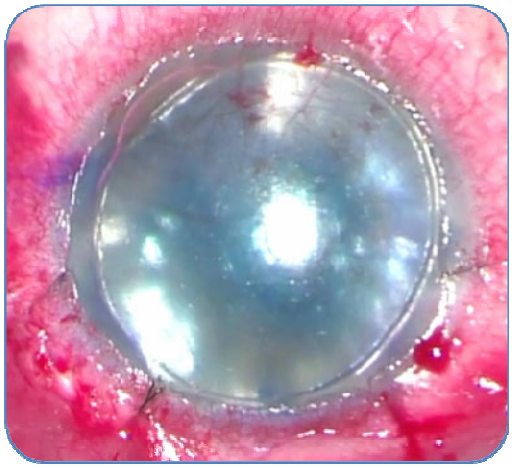


Рисунок 94 – Трансплантат расправлен, адаптирован с задней поверхности роговицы реципиента. ПК тампонирована воздухом. Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

4.1.8 Задняя послойная кератопластика у пациентов после сквозной кератопластики

Срок жизни сквозного трансплантата по сути ограничен сроком жизни его эндотелия и зависит от исходной патологии пациента, объема выполненного операционного вмешательства, течения послеоперационного периода, степени иммунного ответа, ПЭК донора. При отсутствии грубого фиброза стромы трансплантата возможна селективная замена его эндотелия, что обеспечивает меньший иммунный ответ и более прогнозируемый рефракционный результат.

Техника операции мало отличается от описанной ранее, с той лишь разницей, что положение основного разреза и парацентезов необходимо рассчитывать исходя из наличия сквозного трансплантата, стараясь разместить их в пределах собственной роговицы реципиента. Диаметр заднего послойного трансплантата, как правило, соответствует диаметру сквозного. Если он будет больше, то появится риск наложения на рубец, что может увеличить шанс дислокации в послеоперационном периоде. Использование же меньшего диаметра возможно, но с учетом необходимости

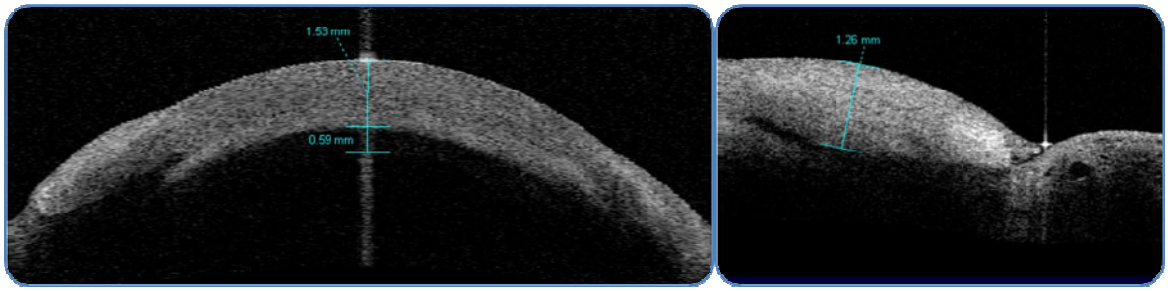
трансплантации как можно большего количества жизнеспособного донорского эндотелия и, соответственно, выбора достаточного диаметра (не менее 7,0 мм, за исключением казуистических случаев).

Данный клинический случай, с моей точки зрения, в полной мере демонстрирует потенциал применения ЗПК после СКП.

Больная Г. 33 года. Диагноз: OS гнойная язва роговицы с перфорацией. Visus OD 0,05 sph -5,0 = 1,0, OS pr.l.certae. ЭФИ OS – незначительное снижение чувствительности и лабильности. B-scan OS – оболочки прилежат, утолщены в центральной зоне до 1,4 мм, в полости стекловидного тела мелкодисперсная взвесь. Гипотензия OS при пальпаторном исследовании. Поле зрения OS с объектом «свеча» не изменено.

Из анамнеза: Пользовалась МКЛ не ежедневной замены. В течение месяца проходила стационарное лечение по поводу кератита в одной из московских клиник. Выполнена эпикератопластика и проведено консервативное лечение.

St. Ophtalmicus OS: Поверх роговицы пациента узловыми швами зафиксирован корнео-склеральный диск. Через отечный трансплантат с трудом визуализируется роговица реципиента с парацентральной язвой, тампонированной радужкой. ОКТ (Visante) подтверждает наличие «2-й роговицы» и зоны фильтрации (рис. 95 А, Б), при этом толщина поверхностного трансплантата составляет более 1,5 мм.



А Б

Рисунок 95 – А. ОКТ (Visante) визуализирует 2-хслойную роговицу пациента. Б. Зона фильтрации

По экстренным показаниям было выполнено удаление поверхностного трансплантата с ревизией раны. Обнаружено субтотальное расплавление собственной роговицы реципиента. Проведена СКП диаметром 11.0 мм замороженным трансплантатом, предварительно обработанным методом кросслинкинга, поставленным Глазным тканевым банком МНТК. При хранении при температуре ниже 80^{o} эндотелий донора погибает, однако строма сохраняет все структурные свойства. При этом выполненный кросслинкинг позволяет дольше противостоять отеку.

Таким образом, через 10 месяцев после операции трансплантат был полупрозрачным с небольшой периферической неоваскуляризацией (рис. 95).

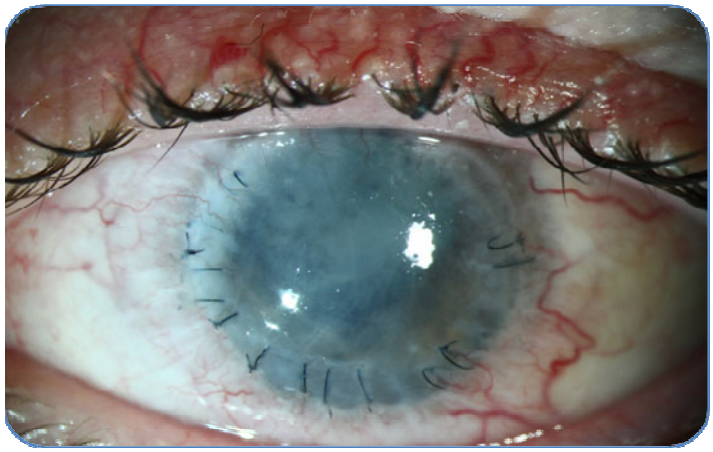
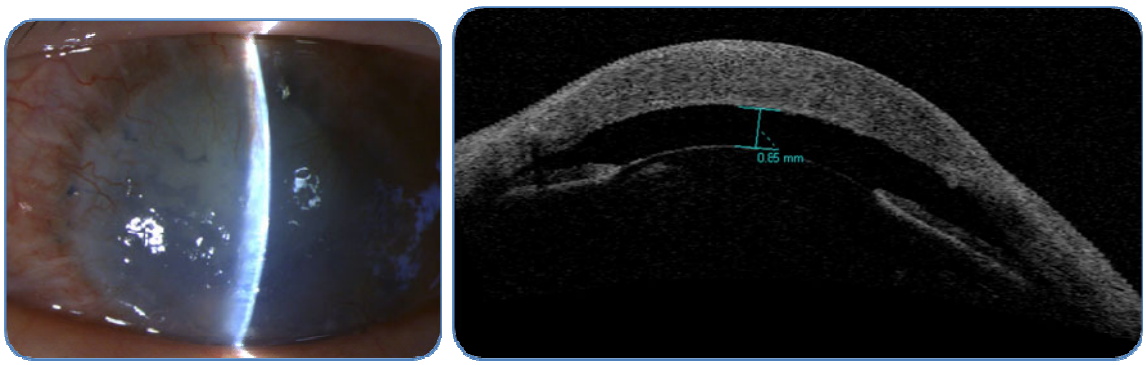


Рисунок 95 – Фото глаза через 9 мес. после СКП замороженным трансплантатом

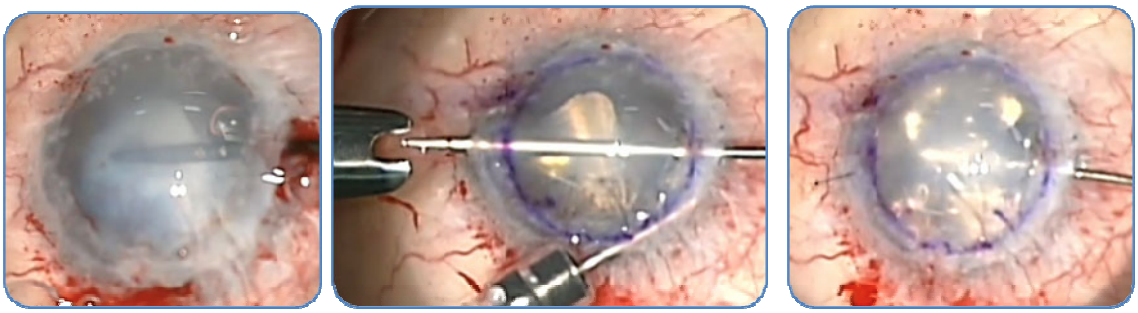
Однако через 12 месяцев после операции произошло набухание хрусталика и развилась недостаточность эндотелия трансплантата с его выраженным отеком (рис. 96 А, Б).



А Б

Рисунок 96 – А. Фото глаза на сроке 12 мес. после СКП – набухание хрусталика и отек трансплантата с активной неоваскуляризацией. Б. На ОКТ ПК, глубиной 0,85 мм, отек трансплантата

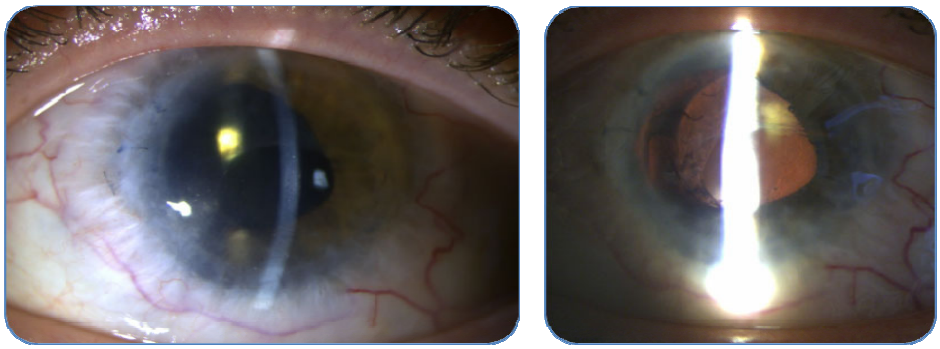
Была выполнена ЭК с имплантацией гидрофобной ИОЛ в капсульный мешок (Alcon, США) и УТ ЗАПК трансплантатом диаметра 8 мм (рис. 97 А, Б, В).



А Б В

Рисунок 97 – А. Вскрытие ПК и ЭК Б. ИОЛ в капсульном мешке в правильном положении. Трансплантация донорской лентикулы с помощью глайда бузина. В. ПК тампонирована воздухом, трансплантат адаптирован. Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

Через 6 месяцев посла ФЭ+ИОЛ+ЗАПК комплекс трансплантат-трансплантат был прозрачен (рис. 98 А, Б). Неоваскуляризация регрессировала. Толщина трансплантата в центральной зоне составила 107 мкм (рис. 99). ПЭК – 1722 кл/мм^2. ЦТР 657 МКМ. КОЗ была равна 0,3.



А Б

Рисунок 98 – А. Б. Комплекс трансплантат-трансплантат прозрачен. ИОЛ в капсульном мешке. Радужка частично лизирована вследствие перенесенного воспалительного процесса

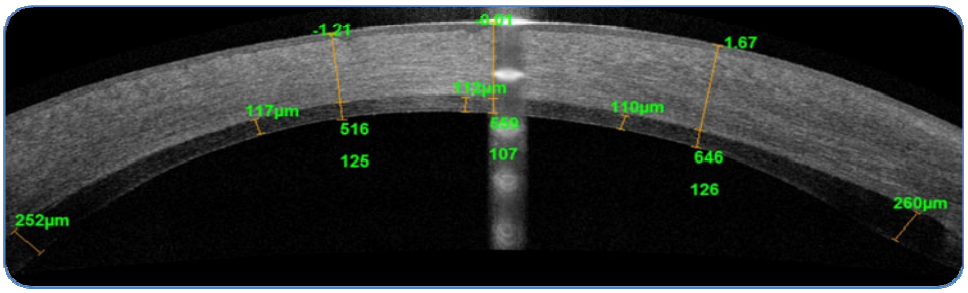
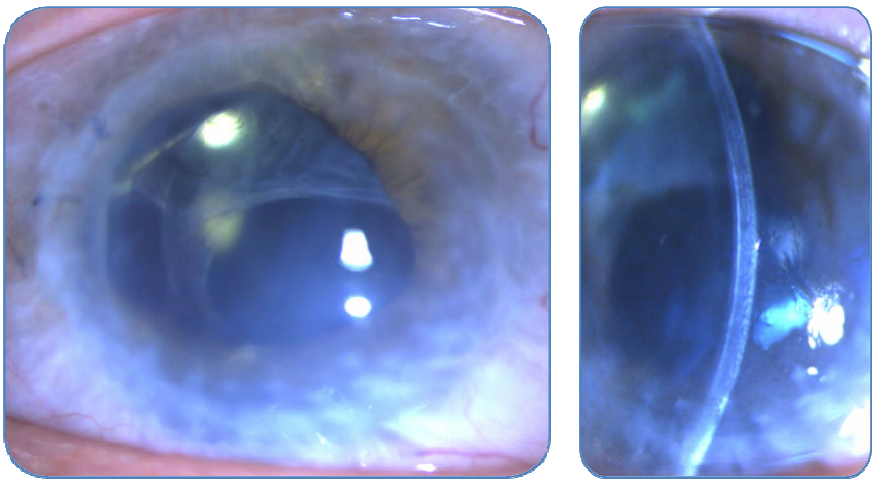


Рисунок 99 – ОКТ (Optovue) комплекса донор-донор. Оптичесткая плотность донора после кросслинкинга и заморозки несколько выше оптической плотности заднего послойного трансплантата

Через 3 года посла пересадки эндотелия комплекс трансплантат-трансплантат был оставался прозрачным (рис. 100 А, Б). Сосуды в роговице отсутствовали. Толщина трансплантата в центральной зоне составила 105 мкм. ПЭК – 1178 кл/мм^2. ЦТР – 638 МКМ. КОЗ была равна 0,4. В макулярной зоне сетчатки по данным ОКТ (Optovue, США) определили наличие эпиретинального фиброза, который, по всей видимости, явился следствием перенесенного тяжелого воспалительного процесса.



А Б

Рисунок 100 – А. Б. Комплекс трансплантат-трансплантат прозрачен. ИОЛ в капсульном мешке. Радужка частично лизирована вследствие перенесенного воспалительного процесса

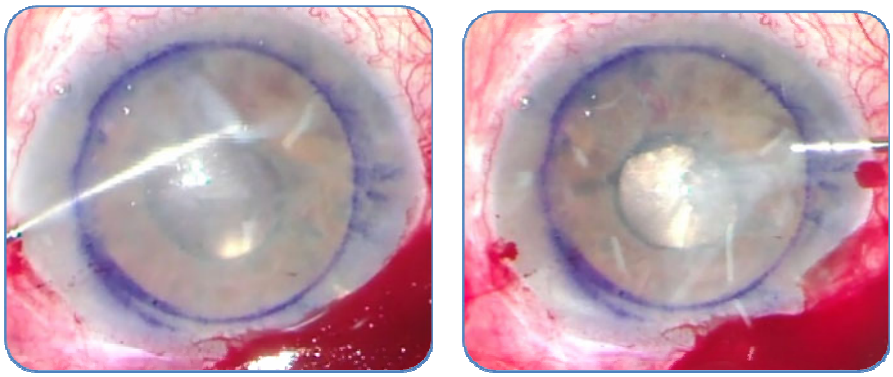
Описанный клинический случай наглядно демонстрирует эффективность применения крио-консервированного, модифицированного методом кросслинкинга, трансплантата для СКП в случаях ургентной хирургии и возможность последующего восстановления прозрачности всех его слоев с помощью трансплантации жизнеспособного донорского эндотелия.

4.1.9 Повторная задняя послойная кератопластика у пациентов с недостаточностью эндотелиального трансплантата

Первичная недостаточность заднего послойного трансплантата является достаточно частым осложнением пересадки эндотелия, как при ТДМ, так и при ЗПК. Что при первом, что при втором варианте, в ходе данного исследования повторную трансплантацию проводили методом ЗПК.

Первый трансплантат отделяли обратным крючком Сински (рис. 101А). Для эксплантации применяли цанговый пинцет (рис. 101Б). Повторную

трансплантацию осуществляли по описанной выше технике с помощью глайда Бузина через темпоральный 4,5 мм доступ.



А Б

Рисунок 101 – А. Отделение трансплантата крючком Сински Б. Эксплантация. Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

Таким образом, разработанная хирургическая технология реабилитации пациентов с ДФ и БК, заключающаяся в применении ультратонких трансплантатов, заготовленных с помощью фемтосекундного или эксимерного лазеров для оптико-реконструктивной хирургии переднего отрезка глаза на базе ЗПК, включающая ряд хирургических приемов, позволяющих восстановить анатомо-топографические взаимоотношения структур ПК глаза, обеспечивает благоприятные условия для трансплантации, в том числе у пациентов с такой сопутствующей патологией, как катаракта, оперированная глаукома, наличие ПК или факичной ИОЛ, проведенные ранее СКП или ЗПК.

4.2 Профилактика и ведение интраоперационных осложнений

Целью исследования была разработка тактики профилактики и ведения, а также анализ осложнений, связанных с заготовкой трансплантата и манипуляциями на глазу реципиента при проведении хирургического вмешательства. Для этого было необходимо разработать ряд хирургических

приемов, позволяющих разложить и центрировать трансплантат, а также обеспечить его качественную адгезию к задней поверхности роговицы реципиента.

4.2.1 Профилактика и ведение осложнений, связанных с заготовкой трансплантата с помощью фемтосекундного лазера

Литературные данные и проведенное методом АСМ исследование свидетельствуют о том, что современные фемтолазерные системы позволяют получить горизонтальный срез, сопоставимый по качеству с таковым, полученным при помощи механического микрокератома, либо даже превосходящий его по параметру шероховатости RMS.

Однако, как и любое сложное оборудование, оно может давать сбои, которые невозможно предсказать. В проведенном исследовании в 1 случае (1,2%) было отмечено формирование некачественного горизонтального реза (рис. 102). В описанном случае использовали ФСЛ с высокой плотностью энергии. Полученную центральную перемычку большой протяженности не удалось разрушить тупым методом, и трансплантат был отбракован.

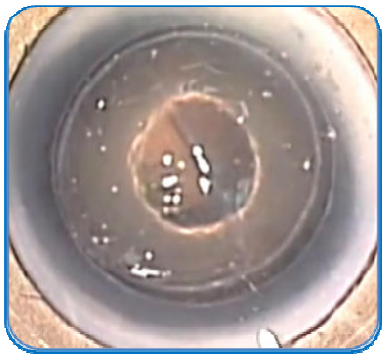


Рисунок 102 – Центральная перемычка, полученная при формировании горизонтального среза с помощью ФСЛ. Направление складки указано шпателем. Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

Небольшое непрорезание вертикального реза является достаточно частым явлением, особенно при выкраивании трансплантата из роговицы небольшого диаметра. При этом данная ситуация легко решается с помощью ножниц и не является проблемой (рис. 103).

Рисунок 103 – Техника рассечения перемычки вертикального реза ножницами. Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

4.2.2 Профилактика и ведение осложнений, связанных с заготовкой трансплантата с помощью механического микрокератома

В клинической практике чаще всего применяют трансплантат, заготовленный в глазном банке, поставляемый в операционную в уже выкроенном виде. В данной работе были использованы трансплантаты для ЗАПК и Э-ЗАПК, заготовленные Глазным тканевым банком головной организации ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» и Глазным банком ЧФ ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова».

Как было описано выше, процесс заготовки УТ трансплантата для ЗАПК, связанный с применением механического микрокератома, имеет 2 наиболее серьезные проблемы – возможность перфорации донорской роговицы и вероятность формирования слишком толстого трансплантата (>130 мкм).

В разработанном технологическом процессе вероятность перфорации трансплантата при его заготовке для ЗАПК и Э-ЗАПК приблизилась к 0%. При этом любой трансплантат, сформированный с помощью микрокератома, который получался слишком тонким для выполнения второго реза, но при этом толще 130 мкм, был подвергнут последующей фотоабляции до необходимой толщины, что позволило в 100% случаев получить ультратонкий трансплантат. Таким образом, был достигнут результат: 110 ультратонких трансплантатов из 110 роговиц, 0% перфорации.

С применением автоматического микрокератома ассоциировано характерное осложнение, такое как формирование неравномерного трансплантата, один край которого тоньше центральной части, другой толще. Такого рода ситуация не является противопоказанием к пересадке. Неравномерный трансплантат был получен в 8 (7,3%) случаях (рис. 104).

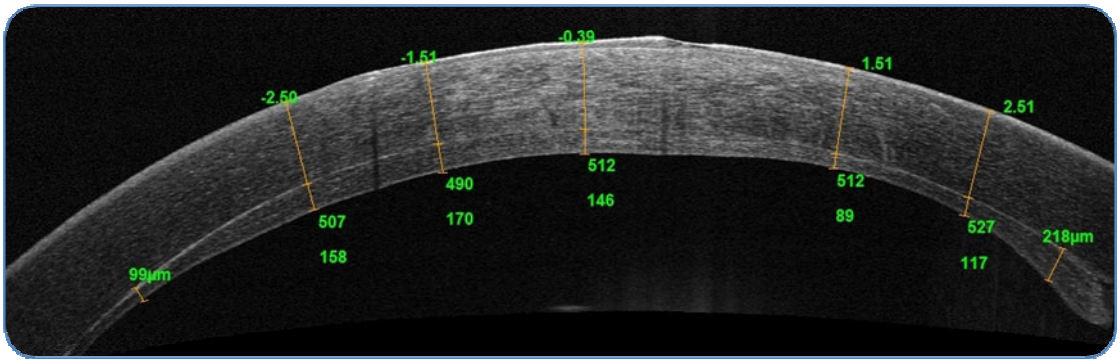


Рисунок 104 – ОКТ позволяет визуализировать неравномерный трансплантат

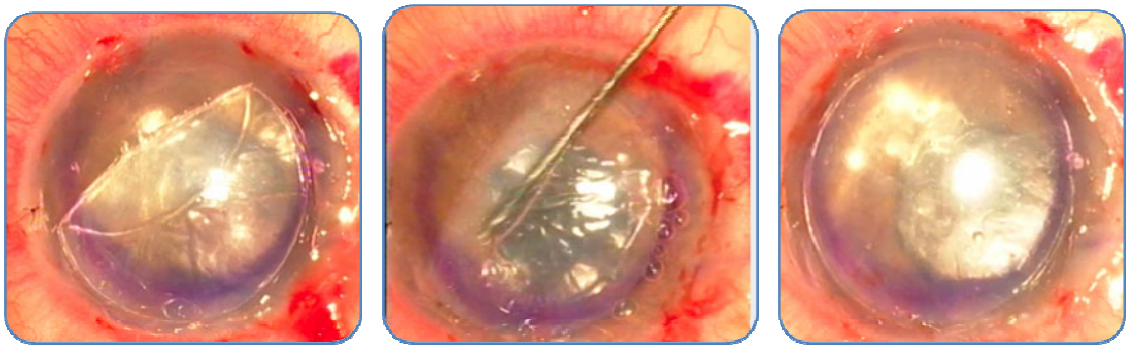
4.2.3 Профилактика и ведение осложнений при манипуляциях на глазу реципиента

С должной степенью точности могут быть проанализированы интраоперационные осложнения лишь в случаях, выполненных лично автором данного труда, которые составили 62% от общего объема операций, клинические результаты которых были изучены в ходе исследования.

Грозным интраоперационным осложнением, связанным с трансплантатом, является его потеря. В таком случае наиболее правильной тактикой является замена утерянного трансплантата на новый. Ни в одной из проанализированных операций такого осложнения не наблюдали.

Переворот ультратонкого трансплантата лучше визуализируется, если проведено предварительное окрашивание его стромальной поверхности трепановым синим (Membrane Blue, Dorc, Нидерланды). Проще всего лоскут расправить ирригационным потоком, направляя его в сторону подвернувшейся части и многократно нажимая на педаль подачи. При неэффективности можно повысить давление до необходимого уровня (например, от 50 до 100 см водного ст.), тем самым усилив воздействие ирригационной волны.

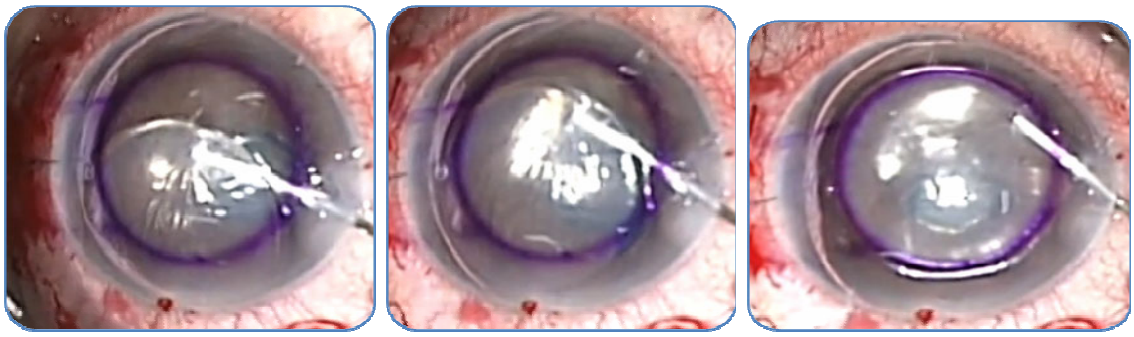
Подворачивание трансплантата является достаточно распространенной интраоперационной ситуацией (рис. 105А). Для разворачивания лоскута может бить применена техника поглаживания по передней поверхности роговицы реципиента, увлажненной BSS, по направлению от центра к периферии (рис.105Б), что в большинстве случаев приводит к успеху (рис.105В).



А Б В

Рисунок 105 – А. Трансплантат подвернут. Б. Техника поглаживания от центра к периферии. В. Трансплантат расправлен и центрирован. Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

Лоскут не всегда правильно центрируется после трансплантации. При этом техника поглаживания от периферии к центру не во всех случаях позволяет добиться правильного положения трансплантата. В такой ситуации целесообразно применение инструмента, созданного из загнутой иглы калибра 23Ga и присоединенного к ней шприца на 5-10 мл, наполненного воздухом. Игла позволяет центрировать трансплантат, контактируя с его эндотелием в периферической зоне на минимальной площади. Ирригация воздуха при этом поддерживает стабильное состояние ПК глаза реципиента (рис. 106 А, Б, В).



А Б В

Рисунок 106 – А. Б. В. Центрация трансплантата с помощью загнутой иглы. Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

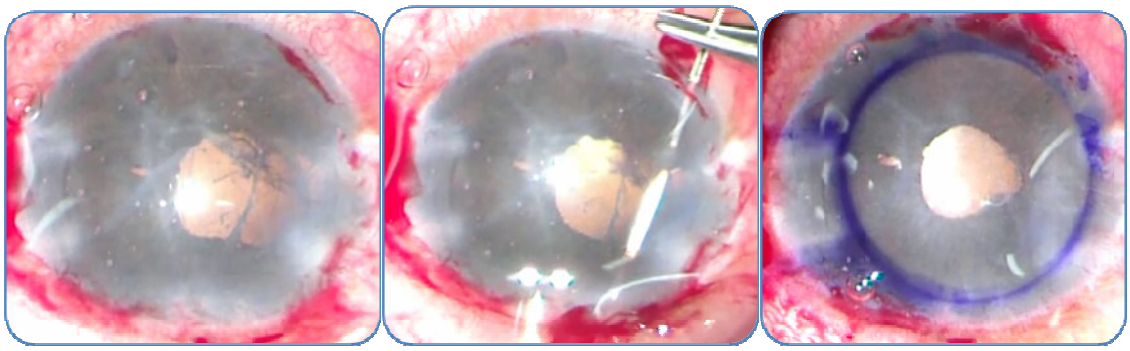
Синдром мягкой радужки, или «floppy iris syndrome», является тяжелым сопутствующим фактором, осложняющим факоэмульсификацию. Помимо сложности достижения адекватного мидриаза, такие изменения радужки могут привести к ее ущемлению в парацентезах или выпадению в основной разрез, и как следствие, ее травматизации (рис. 107 А). В данном исследовании такое состояние интраоперационно было идентифицировано в 44% случаев (35 глаз). Кольцо Малюгина является эффективным методом расширения зрачка и профилактики как осложнений, сопровождающих факоэмульсификацию, так и травматизации радужки. Это устройство было применено в 15 случаях (19%).

Подвывих хрусталика 1-й степени интраоперационно наблюдали в 59% случаев (48 глаз). Для стабилизации капсульного мешка имплантировали ВКК диаметром 12 или 13 мм (рис. 43).

Разрыв задней капсулы хрусталика не произошел ни в одном случае (0%).

Во всех случаях была имплантирована заднекамерная гидрофобная ИОЛ в капсульный мешок.

Травма зрачкового края радужки может являться как осложнением ФЭ, так и состоянием, связанным с необходимостью проведения замены зрачковой ИОЛ. Второй вариант описан в разделе 5.6. При ятрогенной травме зрачкового края радужки возможно выполнение его пластики полипропиленом 10/0 (рис 107 А, Б, В.). Такое осложнение наблюдали в 2-х случаях (1,2%).



А Б В

Рисунок 107 – А. Визуализируется дефект зрачкового края радужки.
Б. Пластика зрачка полипропиленом 10/0.
В. Форма зрачка близка к круглой.
Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

Отрыв корня радужки чаще всего происходит при манипуляциях по эксплантации зрачковой ИОЛ и, как правило, сопровождается кровотечением в ПК глаза. Отрыв радужки небольшой протяженности (в пределах 2-х часов) можно оставить без реконструкции, и он может выполнять роль колобомы. При отрывах большей протяженности возможна пластика травмированной

зоны полипропиленом 10/0, в том числе и с подшиванием корня радужки к склере. Отрыв корня радужки наблюдали в 5 случаях (2,9%).

Кровотечение в ПК может являться следствием описанных выше ятрогенных повреждений радужки, а также может быть связано с шовной фиксацией ИОЛ, формированием колобомы или перепадом давления в ПК глаза. В таком случае целесообразно ввести дополнительный объем гемостатических препаратов типа Дицинона или Аминокапроновой кислоты внутривенно и выполнить тампонаду ПК вискоэластиком или воздухом на 5-10 мин. для наступления гемостаза. Кровотечение в ПК наблюдали у 18 пациентов (10,4%). Во всех случаях, после проведения гемостатических мероприятий, операция была завершена по намеченному плану.

Наиболее опасным геморрагическим осложнением является нтраоперационная отслойка сосудистой оболочки глаза (ОСО). Данное осложнение характерно для операций по типу «открытого неба», таких как СКП. В описываемом исследовании интраоперационную ОСО не наблюдали ни в одном случае (0%).

Дислокация ИОЛ в заднюю камеру глаза является одним из самых неприятных интраоперационных осложнений. Она требует проведения витрэктомии от передней до субтотальной, центрации и шовной фиксации ИОЛ (рис. 108 А, Б, В). Описанное осложнение наблюдали в одном случае (0,6%).

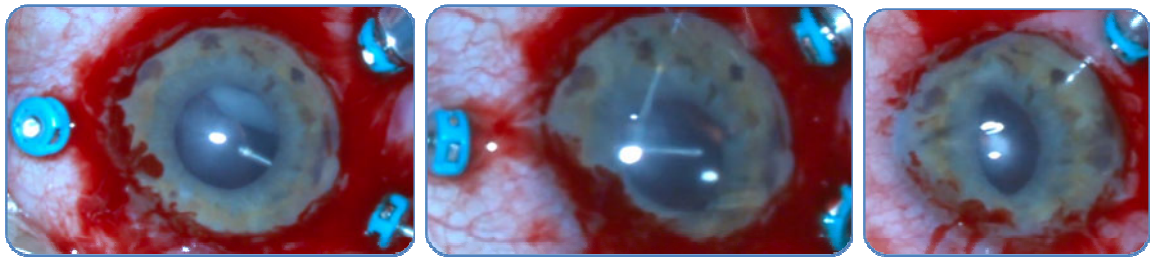


Рисунок 108 – А. Субтотальная витрэктомия с удалением остатков хрусталика (сохранившихся после предшествующих хирургических вмешательств). Б. Шовная фиксация ИОЛ к радужке В. ИОЛ центрирована. Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

Результатом тупых и острых травм, особенно на глазах с ранее выполненной РКТ, нередко является отрыв либо выпадение радужки, которые приводят к ее частичной или полной потере. Как первичная травма, так и выполненные по указанному поводу хирургические вмешательства, снижают количество ЭК и впоследствии приводят к необходимости трансплантации донорского эндотелия.

Имплантация искусственной ИХД является радикальным методом хирургического лечения при обширных травмах глаза. Такого рода протезирование порой является единственным перспективным методом лечения и может давать прекрасные результаты, однако не во всех случаях может полностью решить проблему неполноценности разделения глаза на переднюю и заднюю камеры и связанные с этим технические сложности при трансплантации эндотелия (рис. 109). Наиболее опасным интраоперационным осложнением, в таком случае, является дислокация трансплантата в заднюю камеру глаза, что может привести к отслойке сетчатки, эндофтальмиту и другим грозным состояниям. Для профилактики такого рода осложнений разработан следующий подход.

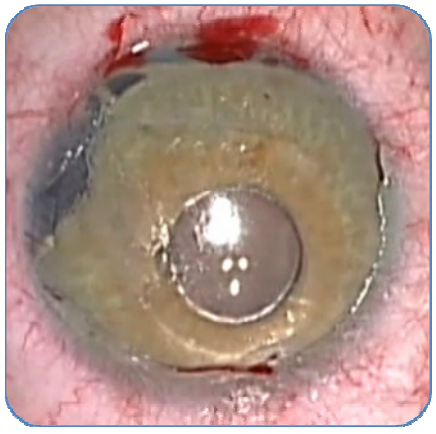


Рисунок 109 – Фото глаза с БК и имплантированной искусственной ИХД после диэпителизации роговицы. Визуализируется щель между краем ИХД и склерой с 3-х до 5 часов 30 мин. . Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

Технически, наиболее сложным моментом ЗПК является сам этап трансплантации и раскладывания лоскута. В таком случае особое внимание следует уделить качественной фиксации трансплантата пинцетом и применению активной ирригации для его развертывания. При успехе этих манипуляций воздушную тампонаду ПК возможно осуществить, не отпуская пинцет, что позволит предотвратить дислокацию на данном этапе (рис. 110).

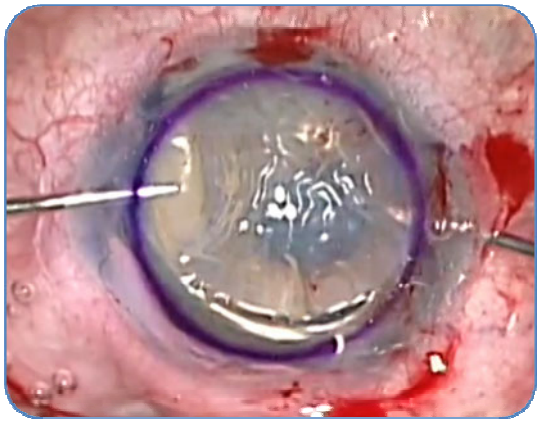
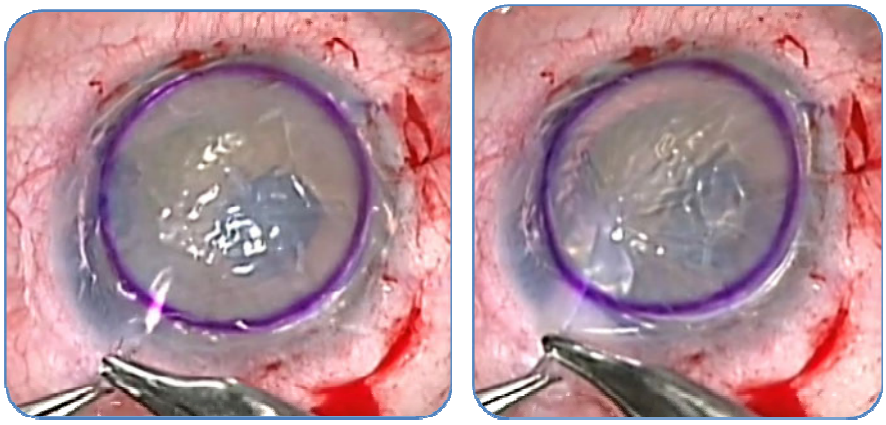


Рисунок 110 – Техника тампонады ПК воздухом при удержании трансплантата цанговым пинцетом 25 Ga (Alcon, США) . Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

При наличии дефектов ИХД обеспечение тампонады ПК воздухом на операционном столе не гарантирует ее при изменении положения головы пациента в раннем послеоперационном периоде. В этом случае целесообразно применение шовной фиксации, которую осуществляют следующим образом. Иглу проводят ab-externa через лимбальную зону роговицы реципиента, а выводят через трансплантат и строму реципиента в зоне диаметра 4-5 мм (нейлон 10/0, Mani, Япония, рис. 111 А, Б).



А Б

Рисунок 111 – А. Б. Техника шовной фиксации трансплантата. Проведение иглы. Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

Далее завязывают стандартный хирургический двойной узел и проворачивают его внутрь через роговицу реципиента (рис. 112). Операцию завершают тампонадой ПК воздухом или газовоздушной смесью (рис. 113).

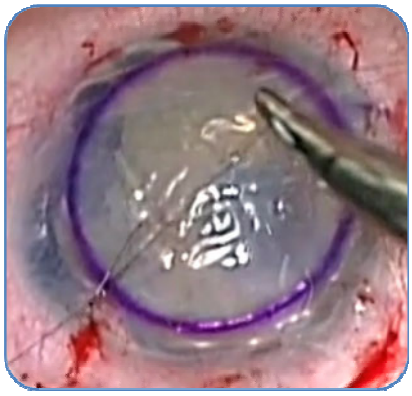


Рисунок 112 – Шовная фиксация трансплантата. Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

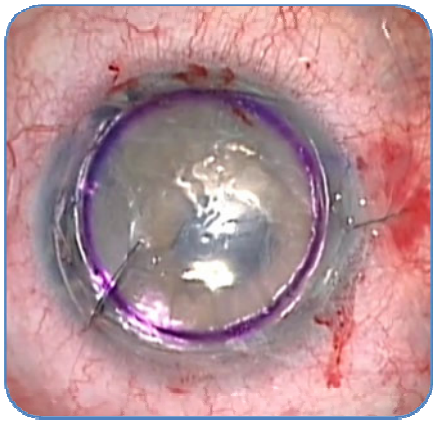
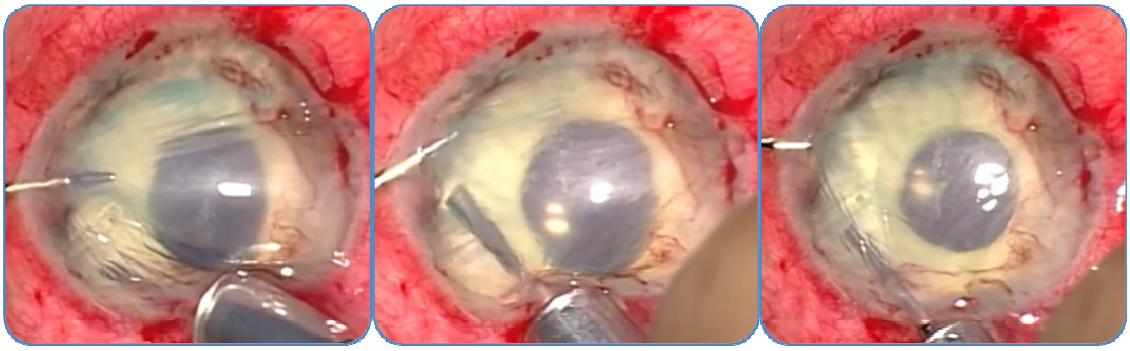


Рисунок 113 – Вид глаза в конце операции. ИХД в правильном положении. Трансплантат центрирован, зафиксирован швом.
ПК тампонирована воздухом. Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

Рефрактерная глаукома является тяжелым осложнением аниридии. Имплантация дренирующего устройства типа клапана Ахмеда по сути является единственным способом компенсации ВГД в таких случаях. Однако наличие силиконовой трубки в ПК глаза не только отрицательно отражается на плотности эндотелия, но и является техническим препятствием при его трансплантации (рис. 114А). В такой ситуации возможно использование ирригационной канюли в качестве активного инструмента для прижатия трубки к ИХД. Одновременно, пользуясь педалью подачи, следует с помощью потока жидкости расправить трансплантат (рис. 114 Б, В). В конце операции ПК заполняли воздухом или газово-воздушной смесью (рис. 115).



А Б В

Рисунок 114 – А. Трансплантат в ПК, свернут в зоне силиконовой трубки клапана Ахмеда. Б. Трубка клапана прижата к ИХД ирригационной канюлей. В. Трансплантат расправлен, центрирован. Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

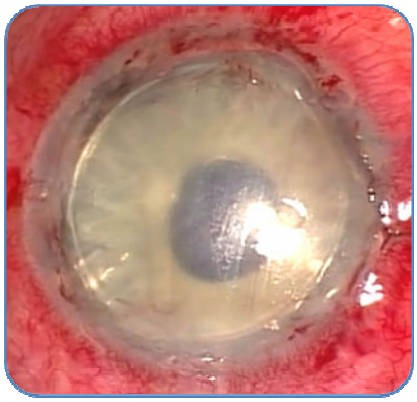


Рисунок 115 – Вид глаза в конце операции. ИХД в правильном положении. Трансплантат центрирован. ПК тампонирована воздухом. Трубка клапана Ахмеда в ПК в правильном положении. Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

При травмах глаза, в том числе и ятрогенных, радужка бывает сильно повреждена, но при этом сохранна как ткань. В таких случаях может быть выполнена иридопластика с формированием зрачка и произведено подшивание заднекамерной 3-х частной ИОЛ (Alcon, США, рис. 116).

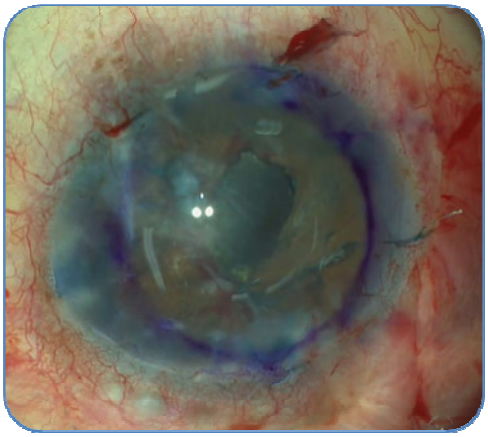


Рисунок 116 – Вид глаза после иридопластики с формированием зрачка. Заднекамерная 3-х частная ИОЛ (Alcon, США) подшита к радужке. Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

Несмотря на все приложенные усилия, в таких случаях сложно дать 100% гарантию изоляции передней камеры от задней для проникновения воздуха или газа, которым будет осуществлена тампонада ПК после трансплантации. Подшивание трансплантата в 2-х точках, в таком случае, обеспечивает надежную фиксацию и центрацию, вне зависимости от степени миграции воздуха в заднюю камеру в раннем послеоперационном периоде (рис. 117).

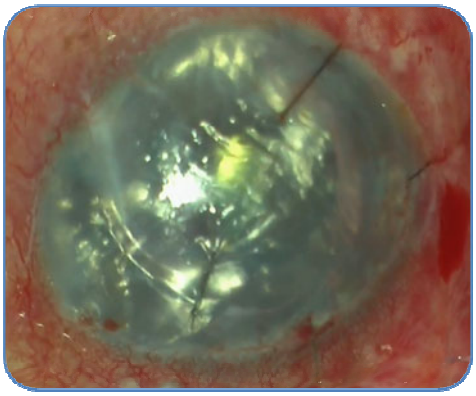


Рисунок 117 – Вид глаза в конце операции. ИОЛ в правильном положении. Трансплантат центрирован, зафиксирован к роговице реципиента 2-мя швами. ПК тампонирована воздухом. Снимок с операционного микроскопа. Ув. х5

Таким образом, разработанная тактика ведения интраоперационных осложнений в большинстве случаев позволяет их предотвратить, в случае же наступления она дает возможность в максимальной степени нивелировать негативные последствия. Описанные хирургические приемы, в том числе техника шовной фиксации трансплантата, во всех случаях позволили завершить операцию центрацией расправленной донорской лентикулы и ее полной адгезией к задней поверхности роговицы реципиента.

ГЛАВА 5. КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЗАДНЕЙ ПОСЛОЙНОЙ КЕРАТОПЛАСТИКИ

5.1 Анализ ранних и отдаленных клинико-функциональных результатов

Целью исследования было изучение течения послеоперационного периода и клинико-функциональных результатов разработанной хирургической технологии реабилитации пациентов с эндотелитальной дистрофией роговицы. Для этого было необходимо оценить количество и качество осложнений раннего и отдаленного послеоперационного периода и провести сравнительный анализ клинико-функциональных результатов Ф-ЗПК с применением 2-х различных лазерных систем, а также изучить в сравнительном аспекте результаты Э-ЗАПК и стандартной ЗАПК.

5.1.1 Клиническое течение раннего послеоперационного периода задней послойной фемто-кератопластики

Для того чтобы оценка являлась максимально достоверной, было проанализировано течение раннего послеоперационного периода только для глаз, которые лично прооперировал с помощью ФСЛ автор данной работы (n=95). Во всех случаях удалось завершить операцию по запланированной схеме центрацией и адгезией трансплантата, таким образом, продемонстрировав предсказуемость хирургии, близкую к 100%.

Послеоперационный период протекал ареактивно. Пациенты получали стандартную терапию, включающую инстилляции антибиотика, гипотензивного и стероидного препарата, кератопротекторных капель и гелей, а также субконъюнктивальные инъекции глюкокортикостероидов.

К наиболее частым осложнениям раннего послеоперационного периода эндотелиальной кератопластики относят зрачковый блок, отслойку трансплантата, периферическую отслойку трансплантата и гифему.

Первичную недостаточность трансплантата (primary graft failure – PGF), как правило, диагностируют на сроке 1-3 месяца после операции.

Зрачковый блок, как правило, развивается в первые сутки после операции, сопровождается болевым синдромом и требует удаления воздуха из ПК. Описанная хирургическая технология подразумевает формирование базальной колобомы радужки на 6-и часах и, таким образом, профилактирует развитие описанного осложнения. В итоге частота зрачкового блока в группах Ф-ЗПК составила 0%.

Другим осложнением раннего послеоперационного периода является отслойка трансплантата. Такая ситуация требует повторного введения газовоздушной смеси в ПК. В случаях, когда операцию завершили полноценной тампонадой ПК глаза, этого явления не наблюдали. При частичной аниридии или псевдоиридофакии применили шовную фиксацию (5 глаз). Шов сняли на 3-5-е сутки после хирургического лечения. Таким образом, описанная тактика позволила нивелировать риск отслойки трансплантата в послеоперационном периоде при Ф-ЗПК (0%).

Периферическую отслойку трансплантата визуализировали у 4-х пациентов (рис. 118). Во всех случаях наблюдали положительную динамику с достижением полной его адгезии.

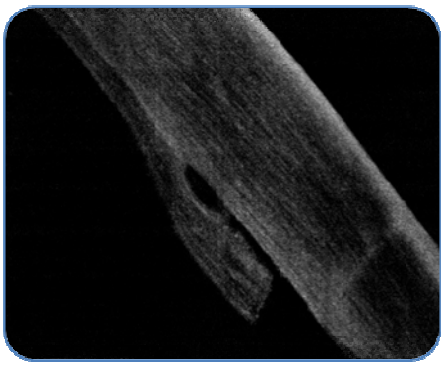


Рисунок 118 – ОКТ визуализирует небольшую периферическую отслойку трансплантата в зоне основного операционного доступа

Гифему наблюдали в 2-х случаях (2,1%), где была проведена замена зрачковой ИОЛ с пластикой радужки.

Эпителизацию наблюдали на 7±2,3 сутки после операции. Выписку осуществляли на 8±2,1 сутки.

Распределение осложнений раннего послеоперационного периода по группам представлено в таблице 36.

Таблица 36

Частота осложнений раннего послеоперационного периода Ф-ЗПК

Послеоперационные осложнения	Группа 1 А ДФ ФСЛ с низкой плотностью энергии (n=26)	Группа 1 Б БК ФСЛ с низкой плотностью энергии (n=41)	Группа 2 А ДФ ФСЛ с высокой плотностью энергии (n=8)	Группа 2 Б БК ФСЛ с высокой плотностью энергии (n=20)	P_f
Зрачковый блок	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	>0,05
Отслойка трансплантата	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	>0,05
Периферическая отслойка трансплантата	1 (3,8%)	1 (2,4%)	1 (12,5%)	1 (5%)	>0,05
Повторное введение воздуха	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	>0,05
Гифема	0 (0%)	1 (2,4%)	0 (0%)	1 (5%)	>0,05

Первичную недостаточность трансплантата у пациентов с ДФ (группа 1А и 2А) наблюдали в 2-х случаях (2,1%). При этом у пациентов с БК первичную недостаточность отмечали в 10 случаях (12,1%), из них 3 было ассоциировано с имплантированной ранее ИХД, 5 с оперированной глаукомой, 1 с заменой зрачковой ИОЛ и пластикой радужки (табл. 37). Всем пациентам была выполнена повторная ЗПК. Эти глаза были исключены из исследования.

Таблица 37

Первичная недостаточность трансплантата после Ф-ЗПК

Группа 1 А ДФ ФСЛ с низкой плотностью энергии (n=45)	Группа 1 Б БК ФСЛ с низкой плотностью энергии (n=43)	Группа 2 А ДФ ФСЛ с высокой плотностью энергии (n=44)	Группа 2 Б БК ФСЛ с высокой плотностью энергии (n=39)	P_f
1 (2,2%)	3 (7%)	1 (2,3%)	7 (18%)	>0,05

5.1.2 Анализ клинико-функциональных результатов задней послойной фемто-кератопластики

Клинические результаты.

На сроке 3 месяца после операции в группах с ДФ (1А и 2А) наблюдали прозрачное приживление в 98% случаев (рис. 119). Швы снимали на том же сроке.

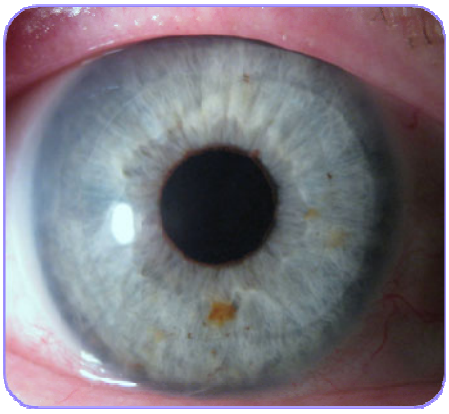
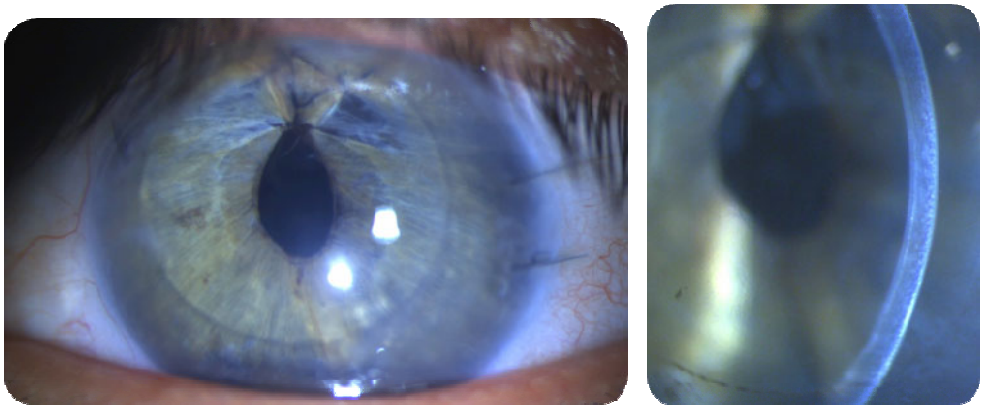


Рисунок 119 – Фото глаза на сроке 3 месяца после ФЭ+ИОЛ+Ф-ЗПК с применением ФСЛ с низкой плотностью энергии у пациента с ДФ. ИОЛ центрирована в капсульном мешке. Роговица прозрачна

В группах с БК (1Б и 2Б) прозрачное приживление через 3 месяца после операции идентифицировали у 92 % пациентов (рис. 120 А, Б). Швы снимали на указанном сроке.



А Б

Рисунок 120 – А. Б. Фото глаза на сроке 3 месяца после замены ПК ИОЛ на заднекамерную 3-хчастную с пластикой радужки и Ф-ЗПК (ФСЛ с низкой плотностью энергии). ИОЛ центрирована. Роговица прозрачна

На сроках 6, 12, 24 и 36 мес. роговица реципиента и трансплантат сохраняли прозрачность (рис. 121). Наблюдали прогрессивное повышение показателей НКОЗ и КОЗ.

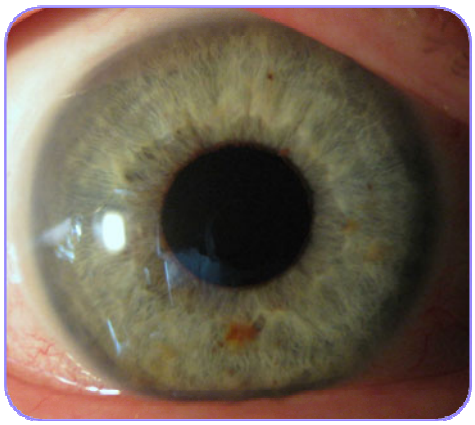


Рисунок 121 – Фото глаза на сроке 12 месяцев после ФЭ+ИОЛ+Ф-ЗПК с применением ФСЛ с низкой плотностью энергии у пациента с ДФ. ИОЛ центрирована в капсульном мешке. Роговица прозрачна

Функциональные результаты.

В послеоперационном периоде выявлено увеличение показателей НКОЗ во всех группах наблюдения по сравнению с дооперационными значениями ($p<0,05$). При проведении сравнительного анализа средних значений НКОЗ в сроках наблюдения: 7 дней, 3, 6, 12, 24 и 36 мес., были выявлены статистически значимые различия между группами пациентов с ДФ (1А и 2А) во все сроки наблюдения ($p<0,05$, табл. 38).

Таблица 38

Результаты сравнительной оценки величины некорригированной остроты зрения вдаль в исследуемых группах пациентов с ДФ в течение 36 месяцев после операции (M±σ)

	До операции	7 дней	3 мес.	6 мес.	12 мес.	24 мес.	36 мес.
Группа 1 А ФСЛ с низкой плотностью энергии	0,04±0,03 (n=45)	0,16±0,05 (n=45)	0,23±0,06 (n=44)	0,26±0,07 (n=44)	0,35±0,08 (n=44)	0,35±0,09 (n=37)	0,35±0,1 (n=33)
Группа 2 А ФСЛ с высокой плотностью энергии	0,05±0,04 (n=44)	0,1±0,04 (n=44)	0,14±0,06 (n=43)	0,19±0,08 (n=43)	0,20±0,09 (n=43)	0,20±0,1 (n=33)	0,20±0,11 (n=27)
p	p>0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p_{m-u}<0,05

Между группами пациентов с БК (1Б и 2Б) не было выявлено статистически значимых различий по показателю НКОЗ ($p>0,05$, таблица 39).

Таблица 39

Результаты сравнительной оценки величины некорригированной остроты зрения вдаль в исследуемых группах пациентов с БК в течение 36 месяцев после операции (M±σ)

	До операции	7 дней	3 мес.	6 мес.	12 мес.	24 мес.	36 мес.
Группа 1 Б ФСЛ с низкой плотностью энергии	0,02±0,02 (n=43)	0,11±0,09 (n=43)	0,18±0,08 (n=40)	0,21±0,11 (n=40)	0,22±0,11 (n=40)	0,22±0,12 (n=35)	0,21±0,11 (n=29)
Группа 2 Б ФСЛ с высокой плотностью энергии	0,03±0,02 (n=39)	0,09±0,05 (n=39)	0,15±0,08 (n=32)	0,17±0,9 (n=32)	0,18±0,08 (n=32)	0,19±0,09 (n=30)	0,18±0,1 (n=25)
p	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	$p_{m\text{-}u}$ >0,05

В послеоперационном периоде наблюдали увеличение показателей КОЗ во всех группах наблюдения по сравнению с дооперационными значениями ($p<0,05$). При проведении сравнительного анализа средних значений КОЗ в сроках наблюдения: 7 дней, 3, 6, 12, 24 и 36 мес., – были выявлены статистически значимые различия между группами пациентов с ДФ (1А и 2А) во все сроки наблюдения ($p<0,05$, табл. 40).

Таблица 40

Результаты сравнительной оценки величины корригированной остроты зрения вдаль в исследуемых группах пациентов с ДФ в течение 36 месяцев после операции (M±σ)

	До операции	7 дней	3 мес.	6 мес.	12 мес.	24 мес.	36 мес.
Группа 1 А ФСЛ с низкой плотностью энергии	0,04±0,03 (n=45)	0,21±0,08 (n=45)	0,33±0,1 (n=44)	0,41±0,09 (n=44)	0,52±0,08 (n=44)	0,54±0,09 (n=37)	0,53±0,1 (n=33)
Группа 2 А ФСЛ с высокой плотностью энергии	0,05±0,04 (n=44)	0,13±0,07 (n=44)	0,21±0,07 (n=43)	0,29±0,08 (n=43)	0,32±0,09 (n=43)	0,31±0,1 (n=33)	0,33±0,1 (n=27)
p	p>0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	$p_{m\text{-}u}$<0,05

На сроке наблюдения 1 год в группе 1А (ДФ, ФСЛ с низкой плотностью энергии) доля качественного результата лечения с достижением КОЗ≥0,5 составила 61,4%, против 23,2% в группе 2А (ДФ, ФСЛ с высокой плотностью энергии). Разница между группами является статистически достоверной (p_f<0,05). Максимальная КОЗ, которую удалось получить в группе 1А, составила 0,8. Этого показателя удалось достичь в 10 случаях (22,7%). При этом максимальная КОЗ в группе 2А составила 0,6. Получить ее удалось на 9 глазах (20,9%).

На 2-м и 3-м годах наблюдения максимальная КОЗ 1.0 у 2-х пациентов группы 1А.

Между группами пациентов с БК (1Б и 2Б) не было найдено статистически значимых различий по показателю КОЗ (p>0,05, таблица 41)

Таблица 41

Результаты сравнительной оценки величины корригированной остроты зрения вдаль в исследуемых группах пациентов с БК в течение 36 месяцев после операции (M±σ)

	До операции	7 дней	3 мес.	6 мес.	12 мес.	24 мес.	36 мес.
Группа 1 Б ФСЛ с низкой плотностью энергии	0,02±0,02 (n=43)	0,13±0,09 (n=43)	0,23±0,1 (n=40)	0,28±0,11 (n=40)	0,32±0,12 (n=40)	0,31±0,12 (n=35)	0,32±0,1 (n=29)
Группа 2 Б ФСЛ с высокой плотностью энергии	0,03±0,02 (n=39)	0,11±0,08 (n=39)	0,19±0,12 (n=32)	0,24±0,11 (n=32)	0,29±0,1 (n=32)	0,28±0,1 (n=30)	0,28±0,11 (n=25)
p	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p_{m-u}>0,05

На сроке наблюдения 1 год доля качественного результата лечения с достижением КОЗ≥0,5 составила 11,3% в группе 1Б (БК, ФСЛ с низкой плотностью энергии) и 9,3% группе 2Б (БК, ФСЛ с высокой плотностью энергии). Статистический анализ не выявил достоверных различий между группами (p_f>0,05). Максимальная КОЗ, которой удалось достичь у пациентов с БК в обеих группах, составила 0,6. Такой показатель получили 3 пациента в каждой группе, 6,8% и 7,0% соответственно.

Послеоперационный астигматизм.

На сроке наблюдения 1 год в группах 1А и 2А значение послеоперационного астигматизма, по данным кератометрии, составило 1,28±0,8 и 1,26±0,9 дптр соответственно. Статистически значимой разницы между группами выявлено не было (p>0,05).

На том же сроке наблюдения в группах 1Б и 2Б послеоперационный астигматизм был равен 1,43±1,1 и 1,38±1,0 дптр соответственно. Статистически достоверных различий между группами выявлено не было (p>0,05).

Гиперметропический сдвиг рефракции.

Всем пациентам с ДФ расчет ИОЛ был произведен на сферический эквивалент рефракции (СЭ) –1,5±0,18 дптр. Если с подлежащего хирургическому лечению глаза кератометрию снять не удавалось, расчет проводили по кератометрии парного глаза. На сроке наблюдения 12 месяцев СЭ в группе 1А был равен 1,25±0,8, 2А –1,17±1,0 дптр, соответственно (табл. 42). Достоверных различий между расчетным и фактическим СЭ найдено не было (p_n>0,05). Гиперметропический сдвиг рефракции в группе 1А составил +0,25, 2А +0,31 дптр соответственно. Такой подход к расчету оптической силы ИОЛ позволяет в итоге получить простой миопический астигматизм, либо сложный с небольшим сферическим компонентом в 0,5-0,75 дптр, что создает благоприятные условия для очковой или лазерной коррекции.

Таблица 42

Данные сравнительного анализа расчетного и фактического сферического эквивалента рефракции у пациентов с ДФ, дптр (M±σ)

	СЭ, расчетный	СЭ, фактический	p_n
Группа 1 А ФСЛ с низкой плотностью энергии	-1,5±0,18	-1,25±0,8	>0,05
Группа 2 А ФСЛ с высокой плотностью энергии	-1,5±0,18	-1,19±1,0	>0,05

В группах пациентов с БК расчет гиперметропического сдвига был возможен у пациентов с относительно небольшим отеком роговицы без выраженной буллёзности эпителия, которым до операции удалось провести рефрактометрию. Таких пациентов было 9 (22,3%) в группе 1Б и 8 (25%) в группе 2Б. СЭ в группе 1Б до операции составил +0,27±1,6 дптр, в 2Б был равен +0,15±1,4 дптр. На сроке наблюдения 12 месяцев СЭ был равен +0,55±1,3 дптр и +0,48±1,2 дптр, соответственно (табл. 43). Статистически достоверных различий между до- и послеоперационным СЭ найдено не было

(p_w>0,05). Таким образом, гиперметропический сдвиг рефракции в группе 1Б составил +0,28 дптр, 2Б +0,33 дптр.

Таблица 43

Данные сравнительного анализа до- и послеоперационного сферического эквивалента рефракции у пациентов с БК, дптр (M±σ)

	СЭ, до операции	СЭ, после операции	p_w
Группа 1 Б ФСЛ с низкой плотностью энергии (n=9)	+0,27±1,6	+0,55±1,3	>0,05
Группа 2 Б ФСЛ с высокой плотностью энергии (n=8)	+0,15±1,4	+0,48±1,2	>0,05

5.1.3 Клиническое течение послеоперационного периода эксимер-ассистированной задней автоматизированной послойной кератопластики

Течение раннего послеоперационного периода было проанализировано в случаях, где Э-ЗАПК и ЗАПК были выполнены лично автором данной работы (n=78). Каждую операцию удалось завершить по запланированной схеме адгезией трансплантата к задней поверхности роговицы реципиента, таким образом, продемонстрировав предсказуемость хирургии, близкую к 100%.

Послеоперационный период протекал спокойно. Пациенты получали стандартную терапию, включающую антибактериальные, гипотензивные, стероидные, кератопротекторные препараты, в совокупности с субконъюнктивальными инъекциями глюкокортикостероидов.

Самыми частыми осложнениями раннего послеоперационного периода ЗПК являются: зрачковый блок, отслойка трансплантата, периферическая отслойка трансплантата и гифема. Первичную недостаточность

трансплантата, как правило, диагностируют на сроке 1-3 месяца после операции.

В большинстве случаев зрачковый блок развивается в первые сутки после операции, сопровождается болевым синдромом и требует удаления воздуха из ПК. Описанная выше хирургическая технология включает создание базальной колобомы радужки в районе 6-и часов, что профилактирует развитие этого осложнения. Таким образом, частота зрачкового блока в группах Э-ЗПК и ЗАПК составила 0%.

Еще одним осложнением раннего послеоперационного периода может быть отслойка трансплантата, которая требует его повторной фиксации. В тех случаях, когда хирургическое лечение завершили полноценной тампонадой ПК глаза, описанное явление наблюдали в 7-и случаях, соответственно, повторное введение газовоздушной смеси в условиях операционной было проведено 7-и пациентам (табл. 44). В каждом из этих случаев трансплантат имел край, значительно более толстый, чем центр (рис. 122).

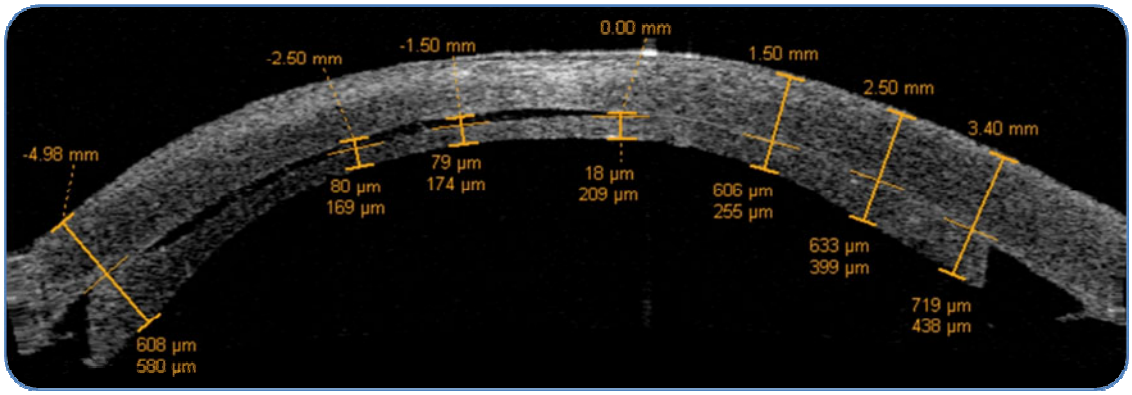


Рисунок 122 – ОКТ визуализирует отслойку трансплантата

При частичной аниридии или псевдоиридофакии, когда риск миграции воздуха или газово-воздушной смеси в ЗК был высоким, применили шовную фиксацию (5 глаз). Шов был снят на 3-5 сутки после операции. В случаях

применения дополнительной фиксации трансплантата дислокации не наблюдали (0%).

Периферическую отслойку трансплантата выявили у 5-и больных (рис. 123). Во всех случаях наблюдали положительную динамику с достижением полной его адаптации к роговице реципиента.

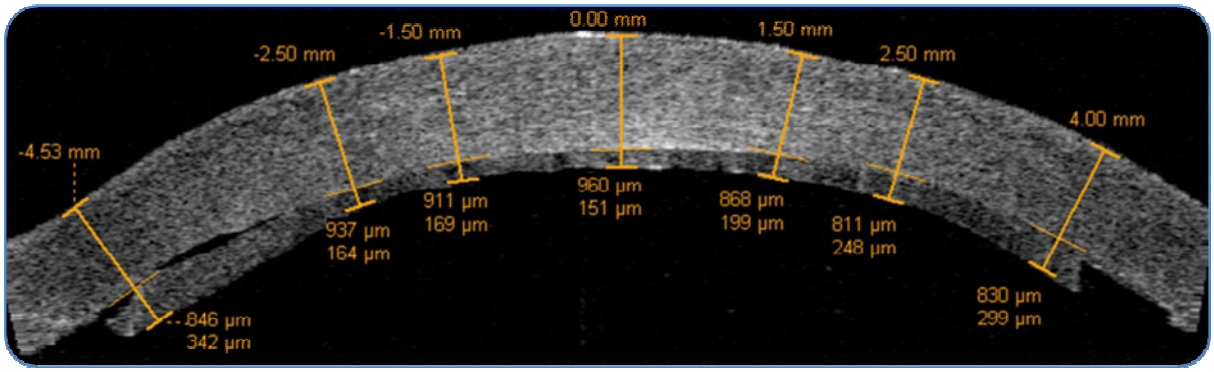


Рисунок 123 – ОКТ визуализирует небольшую периферическую отслойку трансплантата

Гифему наблюдали в 3-х случаях (3,4%), в 2-х из них была выполнена замена зрачковой ИОЛ с пластикой радужки, в 1-м – ФЭ+ИОЛ+Э-ЗАПК у пациента с синдромом «floppy iris».

Эпителизацию наблюдали на 7±2,1 сутки после операции. Выписку провели на 8±2,4 сутки.

Распределение осложнений раннего послеоперационного периода по группам отражено в таблице 56.

Таблица 44

Частота осложнений раннего послеоперационного периода Э-ЗАПК и ЗАПК

Послеоперационные осложнения	Группа 3А ДФ Э-ЗАПК (n=18)	Группа 3Б БК Э-ЗАПК (n=20)	Группа 4А ДФ ЗАПК (n=16)	Группа 4Б БК ЗАПК (n=24)	p_{m-u}
Зрачковый блок	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	>0,05
Отслойка трансплантата	1 (5,6%)	2 (10%)	2 (12,5 %)	2 (8,3 %)	>0,05
Периферическая отслойка трансплантата	1 (5,6%)	1 (5%)	1 (6,3%)	2 (8,3 %)	>0,05
Повторное введение воздуха	1 (5,6%)	2 (10%)	2 (12,5 %)	2 (8,3 %)	>0,05
Гифема	1 (5,6%)	1 (5%)	0 (0%)	1 (4,2%)	>0,05

Первичную недостаточность трансплантата у пациентов с ДФ (группа 3А и 4А) наблюдали в 3-х случаях (6,8%). При этом у пациентов с БК (группа 3Б и 4Б) первичную недостаточность отмечали в 6-и случаях (9,1%), из них 2 было ассоциировано с имплантированной ранее ИХД, 3 с оперированной глаукомой, 1 с заменой зрачковой ИОЛ и пластикой радужки (табл. 45). Всем больным выполнили повторную ЗАПК. Эти глаза были исключены из исследования.

Таблица 45

Первичная недостаточность трансплантата после Э-ЗАПК и ЗАПК

Группа 3 А ДФ Э-ЗАПК (n=23)	Группа 3 Б БК Э-ЗАПК (n=31)	Группа 4 А ДФ ЗАПК (n=21)	Группа 4 Б БК ЗАПК (n=35)	P_f
1 (4,3%)	3 (9,7%)	2 (9,5%)	3 (8,6%)	>0,05

5.1.4 Анализ клинико-функциональных результатов эксимерлазерной задней автоматизированной послойной кератопластики

Клинические результаты.

На сроке 3 месяца после трансплантации в группах с ДФ (3А и 4А) наблюдали прозрачное приживление в 93% случаев (рис. 124). Швы сняли на том же сроке.

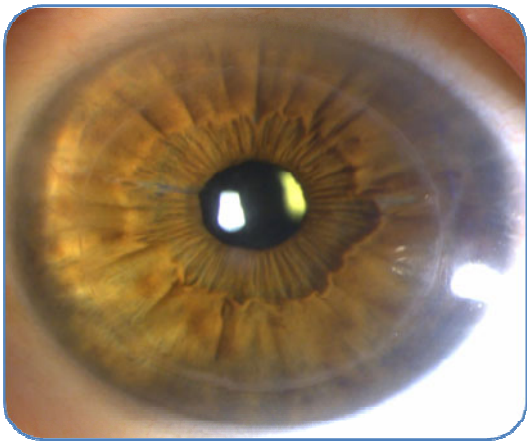
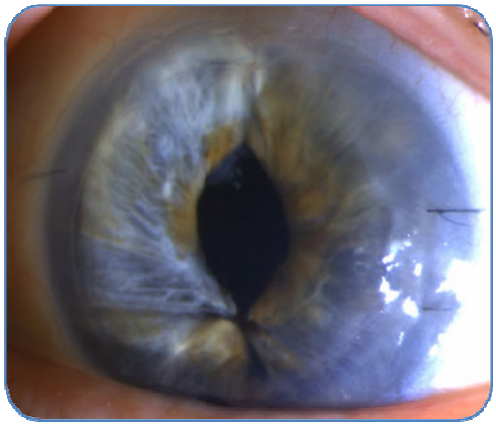
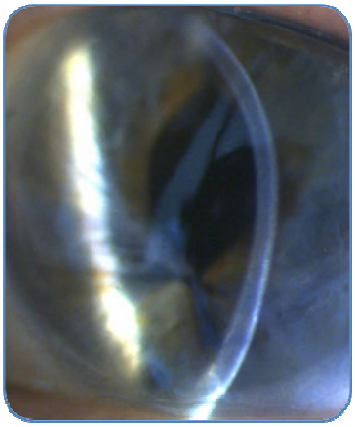


Рисунок 124 – Фото глаза на сроке 3 месяца после ФЭ+ИОЛ+Э-ЗАПК у пациента с ДФ. ИОЛ центрирована в капсульном мешке. Роговица прозрачна

В группах с БК (3Б и 4Б) прозрачное приживление через 3 месяца после операции подтвердили у 88% пациентов (рис. 125 А, Б). Швы сняли на указанном сроке.





А Б

Рисунок 125 – А. Б. Фото глаза на сроке 3 месяца после пластики радужки и Э-ЗАПК у пациента с псевдофакичной БК и мидриазом. ИОЛ центрирована в капсульном мешке. Роговица прозрачна

На сроках 6, 12, 24 и 36 мес. роговица реципиента и трансплантат сохраняли прозрачность (рис. 126). Наблюдали прогрессивное повышение показателей НКОЗ и КОЗ.

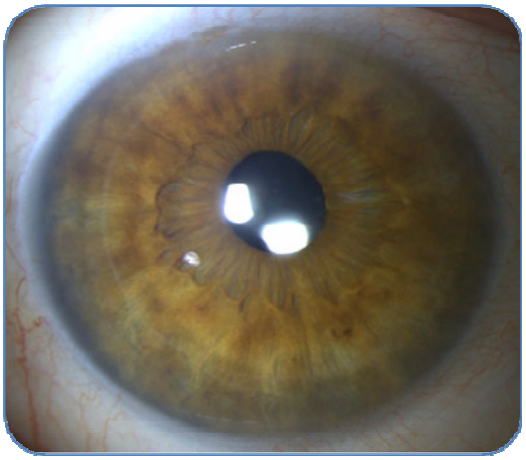


Рисунок 126 – Фото глаза на сроке 12 месяцев после ФЭ+ИОЛ+Э-ЗАПК у пациента с ДФ. ИОЛ центрирована в капсульном мешке. Роговица прозрачна

Функциональные результаты

В динамике послеоперационного периода выявлено увеличение показателей НКОЗ во всех группах наблюдения по сравнению с дооперационными значениями (p_w <0,05). При проведении сравнительного анализа средних значений НКОЗ в сроках наблюдения: 7 дней, 3, 6, 12, 24 и 36 месяцев, не было выявлено статистически значимых различий между группами пациентов с ДФ (3А и 4А) в указанные сроки наблюдения (p_{m-u}>0,05, табл. 46).

Таблица 46

Результаты сравнительной оценки величины некорригированной остроты зрения вдаль в исследуемых группах пациентов с ДФ в течение 36 месяцев после операции (M±σ)

	До операции	7 дней	3 мес.	6 мес.	12 мес.	24 мес.	36 мес.
Группа 3А Э-ЗАПК	0,05±0,04 (n=23)	0,15±0,08 (n=23)	0,22±0,10 (n=22)	0,27±0,1 (n=22)	0,31±0,12 (n=22)	0,33±0,1 (n=20)	0,34±0,11 (n=17)
Группа 4А ЗАПК	0,04±0,04 (n=21)	0,14±0,09 (n=21)	0,23±0,11 (n=19)	0,25±0,12 (n=19)	0,28±0,13 (n=19)	0,30±0,11 (n=17)	0,31±0,12 (n=15)
p	p_{m-u}>0,05	p_{m-u}>0,05	p_{m-u}>0,05	p_{m-u}>0,05	p_{m-u}>0,05	p_{m-u}>0,05	p_{m-u}>0,05

Между группами пациентов с БК (3Б и 4Б) не было выявлено статистически достоверных различий по показателю НКОЗ (p>0,05, таблица 47).

Таблица 47

Результаты сравнительной оценки величины некорригированной остроты зрения вдаль в исследуемых группах пациентов с БК в течение 36 месяцев после операции (M±σ)

	До операции	7 дней	3 мес.	6 мес.	12 мес.	24 мес.	36 мес.
Группа 3 Б БЭ-ЗАПК	0,03±0,03 (n=31)	0,12±0,09 (n=31)	0,17±0,09 (n=28)	0,22±0,12 (n=28)	0,24±0,1 (n=28)	0,25±0,14 (n=25)	0,23±0,15 (n=23)
Группа 4 Б ЗАПК	0,03±0,04 (n=35)	0,1±0,1 (n=35)	0,18±0,1 (n=32)	0,23±0,1 (n=32)	0,25±0,09 (n=32)	0,23±0,12 (n=27)	0,24±0,13 (n=22)
p	p>0,05	p>0,05	p_{m-u}>0,05	p_{m-u}>0,05	p_{m-u}>0,05	p_{m-u}>0,05	p_{m-u}>0,05

После трансплантации наблюдали увеличение показателей КОЗ во всех группах по сравнению с дооперационным периодом (p <0,05). При проведении статистического анализа средних показателей КОЗ на сроках наблюдения: 7 дней, 3, 6, 12, 24 и 36 месяцев, не было выявлено значимых различий между группами пациентов с ДФ (1А и 2А) на всех сроках наблюдения (p_{m-u} >0,05, табл. 48).

Таблица 48

Результаты сравнительной оценки величины корригированной остроты зрения вдаль в исследуемых группах пациентов с ДФ в течение 36 месяцев после операции (M±σ)

	До операции	7 дней	3 мес.	6 мес.	12 мес.	24 мес.	36 мес.
Группа 3А Э-ЗАПК	0,08±0,05 (n=23)	0,22±0,1 (n=23)	0,31±0,11 (n=22)	0,4±0,1 (n=22)	0,51±0,11 (n=22)	0,53±0,12 (n=20)	0,52±0,13 (n=17)
Группа 4А ЗАПК	0,07±0,04 (n=21)	0,2±0,11 (n=21)	0,33±0,12 (n=19)	0,43±0,11 (n=19)	0,49±0,12 (n=19)	0,55±0,13 (n=17)	0,54±0,14 (n=15)
p	p_{m-u}>0,05	p_{m-u}>0,05	p_{m-u}>0,05	p_{m-u}>0,05	p_{m-u}>0,05	p_{m-u}>0,05	p_{m-u}>0,05

На сроке наблюдения 1 год в группе 3А (ДФ, Э-ЗАПК) доля качественного результата лечения с достижением КОЗ≥0,5 составила 54,5%,

в группе 4А (ДФ, ЗАПК) – 52,6%. Статистически значимой разницы между группами выявлено не было (p_f>0,05). Максимальная КОЗ, которую удалось получить в группе 3А, составила 0,8. Этого показателя удалось добиться в 5 случаях (22,7%). Максимальная КОЗ в группе 4А также была равна 0,8. Получить ее удалось на 4 глазах (21,1%). Статистический анализ не выявил достоверной разницы между группами (p_f >0,05). На 2-м и 3-м годах наблюдения максимальную КОЗ 0,8 выявили у тех же больных в обеих группах.

Между группами пациентов с БК (3Б и 4Б) не было найдено статистически значимых различий по показателю КОЗ (p >0,05, таблица 49).

Таблица 49

Результаты сравнительной оценки величины корригированной остроты зрения вдаль в исследуемых группах пациентов с БК в течение 36 месяцев после операции (M±σ)

	До операции	7 дней	3 мес.	6 мес.	12 мес.	24 мес.	36 мес.
Группа 3Б Э-ЗАПК	0,06±0,04 (n=31)	0,12±0,1 (n=31)	0,24±0,11 (n=28)	0,25±0,11 (n=28)	0,33±0,1 (n=28)	0,35±0,12 (n=35)	0,34±0,13 (n=29)
Группа 4Б Э-ЗАПК	0,05±0,05 (n=35)	0,13±0,09 (n=35)	0,21±0,12 (n=32)	0,26±0,11 (n=32)	0,3±0,1 (n=32)	0,33±0,13 (n=27)	0,35±0,14 (n=22)
p	p>0,05	p>0,05	p_{m-u}>0,05	p_{m-u}>0,05	p_{m-u}>0,05	p_{m-u}>0,05	p_{m-u}>0,05

На сроке наблюдения 1 год доля качественного результата лечения с достижением КОЗ≥0,5 составила 14,3% в группе 3Б (БК, Э-ЗАПК) и 12,5% группе 4Б (БК, ЗАПК). Статистический анализ не выявил достоверных различий между группами (p_f >0,05). Максимальная КОЗ, которой удалось достичь у пациентов с БК, в обеих группах составила 0,6. Такой показатель получили 2 пациента в каждой группе, 7,1% и 6,2% соответственно.

Послеоперационный астигматизм.

Через 1 год после хирургического лечения, в группах 3А и 4А значение послеоперационного астигматизма, по данным кератометрии, составило 1,35±1,0 и 1,28±1,1 дптр соответственно. Достоверной разницы между группами выявлено не было (p >0,05).

На том же сроке наблюдения в группах 1Б и 2Б послеоперационный астигматизм был равен 1,45±1,2 и 1,41±1,3 дптр соответственно. Статистически значимых различий между группами выявлено не было (p>0,05).

Гиперметропический сдвиг рефракции.

Пациентам с ДФ расчет ИОЛ провели на СЭ = –1,5±0,18 дптр. Если с подлежащего хирургическому лечению глаза кератометрию снять не удавалось, расчет выполняли по кератометрии парного глаза. Через 1 год после трансплантации, СЭ в группе 3А был равен –0,55±1,1, 4А –0,53±1,0 дптр соответственно (табл. 50). Статистический анализ выявил значимые различия между расчетным и фактическим СЭ (p_w <0,05). Таким образом, гиперметропический сдвиг рефракции в группе 3А составил +0,95, 4А +0,97 дптр соответственно. Такой подход к расчету оптической силы ИОЛ позволил, в большинстве случаев, в результате получить простой миопический астигматизм, что создало благоприятные условия для очковой или лазерной коррекции в дальнейшем.

Таблица 50

Данные сравнительного анализа расчетного и фактического сферического эквивалента рефракции у пациентов с ДФ, дптр (M±σ)

	СЭ, расчетный	СЭ, фактический	p_w
Группа 3А Э-ЗАПК (n=28)	-1,5±0,18	-0,55±1,1	<0,05
Группа 4А ЗАПК (n=32)	-1,5±0,18	-0,53±1,0	<0,05

В группах пациентов с БК расчет гиперметропического сдвига был возможен у пациентов с относительно небольшим отеком роговицы без выраженной буллёзности эпителия, которым до операции удалось провести рефрактометрию. Таких пациентов было 6 (21,4%) в группе 3Б и 7 (21,9%) в группе 4Б. СЭ в группе 3Б до операции составил +0,21±1,1 дптр, в группе 4Б был равен +0,17±1,0 дптр. На сроке наблюдения 1 год СЭ был равен +1,17±0,9 дптр и +1,25±1,1 дптр соответственно (табл. 51). Были выявлены достоверные различия между до- и послеоперационным СЭ (p_w <0,05). Таким образом, гиперметропический сдвиг рефракции в группе 3Б составил +0,96 дптр, 4Б +1,08 дптр.

Таблица 51

Данные сравнительного анализа до и послеоперационного сферического эквивалента рефракции у пациентов с БК, дптр (M±σ)

	СЭ, до операции	СЭ, после операции	p_w
Группа 3Б Э-ЗАПК (n=6)	+0,21±1,1	+1,17±0,9	<0,05
Группа 4Б ЗАПК (n=7)	+0,17±1,0	+1,25±1,1	<0,05

Таким образом, изучение течения послеоперационного периода и клинико-функциональных результатов разработанной хирургической технологии реабилитации пациентов с эндотелитальной дистрофией роговицы выявило, что количество осложнений раннего и отдаленного послеоперационного периода, а также частота прозрачного приживления сопоставимы в исследуемых группах ($p > 0,05$). Также было показано, что Ф-ЗПК с применением ультратонкого трансплантата, заготовленного с помощью ФСЛ с низкой плотностью энергии, у пациентов с ДФ позволяет достичь более высоких зрительных функций, чем Ф-ЗПК, выполненная с помощью ФСЛ с высокой плотностью энергии ($p < 0,05$), при этом у больных с БК показатели НКОЗ и КОЗ сопоставимы в обеих группах на всех сроках наблюдения ($p > 0,05$). Э-ЗАПК с ультратонким трансплантатом, заготовленным с помощью последовательного применения механического микрокератома и эксимерного лазера для лечения пациентов с ДФ и БК, позволяет достичь сопоставимых со стандартной ЗАПК зрительных функций на всех сроках наблюдения ($p > 0,05$).

5.2 Анализ результатов оптической когерентной томографии

Целью исследования было изучение параметров роговицы реципиента до и после операции, контроль положения и измерение параметров трансплантата. Для этого было необходимо методом ОКТ провести сравнительную оценку динамики дегидратации комплекса «донор-реципиент», толщины трансплантата в центральной зоне и индекса Ц:П после Ф-ЗПК с применением 2-х различных лазерных систем, а также изучить в сравнительном аспекте результаты Э-ЗАПК и стандартной ЗАПК.

5.2.1 Анализ результатов оптической когерентной томографии после задней послойной фемто-кератопластики

В дооперационном периоде методом ОКТ визуализировали отек стромы и эпителия роговицы у всех пациентов (рис. 127).

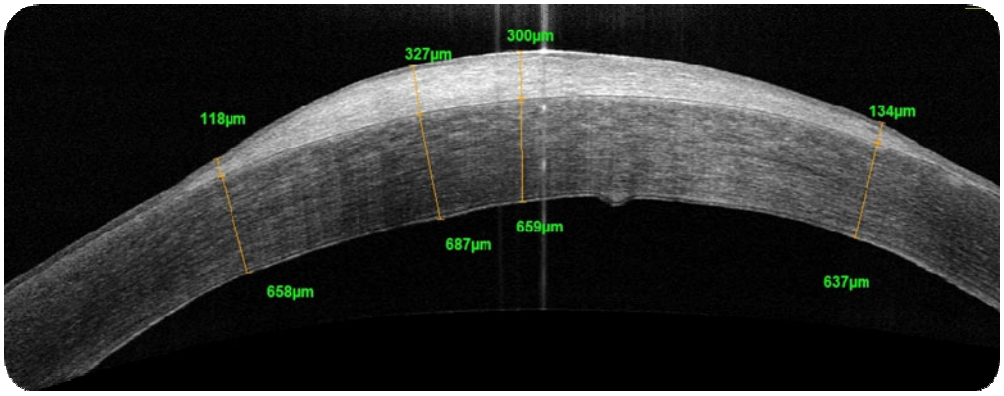


Рисунок 127 – ОКТ роговицы пациента с ДФ до операции. Визуализируется отек эпителия, стромы. ДМ четко контурируется

На 7 сутки после операции во всех случаях наблюдали полную адгезию трансплантата и остаточный отек стромы (рис. 128).

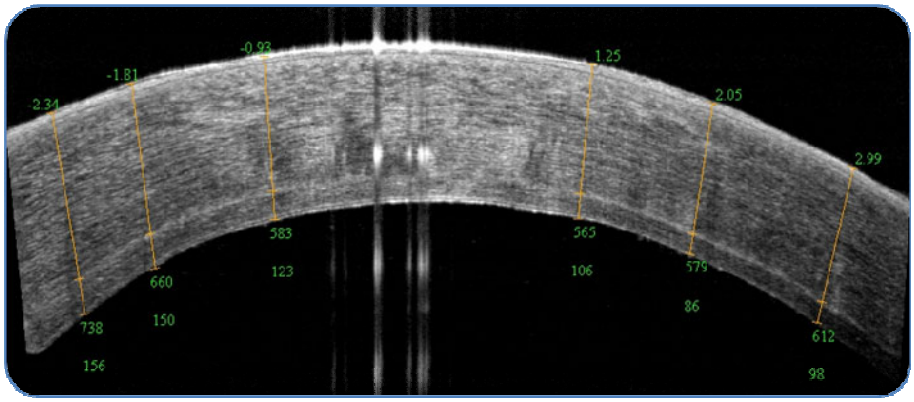


Рисунок 128 – ОКТ роговицы пациента с ДФ на 7-е сутки после операции с применением ФСЛ с низкой плотностью энергии. Трансплантат полностью прилежит. Визуализируется остаточный отек сромы реципиента

На сроке наблюдения 3 месяца визуализировали полную адаптацию трансплантата к задней поверхности роговицы реципиента, полную равномерную эпителизацию. Клинически значимый отек стромы не выявляли (рис. 129).

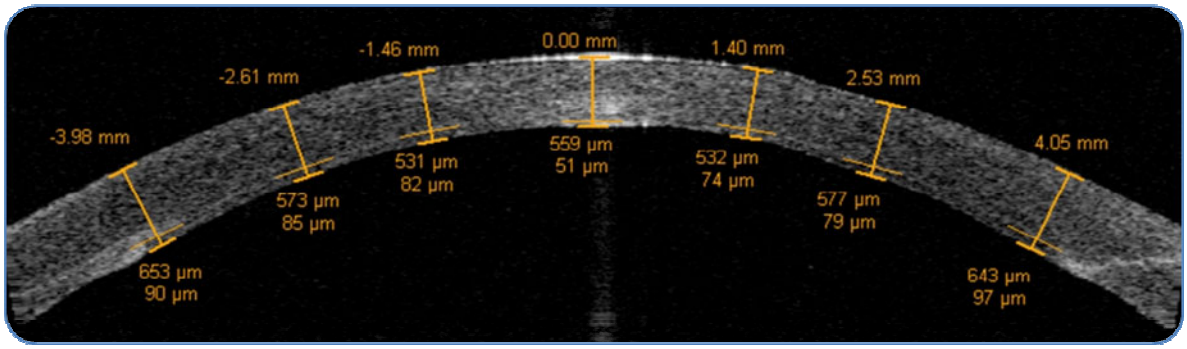


Рисунок 129 – ОКТ роговицы пациента с ДФ через 3 мес. после операции с применением ФСЛ с низкой плотностью энергии. Край трансплантата при толщине 90-97 мкм практически не дифференцируется от собственной ДМ реципиента

Через год после операции наблюдали адгезию трансплантата по всей площади и равномерную эпителизацию. Отек стромы не визуализировали (рис. 130 А). Пахиметрическая карта реципиента соответствовала показателям здоровой роговицы (рис. 130 Б).

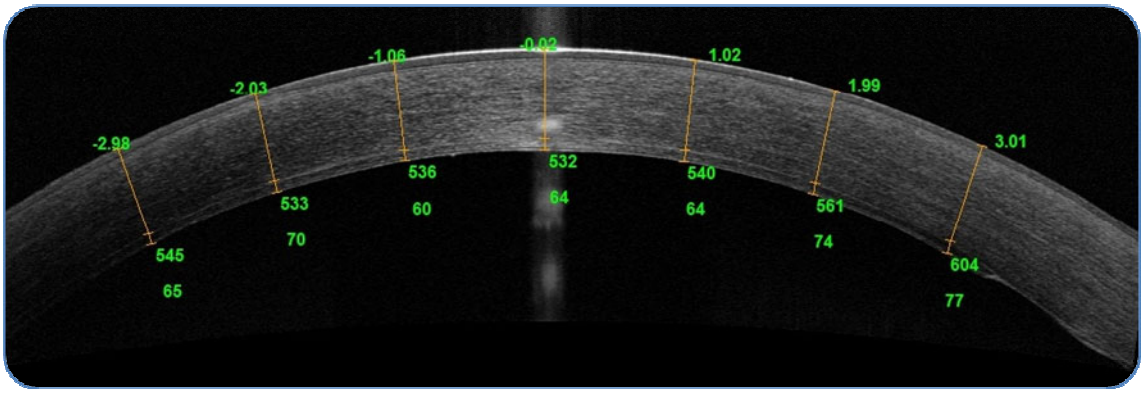


Рисунок 130 – А. ОКТ роговицы пациента с ДФ через 12 мес. после операции с применением ФСЛ с низкой плотностью энергии. Трансплантат равномерный, полностью адгезирован к задней поверхности роговицы реципиента. Зона интерфейса не визуализируется

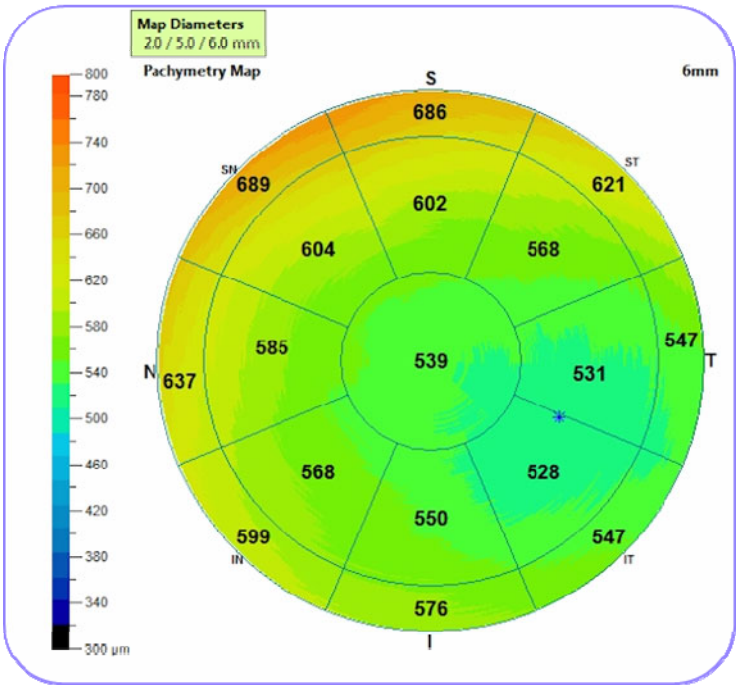


Рисунок 130 – Б. Пахиметрическая карта роговицы пациента с ДФ через 12 мес. после операции с применением ФСЛ с низкой плотностью энергии. Показатели соотносятся с параметрами здоровой роговицы

На сроке 3 года после операции наблюдали ту же картину: равномерный трансплантат адаптирован по всей площади и с трудом визуализируется относительно тканей пациента (рис. 131).

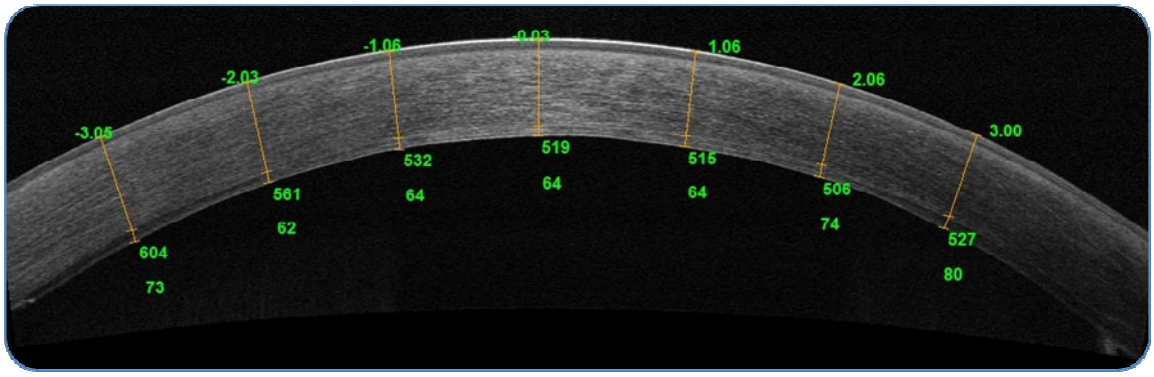


Рисунок 131 – ОКТ роговицы пациента с ДФ через 3 года после Ф-ЗПК (ФСЛ с низкой плотностью энергии). Трансплантат равномерный, полностью адаптирован к задней поверхности роговицы реципиента. Зона интерфейса не визуализируется

Динамика ЦТР в группах пациентов с ДФ, по данным ОКТ, представлена в таблице 52. На сроках 3, 6, 12, 24, 36 месяцев после Ф-ЗПК отмечали уменьшение ЦТР, по сравнению с дооперационными значениями ($p < 0,05$). При этом статистически значимых различий между значениями ЦТР в исследуемых группах в течение всего срока наблюдения выявлено не было, ($p > 0,05$).

Таблица 52

Результаты сравнительной оценки ЦТР, включая толщину трансплантата, по данным ОКТ, у пациентов с ДФ, мкм (M±σ)

	До операции	7 дней	3 мес.	6 мес.	12 мес.	24 мес.	36 мес.
Группа 1А ФСЛ с низкой плотностью энергии	685±47 (n=45)	651±75 (n=45)	537±38 (n=44)	546±33 (n=44)	543±32 (n=44)	547±34 (n=37)	538±27 (n=33)
Группа 2А ФСЛ с высокой плотностью энергии	652±44 (n=44)	645±69 (n=44)	578±41 (n=43)	560±31 (n=43)	549±28 (n=43)	556±31 (n=33)	545±29 (n=27)
p	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	$p_{m\text{-}u}$>0,05

Динамика ЦТР в группах пациентов с БК, по данным ОКТ, отражена в таблице 53. На сроках 3, 6, 12, 24, 36 месяцев после операции отмечали уменьшение ЦТР, по сравнению с дооперационными значениями ($p < 0,05$). При этом статистически достоверных различий между значениями ЦТР в исследуемых группах в течение всего срока наблюдения выявлено не было, ($p > 0,05$).

Таблица 53

Результаты сравнительной оценки ЦТР, включая толщину трансплантата, по данным ОКТ, у пациентов с БК, мкм (M±σ)

	До операции	7 дней	3 мес.	6 мес.	12 мес.	24 мес.	36 мес.
Группа 1Б ФСЛ с низкой плотностью энергии	762±84 (n=43)	698±95 (n=43)	556±45 (n=40)	554±43 (n=40)	549±31 (n=40)	552±28 (n=35)	547±26 (n=29)
Группа 2Б ФСЛ с высокой плотностью энергии	735±88 (n=39)	689±84 (n=39)	583±41 (n=32)	561±38 (n=32)	546±28 (n=32)	557±25 (n=30)	543±24 (n=25)
p	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p_{m-u}>0,05

Динамика дегидратации трансплантата у пациентов с ДФ представлена в таблице 54. Статистически значимых различий между значениями толщины трансплантата в центральной зоне (зона диаметра 2 мм) в исследуемых группах в течение всего срока наблюдения выявлено не было (p >0,05). На сроке 3 месяца после операции трансплантат достигал своей итоговой толщины. Различия между этим показателем при выкраивании трансплантата и на сроке 3 месяца после Ф-ЗПК достоверны в обеих группах (p <0,05). Коэффициент дегидратации составил 42% в группе 1А и 37% в группе 2А.

Таблица 54

Результаты сравнительной оценки толщины трансплантата в центральной зоне, по данным ОКТ, у пациентов с ДФ, мкм (M±σ)

	До операции	7 дней	3 мес.	6 мес.	12 мес.	24 мес.	36 мес.
Группа 1А ФСЛ с низкой плотностью энергии	130±5 (n=45)	98±19 (n=45)	74±15 (n=44)	72±16 (n=44)	75±11 (n=44)	74±12 (n=37)	77±11 (n=33)
Группа 2А ФСЛ с высокой плотностью энергии	130±5 (n=44)	105±22 (n=44)	83±19 (n=43)	80±15 (n=43)	81±16 (n=43)	82±14 (n=33)	79±13 (n=27)
p	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p_{m-u}>0,05

Динамика дегидратации трансплантата у пациентов с БК отражена в таблице 55. Статистически значимых различий между значениями толщины трансплантата в центральной зоне (зона диаметра 2 мм) в исследуемых группах в течение всего срока наблюдения выявлено не было (p >0,05). На сроке 3 месяца после операции трансплантат достигал своей итоговой толщины. Различия между этим показателем при выкраивании трансплантата и на сроке 3 месяца после Ф-ЗПК достоверны в обеих группах (p <0,05). Коэффициент дегидратации составил 38% в группе 1Б и 37% в группе 2Б.

Таблица 55

Результаты сравнительной оценки толщины трансплантата в центральной зоне, по данным ОКТ, у пациентов с БК, мкм (M±σ)

	До операции	7 дней	3 мес.	6 мес.	12 мес.	24 мес.	36 мес.
Группа 1Б ФСЛ с низкой плотностью энергии	130±5 (n=43)	120±30 (n=43)	80±14 (n=40)	82±10 (n=40)	80±11 (n=40)	83±12 (n=35)	81±12 (n=29)
Группа 2Б ФСЛ с высокой плотностью энергии	130±5 (n=39)	115±34 (n=39)	83±16 (n=32)	85±13 (n=32)	82±10 (n=32)	80±10 (n=30)	82±11 (n=25)
p	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	$p_{m\text{-}u}$>0,05

Анализ соотношения центральной толщины трансплантата к его толщине на периферии – индекс центр-периферия (Ц:П), выполненный на сроке 1 год после операции, в группе 1А был равен 0,91±0,06, 2А – 0,92±0,06. Сравнительный анализ не выявил статистически значимых различий между группами (p>0,05).

Анализ соотношения центральной толщины трансплантата к его толщине на периферии – индекс центр-периферия (Ц:П), выполненный на сроке 1 год после операции, в группе 1Б был равен 0,92±0,05, 2Б – 0,94±0,06. Достоверных различий между группами выявлено не было (p>0,05).

5.2.2 Анализ результатов оптической когерентной томографии после эксимерлазерной задней автоматизированной послойной кератопластики

В дооперационном периоде методом ОКТ выявляли отек стромы и эпителия роговицы у всех больных.

На 7-е сутки после операции во всех случаях наблюдали полную адаптацию трансплантата к задней поверхности роговицы реципиента и остаточный отек стромы (рис. 132).

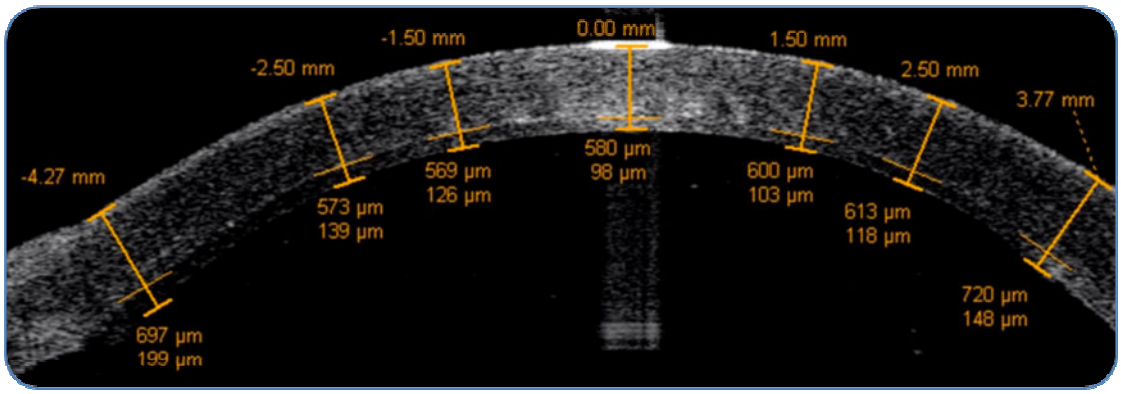


Рисунок 132 – ОКТ роговицы пациента с ДФ на 7-е сутки после Э-ЗАПК с применением эксимерного лазера. Трансплантат полностью прилежит. Визуализируется остаточный отек сромы реципиента

На сроке наблюдения 3 месяца определяли адгезию трансплантата к задней поверхности роговицы реципиента, полную равномерную эпителизацию. Клинически значимый отек стромы не выявляли (рис. 133).

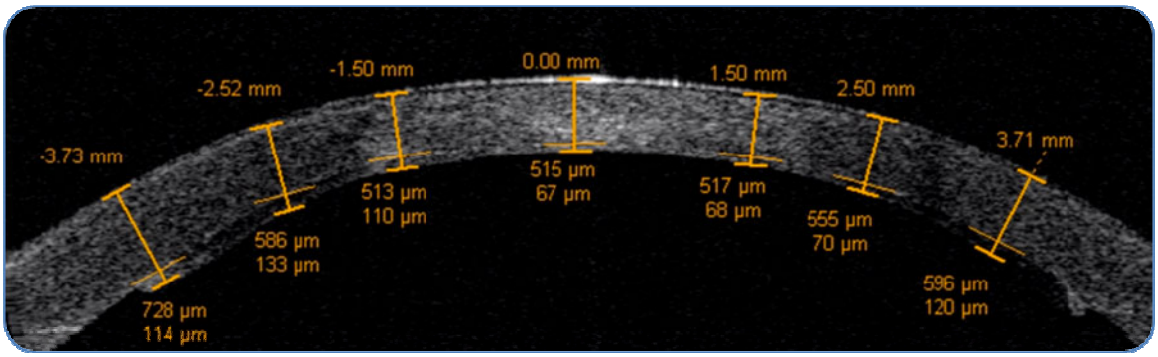


Рисунок 133 – ОКТ роговицы пациента с ДФ через 3 мес. после Э-ЗАПК с применением эксимерного лазера. Трансплантат адаптирован к роговице реципиента

Через год после операции наблюдали адгезию трансплантата по всей площади и равномерную эпителизацию. Отек стромы не визуализировали

(рис. 134А). Пахиметрическая карта реципиента соответствовала показателям нормальной роговицы здорового человека (рис. 134 Б).

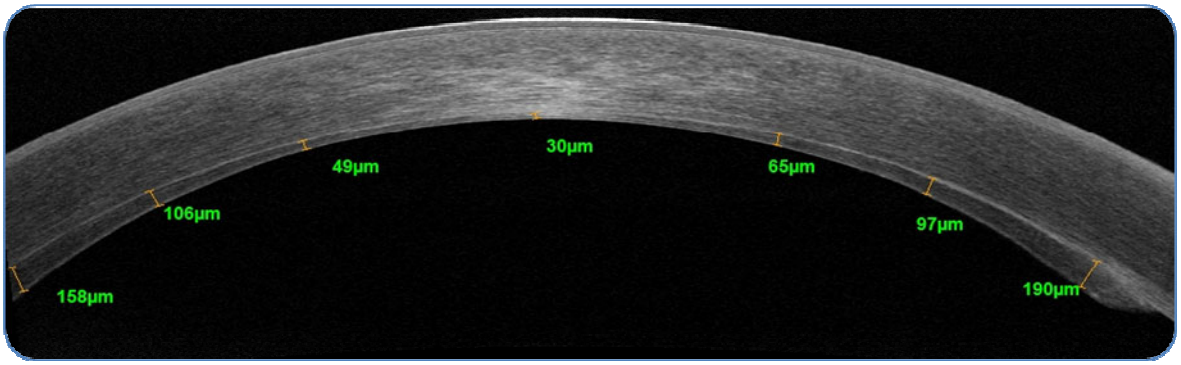


Рисунок 134 – А. ОКТ роговицы пациента с ДФ через 1 год после Э-ЗАПК с применением эксимерного лазера. Толщина трансплантата в центральной зоне – 30 мкм

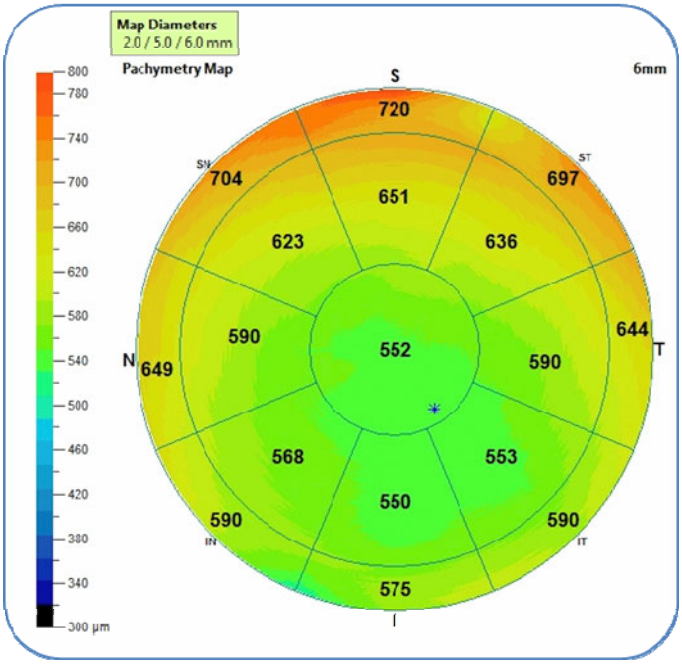


Рисунок 134 – Б. Пахиметрическая карта роговицы пациента с ДФ через 1 год после Э-ЗАПК с применением эксимерного лазера. Показатели соотносятся с параметрами роговицы здорового человека

На сроке 3 года после операции наблюдали ту же картину: равномерный трансплантат адаптирован по всей площади и с трудом визуализируется относительно тканей пациента (рис. 135).

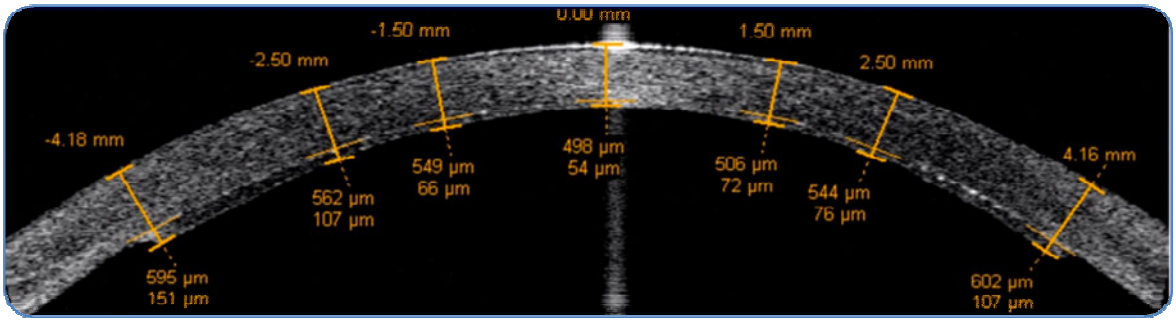


Рисунок 135 – ОКТ роговицы пациента с ДФ через 3 года после Э-ЗАПК. Трансплантат полностью адаптирован к задней поверхности роговицы реципиента

Динамика изменения ЦТР в группах пациентов с ДФ, по данным ОКТ, представлена в таблице 56. На сроках 3, 6, 12, 24, 36 месяцев после Ф-ЗПК отмечали уменьшение ЦТР, по сравнению с дооперационными значениями ($p < 0,05$). При этом статистически значимых различий между значениями ЦТР в исследуемых группах в течение всего срока наблюдения выявлено не было, ($p > 0,05$).

Таблица 56

Результаты сравнительной оценки ЦТР, включая толщину трансплантата, по данным ОКТ, у пациентов с ДФ, мкм (M±σ)

	До операции	7 дней	3 мес.	6 мес.	12 мес.	24 мес.	36 мес.
Группа 3А Э-ЗАПК	713±58 (n=23)	687±81 (n=23)	543±42 (n=22)	548±35 (n=22)	541±37 (n=22)	544±42 (n=20)	539±38 (n=17)
Группа 4А ЗАПК	698±51 (n=21)	679±75 (n=21)	551±36 (n=19)	545±38 (n=19)	542±40 (n=19)	551±41 (n=19)	546±39 (n=15)
p	$p_{m-u}>0,05$	$p_{m-u}>0,05$	$p_{m-u}>0,05$	$p_{m-u}>0,05$	$p_{m-u}>0,05$	$p_{m-u}>0,05$	$p_{m-u}>0,05$

Динамика изменения ЦТР в группах пациентов с БК, по данным ОКТ, отражена в таблице 57. На сроках 3, 6, 12, 24, 36 месяцев после операции отмечали уменьшение ЦТР, по сравнению с дооперационными значениями ($p < 0,05$). При этом статистически достоверных различий между значениями ЦТР в исследуемых группах в течение всего срока наблюдения выявлено не было, ($p > 0,05$).

Таблица 57

Результаты сравнительной оценки ЦТР, включая толщину трансплантата, по данным ОКТ, у пациентов с БК, мкм (M±σ)

	До операции	7 дней	3 мес.	6 мес.	12 мес.	24 мес.	36 мес.
Группа 3Б Э-ЗАПК	794±92 (n=31)	762±83 (n=31)	561±54 (n=28)	557±47 (n=28)	543±41 (n=28)	556±37 (n=35)	552±36 (n=29)
Группа 4Б ЗАПК	805±83 (n=35)	778±91 (n=35)	572±58 (n=32)	552±43 (n=32)	546±44 (n=32)	562±35 (n=27)	554±34 (n=22)
p	p>0,05	p>0,05	p_{m-u}>0,05	p_{m-u}>0,05	p_{m-u}>0,05	p_{m-u}>0,05	p_{m-u}>0,05

Динамика дегидратации трансплантата у пациентов с ДФ представлена в таблице 58. Статистический анализ не выявил значимых различий между значениями толщины трансплантата в центральной зоне (зона диаметра 2 мм) в исследуемых группах в течение всего срока наблюдения ($p > 0,05$). На сроке 3 месяца после операции трансплантат достигал своей итоговой толщины. Различия между этим показателем при выкраивании трансплантата и на сроке 3 месяца после операции достоверны в обеих группах ($p < 0,05$). Коэффициент дегидратации на сроке 1 год после трансплантации составил 38% в группе 3А и 34 % в группе 4А.

Таблица 58

Результаты сравнительной оценки толщины трансплантата в центральной зоне, по данным ОКТ, у пациентов с ДФ, мкм (M±σ)

	До операции	7 дней	3 мес.	6 мес.	12 мес.	24 мес.	36 мес.
Группа 3А Э-ЗАПК	121±15 (n=23)	93±24 (n=23)	80±15 (n=22)	75±17 (n=22)	73±18 (n=22)	75±15 (n=20)	74±16 (n=17)
Группа 4А ЗАПК	128±34 (n=21)	112±40 (n=21)	82±22 (n=19)	82±24 (n=19)	85±21 (n=19)	86±20 (n=19)	81±22 (n=15)
p	$p_{m-u}>0,05$	$p_{m-u}>0,05$	$p_{m-u}>0,05$	$p_{m-u}>0,05$	$p_{m-u}>0,05$	$p_{m-u}>0,05$	$p_{m-u}>0,05$

Динамика дегидратации трансплантата у пациентов с БК отражена в таблице 59. Статистически значимых различий между значениями толщины трансплантата в центральной зоне (зона диаметра 2 мм) в исследуемых группах в течение всего срока наблюдения выявлено не было (p>0,05). На сроке 3 месяца после операции трансплантат достигал своей итоговой толщины. Различия между этим показателем при выкраивании трансплантата и на сроке 3 месяца после операции достоверны в обеих группах (p <0,05). Коэффициент дегидратации на сроке 1 год после трансплантации составил 37% в группе 3Б и 38% в группе 4Б.

Таблица 59

Результаты сравнительной оценки толщины трансплантата в центральной зоне, по данным ОКТ, у пациентов с БК, мкм (M±σ)

	До операции	7 дней	3 мес.	6 мес.	12 мес.	24 мес.	36 мес.
Группа 3Б Э-ЗАПК	119±14 (n=31)	102±23 (n=31)	76±18 (n=28)	77±17 (n=28)	75±16 (n=28)	83±18 (n=35)	75±17 (n=29)
Группа 4Б ЗАПК	126±32 (n=35)	108±35 (n=35)	78±23 (n=32)	80±20 (n=32)	78±18 (n=32)	80±21 (n=27)	76±19 (n=22)
p	p>0,05	p>0,05	$p_{m-u}>0,05$	$p_{m-u}>0,05$	$p_{m-u}>0,05$	$p_{m-u}>0,05$	$p_{m-u}>0,05$

Анализ соотношения центральной толщины трансплантата к его толщине на периферии – индекс центр-периферия (Ц:П), выполненный на сроке 12 месяцев после операции, в группе 3А был равен 0,58±0,13, 4А – 0,61±0,15. Сравнительный анализ не выявил статистически значимых различий между группами (p_{m-u}>0,05).

Анализ соотношения индекса Ц:П, выполненный на сроке 1 год после операции, в группе 3Б был равен 0,6±0,12, 4Б – 0,57±0,14. Достоверных различий между группами выявлено не было (p_{m-u}>0,05).

Таким образом, в ходе проведенного исследования были изучены параметры роговицы реципиента до и после операции, проведен контроль положения и измерены параметры трансплантата. ОКТ выявила прогрессивную дегидратацию комплекса «донор-реципиент» по сравнению с дооперационными показателями ЦТР и подтвердила соответствие толщины трансплантата в центральной зоне критериям ультратонкого трансплантата на всех сроках наблюдения во всех группах (p <0,05), при этом продемонстрировала, что фемтосекундный лазер позволяет сформировать трансплантат практически равномерной формы, а воздействие эксимерного лазера не влияет на относительно толстый край трансплантата, выкроенного с применением автоматического микрокератома.

5.3 Анализ динамики снижения плотности эндотелиальных клеток

Целью исследования была прижизненная оценка потери ЭК в различные сроки после трансплантации. Для этого было необходимо провести эндотелиальную биомикроскопию и выполнить сравнительный анализ ПЭК в динамике послеоперационного периода Ф-ЗПК, Э-ЗАПК и ЗАПК.

5.3.1 Анализ динамики снижения плотности эндотелиальных клеток в послеоперационном периоде задней послойной фемто-кератопластики

В послеоперационном периоде у пациентов с ДФ регистрировали постепенное снижение ПЭК (табл. 60, 61). При проведении сравнительного анализа на сроках наблюдения 3, 6 и 12, 24 и 36 месяцев, были выявлены статистически значимые различия между группами 1А и 2А ($p<0,05$). Во всех случаях ПЭК была выше в группе 1А.

Таблица 60

Динамика потери ЭК у пациентов с ДФ, по данным эндотелиальной микроскопии, кл/мм^2 (M±σ)

	ПЭК на трансплантате	3 мес.	6 мес.	12 мес.	24 мес.	36 мес.
Группа 1А ФСЛ с низкой плотностью энергии	2588±167 (n=45)	1982±284 (n=44)	1828±263 (n=44)	1763±235 (n=44)	1658±233 (n=37)	1521±232 (n=33)
Группа 2А ФСЛ с высокой плотностью энергии	2736±154 (n=44)	1326±302 (n=43)	1281±293 (n=43)	918±224 (n=43)	872±241 (n=33)	839±245 (n=27)
p	p>0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p_{m-u}<0,05

Таблица 61

Динамика потери ЭК у пациентов с ДФ, по данным эндотелиальной микроскопии, % (M±σ)

	3 мес.	6 мес.	12 мес.	24 мес.	36 мес.
Группа 1А ФСЛ с низкой плотностью энергии	23±4 (n=44)	29±3 (n=44)	32±4 (n=44)	36±5 (n=37)	41±5 (n=33)
Группа 2А ФСЛ с высокой плотностью энергии	52±7 (n=43)	53±6 (n=43)	66±5 (n=43)	68±7 (n=33)	69±6 (n=27)
p	p_f<0,05	p_f<0,05	p_f<0,05	p_f<0,05	p_f<0,05

В динамике послеоперационного периода у пациентов с БК регистрировали постепенное снижение ПЭК (табл. 62, 63). При проведении статистического анализа на сроках наблюдения 3, 6 и 12, 24 и 36 месяцев, были выявлены достоверные различия между группами 1Б и 2Б. Во всех случаях ПЭК была выше в группе 1Б ($p<0,05$).

Таблица 62

Динамика потери ЭК у пациентов с БК, по данным эндотелиальной микроскопии, кл/мм^2 (M±σ)

	ПЭК на трансплантате	3 мес.	6 мес.	12 мес.	24 мес.	36 мес.
Группа 1Б ФСЛ с низкой плотностью энергии	2622±158 (n=43)	1755±254 (n=40)	1632±298 (n=40)	1326±282 (n=44)	1193±233 (n=35)	1120±232 (n=29)
Группа 2Б ФСЛ с высокой плотностью энергии	2751±145 (n=39)	1295±231 (n=32)	1156±262 (n=32)	850±230 (n=43)	813±244 (n=30)	756±257 (n=25)
p	p>0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p_{m-u}<0,05

Таблица 63

Динамика потери ЭК у пациентов с БК, по данным эндотелиальной микроскопии, % (M±σ)

	3 мес.	6 мес.	12 мес.	24 мес.	36 мес.
Группа 1Б ФСЛ с низкой плотностью энергии	33±5 (n=40)	38±6 (n=40)	49±5 (n=40)	55±6 (n=35)	57±6 (n=29)
Группа 2Б ФСЛ с высокой плотностью энергии	53±8 (n=32)	58±6 (n=32)	69±7 (n=32)	70±7 (n=30)	73±6 (n=25)
p	p_f<0,05	p_f<0,05	p_f<0,05	p_f<0,05	p_f<0,05

5.3.2 Анализ динамики снижения плотности эндотелиальных клеток в послеоперационном периоде эксимерлазерной задней автоматизированной послойной кератопластики

В динамике послеоперационного периода у пациентов с ДФ фиксировали постепенное снижение ПЭК (табл. 64, 65). При проведении сравнительного анализа на сроках наблюдения 3, 6 и 12, 24 и 36 месяцев, не было выявлено статистически значимых различий между группами 3А и 4А ($p_{m-u}>0,05$).

Таблица 64

Динамика потери ЭК у пациентов с ДФ, по данным эндотелиальной микроскопии, кл/мм^2 (M±σ)

	ПЭК на трансплантате	3 мес.	6 мес.	12 мес.	24 мес.	36 мес.
Группа 3А Э-ЗАПК	2725±166 (n=23)	1843±293 (n=22)	1767±269 (n=22)	1682±252 (n=22)	1555±236 (n=20)	1487±249 (n=17)
Группа 4А ЗАПК	2783±149 (n=21)	1872±311 (n=19)	1792±281 (n=19)	1726±247 (n=19)	1614±245 (n=19)	1530±256 (n=15)
p	$p_{m-u}>0,05$	$p_{m-u}>0,05$	$p_{m-u}>0,05$	$p_{m-u}>0,05$	$p_{m-u}>0,05$	$p_{m-u}>0,05$

Таблица 65

Динамика потери ЭК у пациентов с ДФ, по данным эндотелиальной микроскопии, % (M±σ)

	3 мес.	6 мес.	12 мес.	24 мес.	36 мес.
Группа 3А Э-ЗАПК	32±7 (n=22)	35±6 (n=22)	38±7 (n=22)	43±5 (n=20)	45±6 (n=17)
Группа 4А ЗАПК	33±8 (n=19)	36±7 (n=19)	40±9 (n=19)	42±6 (n=19)	45±7 (n=15)
p	$p_f>0,05$	$p_f>0,05$	$p_f>0,05$	$p_f>0,05$	$p_f>0,05$

В динамике послеоперационного периода у пациентов с БК регистрировали постепенное снижение ПЭК (табл. 66, 67). При проведении статистического анализа на сроках наблюдения 3, 6 и 12, 24 и 36 месяцев, между группами 3Б и 4Б достоверных различий выявлено не было ($p>0,05$).

Таблица 66

Динамика потери ЭК у пациентов с БК, по данным эндотелиальной микроскопии, кл/мм^2 (M±σ)

	ПЭК на трансплантате	3 мес.	6 мес.	12 мес.	24 мес.	36 мес.
Группа 3Б Э-ЗАПК	2763±152 (n=31)	1650±242 (n=28)	1527±283 (n=28)	1408±294 (n=28)	1320±257 (n=35)	1236±248 (n=29)
Группа 4Б ЗАПК	2672±145 (n=35)	1616±250 (n=32)	1574±291 (n=32)	1437±310 (n=32)	1352±265 (n=27)	1254±262 (n=22)
p	p>0,05	$p_{m-u}>0,05$	$p_{m-u}>0,05$	$p_{m-u}>0,05$	$p_{m-u}>0,05$	$p_{m-u}>0,05$

Таблица 67

Динамика потери ЭК у пациентов с БК, по данным эндотелиальной микроскопии, % (M±σ)

	3 мес.	6 мес.	12 мес.	24 мес.	36 мес.
Группа 3Б Э-ЗАПК	40±8 (n=28)	45±9 (n=28)	49±7 (n=28)	52±8 (n=35)	55±7 (n=29)
Группа 4Б ЗАПК	40±9 (n=32)	41±8 (n=32)	46±8 (n=32)	49±9 (n=27)	53±8 (n=22)
p	$p_f>0,05$	$p_f>0,05$	$p_f>0,05$	$p_f>0,05$	$p_f>0,05$

Таким образом, прижизненная эндотелиальная биомикроскопия выявила постепенное снижение ПЭК в динамике послеоперационного периода. В ходе исследования было показано, что Ф-ЗПК с применением ультратонкого трансплантата, заготовленного с помощью ФСЛ с низкой плотностью энергии, позволяет достичь более высокой ПЭК и меньшей потери ЭК, по сравнению с Ф-ЗПК с применением ультратонкого трансплантата, заготовленного с помощью ФСЛ с высокой плотностью энергии, на всех сроках наблюдения ($p<0,05$). Э-ЗАПК с ультратонким

трансплантатом, заготовленным с помощью последовательного применения механического микрокератома и эксимерного лазера, позволяет достичь сопоставимой со стандартной ЗАПК ПЭК и потери ЭК на всех сроках наблюдения ($p>0,05$).

5.4 Анализ показателей денситометрии роговицы

Целью исследования было изучение состояния роговицы реципиента и трансплантата после ЗПК с точки зрения их прозрачности. Для этого было необходимо выполнить измерение оптической плотности in vivo у пациентов после Ф-ЗПК, Э-ЗАПК и ЗАПК и провести сравнительный анализ полученных данных.

5.4.1 Анализ показателей денситометрии роговицы в послеоперационном периоде задней послойной фемто-кератопластики

Денситометрия – измерение оптической плотности in vivo. В послеоперационном периоде, на сроках наблюдения 3, 6, 12, 24 и 36 месяцев проводили денситометрию роговицы в различных зонах: центральной (0-2 мм) и парацентральной (2-6 мм). Показатели денситометрии регистрировали по всей глубине (общая денситометрия, TL), а также в различных слоях роговицы: переднем (AL), центральном (CL) и заднем (PL). Также была исследована зона интерфейса «донор-реципиент».

Динамика показателей общей денситометрии (TL) у пациентов с ДФ в центральной (0-2мм) и парацентральной (2-6 мм) зонах представлена в таблице 68. Через 1, 2 и 3 года после ЗПК отмечали уменьшение показателей TL роговицы как в центральной, так и в парацентральной зонах, по сравнению со сроком наблюдения 3 месяца ($p<0,05$). При этом статистически значимых различий между показателями TL роговицы в группах 1А и 2А выявлено не было ($p>0,05$).

Таблица 68

Динамика показателей общей оптической плотности роговицы (TL) в центральной и парацентральной зонах у пациентов с ДФ, усл. ед. (M±σ)

	3 мес.		6 мес.		12 мес.		24 мес.		36 мес.	
	0-2 мм	2-6 мм	0-2 мм	2-6 мм	0-2 мм	2-6 мм	0-2 мм	2-6 мм	0-2 мм	2-6 мм
Группа 1А ФСЛ с низкой плотностью энергии	24,2 ±3,9	22,1 ±3,5	19,2 ±3,3	19,1 ±3,2	16,6 ±3,1	16,4 ±3,1	15,7 ±3,4	15,4 ±3,3	15,2 ±3,0	15,0 ±3,1
	(n=44)		(n=44)		(n=44)		(n=37)		(n=33)	
Группа 2А ФСЛ с высокой плотностью энергии	23,6 ±3,1	21,9 ±4,1	19,6 ±4,1	19,4 ±3,9	16,8 ±3,4	17,1 ±3,4	16,9 ±3,6	17,5 ±3,7	16,5 ±3,2	17,2 ±3,5
	(n=43)		(n=43)		(n=43)		(n=33)		(n=27)	
p	P>0,05		p>0,05		p>0,05		p>0,05		p_{mu}>0,05	

При проведении сравнительного анализа показателей оптической плотности различных слоев роговицы на сроке наблюдения 1 год были обнаружены достоверные различия между значениями денситометрии задних слоев роговицы (PL) как в центральной, так и в парацентральной зонах ($p<0,05$). Для более детальной оценки выраженности изменений в зоне интерфейса «донор-реципиент» был проведен анализ оптической плотности этой области в зонах 0-2 мм и 2-6 мм на том же сроке наблюдения. Статистическая обработка данных выявила значимые различия между группами 1А и 2А ($p<0,05$). Данные отражены в таблице 69.

Таблица 69

Сравнительный анализ показателей денситометрии различных слоев роговицы в центральной и парацентральной зонах в группах пациентов с ДФ на сроке наблюдения 12 месяцев, усл. ед. (M±σ)

	Передний слой		Центральный слой		Задний слой		Интерфейс	
	0-2 мм	2-6 мм	0-2 мм	2-6 мм	0-2 мм	2-6 мм	0-2 мм	2-6 мм
Группа 1А ФСЛ с низкой плотностью энергии (n=44)	25,2±2,4	23,8±2,9	16,3±2,7	15,9±2,1	15,5±1,2	14,7±1,0	12,8±0,8	12,3±0,7
Группа 2А ФСЛ с высокой плотностью энергии (n=43)	25,7±2,8	23,5±3,1	16,2±2,8	16,7±3,1	16,9±1,4	16,7±1,1	15,5±1,2	15,4±1,0
p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	**<0,05**	**<0,05**	**<0,05**	**<0,05**

Динамика значений общей денситометрии (TL) у пациентов с БК, в центральной (0-2 мм) и парацентральной (2-6 мм) зонах отражена в таблице 70. Через 1, 2 и 3 года после ЗПК зафиксировали снижение показателей TL роговицы как в центральной, так и в парацентральной зонах, по сравнению со сроком наблюдения 3 месяца ($p<0,05$). Притом статистически достоверных различий между показателями TL роговицы группах 1Б и 2Б выявить не удалось ($p>0,05$).

Таблица 70

Динамика показателей общей оптической плотности роговицы (TL) в центральной и парацентральной зонах у пациентов с БК, усл. ед. (M±σ)

	3 мес.		6 мес.		12 мес.		24 мес.		36 мес.	
	0-2 мм	2-6 мм	0-2 мм	2-6 мм	0-2 мм	2-6 мм	0-2 мм	2-6 мм	0-2 мм	2-6 мм
Группа 1Б ФСЛ с низкой плотностью энергии	25,1 ±3,8	24,3 ±3,6	21,8 ±3,4	19,7 ±3,0	17,7 ±2,9	17,5 ±3,0	17,5 ±3,2	17,2 ±3,1	17,2 ±3,1	17,0 ±3,2
	(n=40)		(n=40)		(n=40)		(n=35)		(n=29)	
Группа 2Б ФСЛ с высокой плотностью энергии	24,1 ±3,9	25,5 ±3,5	22,5 ±3,8	20,3 ±4,1	18,4 ±2,8	18,1 ±2,7	18,7 ±3,2	18,3 ±3,1	18,5 ±3,3	18,2 ±3,4
	(n=32)		(n=32)		(n=32)		(n=30)		(n=25)	
p	P>0,05		p>0,05		p>0,05		p>0,05		p_{mu}>0,05	

Анализ показателей оптической плотности различных слоев роговицы на сроке наблюдения 1 год выявил достоверные различия между значениями денситометрии задних слоев роговицы (PL) и в центральной, и в парацентральной зонах ($p<0,05$). Для более детальной оценки выраженности изменений в зоне интерфейса «донор-реципиент» была изучена оптическая плотность этой области в зонах 0-2 мм и 2-6 мм на том же сроке наблюдения. Статистическая обработка данных выявила достоверные различия между группами 1Б и 2Б ($p<0,05$). Данные отражены в таблице 71.

Таблица 71

Сравнительный анализ показателей денситометрии различных слоев роговицы в центральной и парацентральной зонах в группах пациентов с БК на сроке наблюдения 12 месяцев, усл. ед. (M±σ)

	Передний слой		Центральный слой		Задний слой		Интерфейс	
	0-2 мм	2-6 мм	0-2 мм	2-6 мм	0-2 мм	2-6 мм	0-2 мм	2-6 мм
Группа 1Б ФСЛ с низкой плотностью энергии (n=40)	27,0±2,8	25,6±2,2	16,7±1,9	16,2±1,8	16,4±1,2	15,8±1,0	14,5±0,9	13,9±0,8
Группа 2Б ФСЛ с высокой плотностью энергии (n=32)	26,1±2,5	24,3±2,9	17,1±2,8	16,2±2,1	18,3±1,3	17,9±1,1	17,3±1,2	17,0±1,0
p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	**<0,05**	**<0,05**	**<0,05**	**<0,05**

5.4.2 Анализ показателей денситометрии роговицы в послеоперационном периоде эксимерлазерной задней автоматизированной послойной кератопластики

В динамике послеоперационного периода, на сроках наблюдения 3, 6, 12, 24 и 36 месяцев проводили измерение оптической плотности роговицы в различных зонах: центральной (0-2 мм) и парацентральной (2-6 мм). Показатели денситометрии фиксировали как по всей глубине (общая денситометрия, TL), так и в различных слоях роговицы: переднем (AL), центральном (CL) и заднем (PL). Также было проведено исследование зоны интерфейса «донор-реципиент».

Динамика изменения показателей общей денситометрии (TL) у пациентов с ДФ в центральной (0-2 мм) и парацентральной (2-6 мм) зонах представлена в таблице 72. Через 1, 2 и 3 года после ЗПК отмечали уменьшение показателей TL роговицы как в центральной, так и в парацентральной зонах, по сравнению со сроком наблюдения 3 месяца

(p_w<0,05). При этом статистически значимых различий между показателями TL роговицы в группах 3А и 4А выявлено не было (p_{m-u}>0,05).

Таблица 72

Динамика показателей общей оптической плотности роговицы (TL) в центральной и парацентральной зонах у пациентов с ДФ, усл. ед. (M±σ)

	3 мес.		6 мес.		12 мес.		24 мес.		36 мес.	
	0-2 мм	2-6 мм	0-2 мм	2-6 мм	0-2 мм	2-6 мм	0-2 мм	2-6 мм	0-2 мм	2-6 мм
Группа 3А Э-ЗАПК	23,3 ±3,7	22,6 ±3,8	18,7 ±3,6	19,5 ±3,4	15,7 ±3,0	15,4 ±3,2	15,3 ±3,0	14,8 ±2,9	15,5 ±3,0	15,7 ±3,5
	(n=22)		(n=22)		(n=22)		(n=20)		(n=17)	
Группа 4А ЗАПК	24,1 ±3,3	23,4 ±3,7	20,1 ±3,5	19,8 ±3,7	16,2 ±3,2	16,8 ±3,1	15,9 ±3,3	15,2 ±3,4	16,1 ±3,2	15,4 ±3,4
	(n=19)		(n=19)		(n=19)		(n=19)		(n=15)	
p	p_{m-u}>0,05		p_{m-u}>0,05		p_{m-u}>0,05		p_{m-u}>0,05		p_{m-u}>0,05	

Сравнительный анализ показателей оптической плотности различных слоев роговицы на сроке наблюдения 12 месяцев не выявил значимых различий между значениями денситометрии в группах пациентов с ДФ (3А и 4А). Для более детальной оценки выраженности изменений в интерфейсе «донор-реципиент» был выполнен анализ оптической плотности этой области в зонах 0-2 мм и 2-6 мм на том же сроке наблюдения. Статистическая обработка данных не выявила достоверных различий между группами 3А и 4А (p_{mu}>0,05). Данные отражены в таблице 73.

Таблица 73

Сравнительный анализ показателей денситометрии различных слоев роговицы в центральной и парацентральной зонах в группах пациентов с ДФ на сроке наблюдения 12 месяцев, усл. ед. (M±σ)

	Передний слой		Центральный слой		Задний слой		Интерфейс	
	0-2 мм	2-6 мм	0-2 мм	2-6 мм	0-2 мм	2-6 мм	0-2 мм	2-6 мм
Группа 3А Э-ЗАПК (n=22)	25,5±2,7	24,2±3,3	16,0±3,5	15,5±2,8	15,5±1,8	14,3±1,6	13,6±1,5	12,9±1,3
Группа 4А ЗАПК (n=19)	25,2±3,1	24,4±3,5	16,5±3,4	15,7±3,3	15,1±2,0	14,7±1,9	14,1±1,8	13,2±1,4
p	$p_{m-u}>0,05$	$p_{m-u}>0,05$	$p_{m-u}>0,05$	$p_{m-u}>0,05$	$p_{m-u}>0,05$	$p_{m-u}>0,05$	$p_{m-u}>0,05$	$p_{m-u}>0,05$

Динамика значений общей денситометрии (TL) у пациентов с БК в центральной (0-2 мм) и парацентральной (2-6 мм) зонах отображена в таблице 74. Через 1, 2 и 3 года после ЗПК зафиксировали снижение показателей TL роговицы как в центральной, так и в парацентральной зонах, по сравнению со сроком наблюдения 3 месяца ($p<0,05$). Статистически достоверных различий между показателями TL роговицы в группах 3Б и 4Б выявить не удалось ($p_{m-u}>0,05$).

Таблица 74

Динамика показателей общей оптической плотности роговицы (TL) в центральной и парацентральной зонах у пациентов с БК, усл. ед. (M±σ)

	3 мес.		6 мес.		12 мес.		24 мес.		36 мес.	
	0-2 мм	2-6 мм	0-2 мм	2-6 мм	0-2 мм	2-6 мм	0-2 мм	2-6 мм	0-2 мм	2-6 мм
Группа 3Б Э-ЗАПК	26,5 ±4,5	25,7 ±3,9	22,7 ±3,8	20,5 ±3,4	16,8 ±3,5	17,3 ±3,2	17,1 ±3,6	16,9 ±3,0	17,2 ±3,1	17,0 ±3,2
	(n=28)		(n=28)		(n=28)		(n=35)		(n=29)	
Группа 4Б ЗАПК	27,1 ±4,3	26,6 ±3,8	21,5 ±3,6	20,8 ±4,3	17,3 ±3,2	17,0 ±3,4	17,9 ±3,5	17,4 ±3,4	17,5 ±3,3	17,7 ±3,4
	(n=32)		(n=32)		(n=32)		(n=27)		(n=22)	
p	$p_{m-u}>0,05$		$p_{m-u}>0,05$		$p_{m-u}>0,05$		$p_{m-u}>0,05$		$p_{mu}>0,05$	

Анализ показателей оптической плотности различных слоев роговицы на сроке наблюдения 12 месяцев не позволил обнаружить достоверные различия между группами 3Б и 4Б. Детальная оценка выраженности изменений в зоне интерфейса «донор-реципиент» и статистическая обработка данных не выявили достоверных различий между группами 3Б и 4Б ($p_{m-u}>0,05$). Данные отражены в таблице 75.

Таблица 75

Сравнительный анализ показателей денситометрии различных слоев роговицы в центральной и парацентральной зонах в группах пациентов с БК на сроке наблюдения 12 месяцев, усл. ед. (M±σ)

	Передний слой		Центральный слой		Задний слой		Интерфейс	
	0-2 мм	2-6 мм	0-2 мм	2-6 мм	0-2 мм	2-6 мм	0-2 мм	2-6 мм
Группа 3Б Э-ЗАПК (n=28)	29,3±3,7	27,1±2,9	17,4±2,5	16,7±1,9	16,5±1,8	15,7±2,0	15,1±1,5	14,7±1,4
Группа 4Б ЗАПК (n=32)	28,8±2,9	26,5±2,6	17,8±2,9	16,8±2,4	16,8±2,2	15,9±1,8	15,8±1,7	15,2±1,6
p	$p_{m-u}>0,05$	$p_{m-u}>0,05$	$p_{m-u}>0,05$	$p_{m-u}>0,05$	$p_{m-u}>0,05$	$p_{m-u}>0,05$	$p_{m-u}>0,05$	$p_{m-u}>0,05$

Для проведения корреляционного анализа данные всех исследуемых групп были суммированы. Анализ продемонстрировал наличие отрицательных статистически значимых корреляционных связей между показателями КОЗ в сроки наблюдения 12 месяцев и значениями оптической плотности в интерфейсе «донор-реципиент» центральной зоны роговицы ($r=-0,371$, $p<0,05$).

Таким образом, было изучено состояние роговицы реципиента и трансплантата в послеоперационном периоде Ф-ЗПК, Э-ЗАПК и ЗАПК с точки зрения их прозрачности. Анализ оптической плотности выявил достоверные различия между значениями денситометрии задних слоев роговицы (PL) и интерфейса «донор-реципиент» как в центральной, так и в парацентральной зонах между группами пациентов, прооперированных с помощью 2-х различных ФСЛ, при этом показатели были выше в группах, где применили ФСЛ с высокой плотностью энергии ($p<0,05$). Значения оптической плотности всех слоев роговицы были сопоставимы в группах пациентов, реабилитированных методами Э-ЗАПК и ЗАПК ($p>0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Трансплантация жизнеспособного эндотелия является эффективным патогенетически ориентированным методом лечения эндотелиальных дистрофий роговицы различного генеза. По этой причине она завоевала популярность среди хирургов всего мира. В 2016 г. количество эндотелиальных кератопластик в США превысило количество сквозных пересадок роговицы и в настоящее время продолжает расти [150]. При этом наиболее распространенной является техника заготовки трансплантата с помощью механического микрокератома в условиях глазных тканевых банков с последующей доставкой в глазные клиники.

Несмотря на широкое распространение ЗАПК и достаточно высокие функциональные результаты, с применением микрокератома связан ряд характерных осложнений, среди которых: плохо прогнозируемая толщина трансплантата (притом, что максимальные зрительные функции обеспечивает лишь трансплантат толщиной в центральной зоне менее 130 мкм); возможность перфорации и выбраковки донорского материала; неравномерный трансплантат – в центре более тонкий, чем на периферии, при этом один край может быть значительно толще другого, что приводит с риску отслойки в послеоперационном периоде; гиперметропический сдвиг рефракции [38,114, 273].

Наличием упомянутых недостатков обусловлена необходимость поиска альтернативных методик заготовки ультратонких трансплантатов для ЗПК. ФСЛ может быть эффективным инструментом для решения данного вопроса. Апланация лазерного интерфейса непосредственно к заднему эпителию донорской роговицы позволяет получить трансплантат заданной толщины и равномерной формы без риска его перфорации, однако не во всех случаях острота зрения и ПЭК в послеоперационном периоде являются высокими [46, 52].

Эксимерный лазер является альтернативой микрокератому для выкраивания глубоких слоев донорской роговицы. Предсказуемость абляции, равномерность формируемой поверхности и минимальное воздействие на окружающие ткани делает этот инструмент весьма перспективным для применения при послойной трансплантации роговицы [147, 57].

На российском рынке представлены фемтосекундный лазер «Визум» и эксимерный лазер «Микроскан 500» (Оптосистемы, РФ), однако их применение для трансплантации роговицы до настоящего времени не изучалось.

Все вышеизложенное демонстрирует актуальность проблемы и дало возможность нам сформулировать цель настоящего исследования по разработке системы хирургической реабилитации больных с эндотелитальной дистрофией роговицы на основе задней послойной кератопластики с ультратонким трансплантатом, заготовленным с применением различных лазерных систем и их последующей клинико-функциональной оценкой.

Наша работа состояла из нескольких последовательных этапов. В ходе экспериментальной части разработаны 2 новых метода заготовки трансплантата для ЗПК с применением лазеров российского производства: с эндотелиальной поверхности донорской роговицы с помощью ФСЛ с низкой плотностью энергии (Ф-ЗПК, патент № 2622200 от 11.08.2016); с помощью последовательного применения механического микрокератома и эксимерного лазера (Э-ЗАПК, патент № 2629211 от 06.10.2016). В рамках решения этих проблем было необходимо провести сравнительный анализ качества поверхности роговичных лоскутов, заготовленных с помощью ФСЛ с низкой и высокой плотностью энергии, эксимерного лазера и механического микрокератома методом АСМ. Также с помощью витальных красителей потребовалось изучить воздействие эксимерного и фемтосекундного лазеров на эндотелий донорской роговицы при заготовке трансплантата для ЗПК. Было необходимо создать технологию реабилитации больных с ДФ и БК на

основе ЗПК с УТ трансплантатом, примененным для оптико-реконструктивной хирургии переднего отрезка глазного яблока, а также изучить возможные причины интраоперационных осложнений и разработать тактику их профилактики и ведения. Далее следовало провести сравнительную оценку клинико-функциональных показателей пациентов в динамике послеоперационного периода после проведения ЗПК с применением УТ трансплантатов различного типа, включая такие важнейшие параметры, как КОЗ, ПЭК, потеря ЭК, ЦТР, толщина трансплантата, индекс Ц:П, послеоперационный астигматизм, гиперметропический сдвиг рефракции, оптическая плотность различных слоев роговицы донора и реципиента.

Данное исследование состояло из клинического и экспериментального этапов.

В ходе экспериментального этапа работы поверхность трансплантатов изучали методом АСМ. Всего исследовали 50 образцов. В части исследования, посвященной разработке фемто-ассистированной технологии, провели анализ 30 роговичных лоскутов. В группу 1 было включено 10 роговичных дисков, полученных при формировании УТ трансплантата с помощью ФСЛ с низкой плотностью энергии с эндотелиального доступа. В группу 2 было включено 10 роговичных дисков, полученных при формировании ультратонкого трансплантата с помощью ФСЛ с высокой плотностью энергии с эндотелиального доступа. Группу 3 (Контроль) составили 10 роговичных лоскутов, полученных в ходе заготовки ультратонкого трансплантата для задней послойной кератопластики с помощью механического микрокератома. Сканировали поверхность стромального роговичного диска или лоскута, конгруэнтную поверхности трансплантата для ЗПК. Проведенное исследование продемонстрировало идентичную степень шероховатости (RMS) поверхности среза, выполненного в глубоких слоях донорской роговицы с помощью ФСЛ с низкой плотностью энергии и механического микрокератома (p_{mu} >0,05). Это позволяет сделать

вывод об оптических свойствах фемто-трансплантата, сопоставимых со свойствами ультратонкого трансплантата для ЗАПК. При этом было выявлено, что ФСЛ с высокой плотностью энергии позволяет сформировать более равномерную поверхность, чем ФСЛ с низкой плотностью энергии и чем механический микрокератом (p_{mu} <0,05). Полученные данные подтверждают опубликованные ранее результаты о более равномерной поверхности стромы роговицы, формируемой при таких настройках ФСЛ, которые позволяют уменьшить расстояние между импульсами и их энергию, тем самым, повышая плотность энергии [160, 281, 304]. В этой связи видится вполне логичным, что в нашем исследовании ФСЛ с высокой плотностью энергии позволил сформировать более равномерную поверхность, чем ФСЛ с низкой при прочих равных условиях.

Методом АСМ также была проведена сравнительная оценка качества поверхности роговичных лоскутов, заготовленных методом последовательного применения механического микрокератома и эксимерного лазера, в сравнительном аспекте с механическим микрокератомом. Всего исследовали 20 образцов. В 1-ю (основную) группу было включено 10 роговичных лоскутов, полученных в ходе заготовки ультратонкого трансплантата для ЗПК с помощью механического микрокератома и последующей фотоабляцией поверхности, конгруэнтной трансплантату, в режиме «простая ФТК» на глубину 50 мкм с помощью эксимерного лазера. Во 2-ю (контрольную) группу было включено 10 роговичных лоскутов, полученных при заготовке ультратонкого трансплантата для ЗПК с помощью механического микрокератома. Сканировали поверхность стромального роговичного лоскута, конгруэнтную поверхности трансплантата для ЗПК. Проведенное исследование продемонстрировало идентичную среднеквадратичную шероховатость поверхности роговичного лоскута, сформированного из глубоких слоев донорской роговицы с применением эксимерного лазера, в сравнении с механическим микрокератомом, что позволяет сделать вывод об оптических свойствах эксимерлазерного

трансплантата, сопоставимых со свойствами УТ трансплантата для ЗАПК. Обращают на себя внимание результаты сканирующей электронной микроскопии, опубликованные ранее, которые демонстрировали более высокое качество поверхности, отшлифованной с помощью эксимерного лазера, по сравнению с полученной с помощью микрокератома или ФСЛ [147, 156]. Электронная микроскопия подразумевает нанесение проводника на поверхность образца и субъективную оценку изображения, в отличие от проведенной в нашем исследовании АСМ, которая позволяет провести объективную оценку результатов без необходимости в подготовке сканируемой поверхности.

С целью исследования безопасности разработанного способа применения ФСЛ для заднего эпителия донорской роговицы, была проведена оценка потери ЭК при заготовке УТ трансплантата с задней ее поверхности с помощью ФСЛ с низкой плотностью энергии и выполнен сравнительный анализ с их гибелью при выкраивании по технологии 2-х срезов микрокератомом. Для проведения эксперимента использовали 40 донорских человеческих корнеосклеральных дисков с жизнеспособным эндотелием, законсервированных в растворе для хранения роговицы производства ООО «НЭП Микрохирургия глаза», отбракованных глазным банком по количеству ЭК (ПЭК<2000). Было сформировано 4 группы по 5 пар роговиц (каждая пара взята от одного донора). В группе 1 УТ трансплантаты для ЗПК толщиной 130 мкм были выкроены с эндотелиальной поверхности роговицы с помощью ФСЛ с низкой плотностью энергии. Контролем были интактные корнеосклеральные диски тех же доноров, заготовленные, хранившиеся и транспортировавшиеся в тех же условиях. В группу 2 вошли донорские роговицы, на эндотелиальную поверхность которых была выполнена аппланация лазерного интерфейса в течение 30 секунд без формирования среза. Парные интактные корнеосклеральные диски тех же доноров, заготовленные, хранившиеся и транспортировавшиеся в тех же условиях, были использованы в качестве контроля. Группу 3 составили УТ

трансплантаты для ЗПК толщиной 130 мкм. Контролем служили УТ трансплантаты для ЗАПК, выкроенные с помощью механического микрокератома технологии 2-х срезов. В группе 4 в основную подгруппу вошли 5 донорских роговиц, из которых выкроили ультратонкие трансплантаты методом последовательного применения микрокератома и эксимерного лазера. Контрольная группа состояла из 5 донорских роговиц, полученных из парных глаз тех же доноров, из которых сформировали ультратонкие трансплантаты при помощи методики, то есть благодаря двукратному использованию механического кератома.

Для окрашивания живых клеток использовали Calcein Violet 450 AM Viability Dye – мембранно-проницаемый краситель, окрашивающий цитоплазму живых клеток и клеток, находящиеся на ранней стадии апоптоза, в синий цвет. Клетки, находящиеся на поздней стадии апоптоза, и мертвые клетки визуализировали с помощью красителя Propidium Iodide, который окрашивает ядра красным. Целостность мембраны живых и клеток на ранней стадии апоптоза исключает их окрашивание данным маркером. Исследование выявило потерю ЭК, связанную с заготовкой трансплантата толщиной 130 мкм с эндотелиального доступа с помощью ФСЛ с низкой плотностью энергии, равную 12,4%. При этом эксперимент, изучавший потерю ЭК, связанную с изолированной аппланацией лазерного интерфейса, продемонстрировал цифру в 14%. Эти данные соотносятся с представлением о безопасности лазерной энергии для эндотелия роговицы на дистанции в 130 мкм и превалирующем значении механического его повреждения интерфейсом ФСЛ при аппланации [159]. При проведении прямого сравнения потери ЭК при заготовке УТ трансплантата с помощью ФСЛ с низкой плотностью энергии и механического микрокератома методом 2-х срезов не было выявлено статистически достоверной разницы между группами (p_{mu}>0,05). Сравнительная оценка эксимер-ассистированной заготовки трансплантата не выявила отличий в потере ЭК по сравнению с механическим микрокератомом (p_{mu}>0,05). Полученные данные подтвердили

безопасность эксимерлазерной энергии для эндотелия донорской роговицы и продемонстрировали перспективность метода для клинического применения.

Клиническая часть работы основана на анализе результатов обследования и хирургического лечения 281 глаза 281 пациента, которым была проведена задняя послойная кератопластика по поводу дистрофии роговицы Фукса или псевдофакичной буллёзной кератопатии. Критерием включения пациентов в исследование являлось наличие верифицированного диагноза ДФ (группы 1А, 2А, 3А, 4А) или ПБК (группы 1Б, 2Б, 3Б, 4Б) в развитой или далеко зашедшей стадии. Сравнение параметров глаз, а также характеристик донорских трансплантатов в исследуемых группах показало, что их можно считать однородными и полностью подходящими для последующего сравнительного статистического анализа динамики клинико-функциональных показателей в разные сроки послеоперационного периода.

Представленная в работе хирургическая технология подробно описывает тактические и технические приемы, необходимые для успешного лечения пациентов с различной патологией, сочетанной с основным заболеванием – ДФ или ПБК. Все пациенты с ДФ имели катаракту. Им была проведена «новая тройная процедура» – ФЭ+ИОЛ+ЗПК. Пациенты с ПБК, помимо основного заболевания, имели такие осложняющие факторы, как: оперированная глаукома; афакия; имплантированная ПК, зрачковая или факичная ИОЛ; недостаточность трансплантата после СКП или ЗПК; выраженная недостаточность ИХД, в том числе, наличие искусственной ИХД.

Описано применение шовной фиксации трансплантата в 1-й или 2-х точках, которую осуществляют следующим образом. Иглу проводят *ab-externo* через лимбальную зону роговицы реципиента, а выводят через трансплантат и строму реципиента в зоне диаметра 4-5 мм (нейлон 10/0). Далее завязывают стандартный хирургический двойной узел и проворачивают его внутрь через роговицу реципиента. Такой подход обеспечивает надежную фиксацию и центрацию, вне зависимости от степени

миграции воздуха в заднюю камеру в раннем послеоперационном периоде. Во всех случаях наблюдали адгезию трансплантата к задней поверхности роговицы реципиента в раннем послеоперационном периоде, что свидетельствует об эффективности описанного метода. Шов снимали на 3-5 сутки.

На сроке 3 месяца после Ф-ЗПК в группах с ДФ (1А и 2А) наблюдали прозрачное приживление в 98% случаев, у больных с ПБК – в 92% случаев. Швы снимали на указанном сроке.

В послеоперационном периоде выявлено увеличение показателей НКОЗ и КОЗ во всех группах наблюдения по сравнению с дооперационными значениями ($p<0,05$).

Всем пациентам с ДФ расчет ИОЛ был произведен на сферический эквивалент рефракции (СЭ) –1,5±0,18 дптр. Если с подлежащего хирургическому лечению глаза кератометрию провести не удавалось, расчет проводили по кератометрии парного глаза. На сроке наблюдения 12 месяцев СЭ в группе 1А был равен –1,25±0,8, 2А –1,17±1,0 дптр соответственно (табл. 42). Достоверных различий между расчетным и фактическим СЭ найдено не было ($p_n>0,05$). Гиперметропический сдвиг рефракции в группе 1А составил +0,25, 2А +0,31 дптр соответственно. Такой подход к расчету оптической силы ИОЛ позволяет, в итоге, получить простой миопический астигматизм, либо сложный с небольшим сферическим компонентом в 0,5-0,75 дптр, что создает благоприятные условия для очковой или лазерной коррекции.

Индекс Ц:П на сроке 1 год после операции в группе 1А был равен 0,91±0,06, 2А – 0,92±0,06 ($p>0,05$), что соответствует рефракционным результатам. Полученные в ходе исследования данные соотносятся с опубликованными ранее [52].

В группах пациентов с ПБК расчет гиперметропического сдвига был возможен у пациентов с относительно небольшим отеком роговицы без выраженной буллёзности эпителия, которым до операции удалось провести рефрактометрию. Таких пациентов было 9 в группе 1Б и 8 в группе 2Б. СЭ в

группе 1Б до операции составил +0,27±1,6 дптр, в 2Б был равен +0,15±1,4 дптр. На сроке наблюдения 12 месяцев СЭ был равен +0,55±1,3 дптр и +0,48±1,2 дптр соответственно. Статистически достоверных различий между до- и послеоперационным СЭ найдено не было (p_w>0,05). Таким образом, гиперметропический сдвиг рефракции в группе 1Б составил +0,28 дптр, 2Б +0,33 дптр.

Индекс Ц:П на сроке 1 год после операции в группе 1Б был равен 0,92±0,05, 2Б – 0,94±0,06 (p>0,05), что соответствует рефракционными результатам. Данные коррелируют с опубликованными ранее [52].

На сроке наблюдения 1 год в группах 1А и 2А значение послеоперационного астигматизма, по данным кератометрии, составило 1,28±0,8 и 1,26±0,9 дптр соответственно (p>0,05). На том же сроке наблюдения в группах 1Б и 2Б послеоперационный астигматизм был равен 1,43±1,1 и 1,38±1,0 дптр соответственно (p>0,05). Эти показатели соответствуют опубликованным ранее данным по результатам УТ-ЗАПК [38, 273].

На сроках 3, 6, 12, 24, 36 месяцев после Ф-ЗПК отмечали уменьшение ЦТР у пациентов с ДФ и ПБК, по сравнению с дооперационными значениями (p<0,05). При этом статистически значимых различий между значениями ЦТР в исследуемых группах (1А и 2А, 1Б и 2Б соответственно) в течение всего срока наблюдения выявлено не было (p >0,05).

При проведении сравнительного анализа средних значений НКОЗ на всех сроках наблюдения были выявлены статистически значимые различия между группами пациентов с ДФ (1А и 2А) (p <0,05). На сроке 1 год после операции в группе 1А (ФСЛ с низкой плотностью энергии) НКОЗ=0,35±0,08, КОЗ=0,52±0,08, в группе 2А (ФСЛ с высокой плотностью энергии) НКОЗ=0,2±0,09, КОЗ=0,32±0,09 (p <0,05). В группе 1А (ДФ, ФСЛ с низкой плотностью энергии) доля качественного результата лечения с достижением КОЗ≥0,5 составила 61,4%, против 23,2% в группе 2А (ДФ, ФСЛ с высокой плотностью энергии, p_f<0,05). Максимальная КОЗ, которую удалось

получить в группе 1А, составила 0,8. Этого показателя удалось достичь в 10 случаях (22,7%). При этом максимальная КОЗ в группе 2А составила 0,6. Получить ее удалось на 9 глазах (20,9%).

На 2-м и 3-м годах наблюдения максимальная КОЗ 1.0 у 2-х пациентов группы 1А (ФСЛ с низкой плотностью энергии).

Пациенты с ДФ являются наиболее перспективными в плане возможности достижения высокой корригированной остроты зрения. Однако в группе 2А (ФСЛ с высокой плотностью энергии) не удалось достичь КОЗ выше 0,6. Одной из возможных причин относительно невысоких зрительных функций после ЗПК может быть наличие помутнения (хейза) в зоне прилегания трансплантата к строме пациента [46, 109]. По данным денситометрии роговицы, полученным в ходе текущего исследования, на сроке наблюдения 1 год в группах 1А и 2А были обнаружены достоверные различия между значениями оптической плотности задних слоев роговицы (PL) и интерфейса «донор-реципиент» как в центральной (0-2 мм), так и в парацентральной (2-6 мм) зонах ($p<0,05$). Полученные данные остроты зрения и денситометрии соотносятся с результатами опубликованных ранее работ о результатах Ф-ЗПК с применением ФСЛ с высокой плотностью энергии [46, 52].

Существует две наиболее распространенные теории, объясняющие причины возникновения хейза. Согласно одной из них, повышенная оптическая плотность зоны интерфейса может быть связана с активацией стромальных кератоцитов и отложении в зоне интерфейса продуктов их активации, таких как липофусцин и кристаллин, в виде депозитов [195, 282]. Эта теория не противоречит данным, полученным в ходе данного исследования. Другой возможной причиной формирования хейза является неоптимальное качество среза стромальной поверхности трансплантата [52]. Вторая теория не соотносится с данными, полученными методом АСМ в ходе этой работы, которые демонстрируют, что ФСЛ с высокой плотностью энергии позволяет сформировать поверхность, более равномерную, нежели

ФСЛ с низкой плотностью энергии или механический микрокератом ($p<0,05$).

Разную степень активации кератоцитов можно объяснить различными энергетическими параметрами 2-х фемтолазерных систем. Несмотря на низкую энергию импульса в 0,1 мкДж, «LDV Z8» имеет более высокое значение плотности энергии на площадь поверхности роговицы, чем ФСЛ «Фемто-Визум», примененный с энергией импульса 0,6 мкДж. Эта разница связана с различным расстоянием между импульсами и рядами, которое составляет 5/5 мкм для ФСЛ «Фемто-Визум» и 1/1 мкм для ФСЛ «LDV Z8». Таким образом, плотность энергии на площадь поверхности плоскостного среза роговицы для ФСЛ «Фемто-Визум» составляет 24000 мкДж/мм^2 или 24 Дж/мм^2, а для ФСЛ «LDV Z8» – 100000 мкДж/мм^2 = 100 Дж/мм^2.

По всей видимости, на выраженность пролиферативого ответа кератоцитов в большей степени влияет не величина энергии каждого отдельного импульса, а суммарная энергия, распределенная на 1 мм^2 площади поверхности стромы роговицы (плотность энергии). Влияние плотности энергии на ткань роговицы соотносится с опубликованными ранее данными об активации кератоцитов и формировании помутнения (хейза) в зоне интерфейса «донор-реципиент» после задней послойной кератопластики [46, 98, 109]. Полученные нами результаты оптической денситометрии зоны интерфейса «донор-реципиент», которые были выше во 2-й группе, являются, с нашей точки зрения, одним из факторов, подтверждающих данное предположение. Результаты сравнительного анализа ПЭК также соотносятся с данным предположением.

Между группами пациентов с ПБК (1Б и 2Б) не было выявлено статистически значимых различий по показателям НКОЗ и КОЗ на всех сроках наблюдения ($p>0,05$). На сроке 1 год после операции в группе 1Б (ФСЛ с низкой плотностью энергии) НКОЗ=0,22±0,11, КОЗ=0,32±0,12; в группе 2Б (ФСЛ с высокой плотностью энергии) НКОЗ=0,18±0,08, КОЗ=0,29±0,1 ($p>0,05$). На сроке наблюдения 1 год доля качественного

результата лечения с достижением КОЗ≥0,5 составила 11,3% в группе 1Б (ПБК, ФСЛ с низкой плотностью энергии) и 9,3% группе 2Б (ПБК, ФСЛ с высокой плотностью энергии). Статистический анализ не выявил достоверных различий между группами (p_f>0,05). Максимальная КОЗ, которой удалось достичь у пациентов с ПБК, в обеих группах составила 0,6. Такой показатель получили 3 пациента в каждой группе, 6,8% и 7,0% соответственно.

Достигнутые нами клинические результаты использования Ф-ЗПК в части достижения средней и максимальной КОЗ у пациентов с ПБК, в целом, соответствуют опубликованным ранее данным. Следует подчеркнуть, что в силу наличия сопутствующей патологии глазного яблока, в частности деградации коллагенового остова роговицы вследствие длительно персистирующего отека, а также фибропластических изменений субэпитэлиальных ее слоев, у пациентов с ПБК крайне редко достижима остроты зрения выше 0,6, несмотря на прозрачное приживление трансплантата [98].

Данные денситометрии роговицы, полученные в ходе данной работы на сроке наблюдения 1 год в группах 1Б и 2Б, демонстрируют достоверные различия между значениями оптической плотности задних слоев роговицы (PL) и интерфейса «донор-реципиент» как в центральной (0-2 мм), так и в парацентральной (2-6 мм) зонах (p<0,05). Данные, касающиеся НКОЗ, КОЗ и денситометрии, соотносятся с результатами опубликованных ранее работ о результатах Ф-ЗПК с применением ФСЛ с высокой плотностью энергии [52].

Судя по полученным данным, хейз в зоне интерфейса не является выраженным и влияет только на возможность получения КОЗ>0,6. Это весьма важно для пациентов с ДФ, у которых возможно достижение высоких зрительных функций (вплоть до КОЗ=1.0). Качество лечения пациентов с ПБК в плане остроты зрения при этом является сопоставимым в 2-х группах.

В послеоперационном периоде у пациентов с ДФ регистрировали постепенное снижение ПЭК. При проведении сравнительного анализа на

сроках наблюдения были выявлены статистически значимые различия между группами 1А и 2А ($p<0,05$). Во всех случаях ПЭК была выше в группе 1А ($p_f<0,05$).

В группе 1А (ФСЛ с низкой плотностью энергии) ПЭК=1763±282, потеря ЭК – 32±4%; в группе 2А (ФСЛ с высокой плотностью энергии) ПЭК=918±224, потеря ЭК – 66±5% ($p_f<0,05$).

В динамике послеоперационного периода у пациентов с ПБК при проведении статистического анализа были выявлены достоверные различия между группами 1Б и 2Б ($p<0,05$). Во всех случаях ПЭК была выше в группе 1Б ($p_f<0,05$).

В группе 1Б (ФСЛ с низкой плотностью энергии) ПЭК=1326±282, потеря ЭК – 49±5%; в группе 2Б (ФСЛ с высокой плотностью энергии) ПЭК=850±230, потеря ЭК - 69±7% ($p_f<0,05$).

Полученные данные свидетельствуют о наличии фактора, отрицательно влияющего на жизнеспособность донорского эндотелия при заготовке трансплантата для Ф-ЗПК с применением ФСЛ с высокой плотностью энергии. Это может быть как механический фактор, связанный с мануальной системой аппланации лазерного интерфейса к заднему эпителию с применением штатной ИПК ФСЛ с высокой плотностью энергии, так и фактор времени. Продолжительность фемтодиссекции трансплантата составляет около 60 сек., общее время контакта эндотелия с интерфейсом – порядка 90 сек. В случае ФСЛ с низкой плотностью энергии аппланация производится строго вертикально с применением электрического привода операционного стола и стандартной ИПК. Время диссекции трансплантата составляет 16 сек., общее время контакта эндотелия с интерфейсом – около 30 сек. Другим повреждающим фактором может быть лазерная энергия. Представленные выше данные остроты зрения и денситометрии (пролиферативного ответа кератоцитов) соотносятся с высокой потерей ЭК и свидетельствуют в пользу теории энергетического повреждения ткани роговицы донора при заготовке УТ трансплантата для ЗПК. [46, 98, 109]. По

всей видимости, для ФСЛ с высокой плотностью энергии оба фактора являются актуальными.

В клинической практике для ЗАПК чаще всего применяют трансплантат, заготовленный в глазном банке, поставляемый в операционную в выкроенном виде. Как уже было описано, процесс заготовки УТ трансплантата для ЗАПК, связанный с применением механического микрокератома, имеет 2 серьезные проблемы – возможность перфорации донорской роговицы и вероятность формирования слишком толстого трансплантата (>130 мкм).

В разработанном технологическом процессе вероятность перфорации трансплантата при его заготовке для ЗАПК и Э-ЗАПК приблизилась к 0%. При этом любой трансплантат, сформированный с помощью микрокератома, который получался слишком тонким для выполнения второго реза, но при этом толще 130 мкм, был подвергнут последующей фотоабляции до необходимой толщины, что позволило в 100% случаев получить ультратонкий трансплантат. Таким образом, был достигнут результат: 110 ультратонких трансплантатов из 110 роговиц, без перфорации.

Через 3 месяца после Э-ЗАПК и ЗАПК в группах с ДФ (3А и 4А) наблюдали прозрачное приживление в 93% случаев, у пациентов с ПБК (3Б и 4Б) – в 91% случаев. Швы удаляли в эти же сроки.

В послеоперационном периоде выявлено увеличение показателей НКОЗ и КОЗ во всех группах наблюдения по сравнению с дооперационными значениями ($p < 0,05$).

При проведении сравнительного анализа средних значений НКОЗ и КОЗ в динамике послеоперационного периода не было выявлено статистически значимых различий между группами пациентов с ДФ (2А и 4А) и ПБК (3Б и 4Б) ($p < 0,05$). Максимальная КОЗ, которую удалось получить в группах с ДФ, составила 0,8.

Пациентам с ДФ расчет ИОЛ провели на СЭ равный –1,5±0,18 дптр. Если с подлежащего хирургическому лечению глаза кератометрию

выполнить не удавалось, расчет выполняли по кератометрии парного глаза. Через 1 год после трансплантации, СЭ в группе 3А был равен –0,55±1,1, 4А – 0,53±1,0 дптр соответственно. Статистический анализ выявил значимые различия между расчетным и фактическим СЭ (p_w <0,05). Таким образом, гиперметропический сдвиг рефракции в группе 3А составил +0,95, 4А +0,97 дптр соответственно. Такой подход к расчету оптической силы ИОЛ позволил в большинстве случаев в результате получить простой миопический астигматизм, что создало благоприятные условия для очковой или лазерной коррекции в дальнейшем.

Индекс Ц:П на сроке 1 год после операции, в группе 3А был равен 0,58±0,13, 4А – 0,61±0,15 (p>0,05), что соответствует рефракционными результатам. Полученные в ходе исследования данные соотносятся с опубликованными ранее [38, 114].

В группах пациентов с ПБК расчет гиперметропического сдвига был возможен у пациентов с относительно небольшим отеком роговицы без выраженной буллёзности эпителия, которым до операции удалось провести рефрактометрию. Таких пациентов было 6 в группе 3Б и 7 в группе 4Б. СЭ в группе 3Б до операции составил +0,21±1,1 дптр, в группе 4Б был равен +0,17±1,0 дптр. На сроке наблюдения 1 год СЭ был равен +1,17±0,9 дптр и +1,25±1,1 дптр соответственно. Были выявлены достоверные различия между до- и послеоперационным СЭ (p_w <0,05). Таким образом, гиперметропический сдвиг рефракции в группе 3Б составил +0,96 дптр, 4Б +1,08 дптр.

Индекс Ц:П на сроке 1 год после операции в группе 1Б был равен 0,6±0,12, 2Б – 0,57±0,14 (p>0,05), что соответствует рефракционным результатам. Данные коррелируют с опубликованными ранее [38, 114].

Через 1 год после хирургического лечения в группах 3А и 4А значение послеоперационного астигматизма, по данным кератометрии, составило 1,35±1,0 и 1,28±1,1 дптр соответственно (p>0,05). На том же сроке

наблюдения в группах 1Б и 2Б послеоперационный астигматизм был равен 1,45±1,2 и 1,41±1,3 дптр соответственно (p >0,05).

На сроках 3, 6, 12, 24, 36 месяцев после Э-ЗАПК отмечали уменьшение ЦТР у пациентов с ДФ и ПБК, по сравнению с дооперационными значениями (p_w<0,05). При этом статистически значимых различий между значениями ЦТР между исследуемыми группами (3А и 4А, 3Б и 4Б соответственно) в течение всего срока наблюдения выявлено не было (p_{m-u} >0,05).

В послеоперационном периоде у пациентов с ДФ и ПБК регистрировали постепенное снижение ПЭК. При проведении сравнительного анализа на сроках наблюдения 3, 6 и 12, 24 и 36 месяцев не выявлены статистически значимые различия между группами 3А и 4А, 3Б и 4Б соответственно (p<0,05).

Полученные в ходе работы данные соотносятся с опубликованными ранее другими авторами результатам УТ-ЗАПК [38, 114].

Проведенное исследование и мировой опыт демонстрируют высокий уровень современной микрохирургии по реабилитации пациентов с эндотелиальной дистрофией роговицы методом селективной замены пораженных слоев послойным донорским трансплантатом. По сути, наиболее значительным ограничителем объема помощи населению является количество доступного донорского материала.

Уже ведутся исследования по разработке методов трансплантации культивируемых эндотелиальных клеток роговицы человека на носителе в качестве альтернативной терапевтической стратегии. Отказ от применения донорского материала, сопряженной с рядом этических и юридических ограничений, а также практических сложностей, безусловно, будет задавать тренд не только текущим фундаментальным исследованиям, но и клиническим методикам в ближайшем будущем [149, 224].

ВЫВОДЫ

1. Разработан метод заготовки трансплантата для задней послойной кератоплсатики с использованием фемтосекундного лазера, имеющего низкую плотность энергии (24 Дж/мм^2), и основанный на атравматичной аппланации интерфейса к эндотелиальной поверхности донорской роговицы при помощи электросервопривода, что позволяет без риска перфорации получить ультратонкий трансплантат толщиной в среднем 130±5 мкм с поверхностью сопоставимой по шероховатости (18,72±12,0 мкм), полученной при помощи микрокератома (22,3±18,3 мкм). Данный метод целесообразен для широкого использования в клинической практике.
2. Разработан метод заготовки ультратонкого трансплантата для задней послойной кератоплсатики, заключающийся в последовательном применении механического микрокератома и эксимерного лазера в режиме фототерапевтической кератэктомии, позволяющий получить трансплантат прогнозируемой толщины (120±13 мкм) в центральной зоне, с ровной поверхностью (шероховатость 24,17±12,4 мкм). Данный метод целесообразен для интеграции в работу глазных тканевых банков для прецизионной «доводки» заднего послойного трансплантата до необходимых геометрических параметров с целью повышения функциональных результатов лечения и устранения риска перфорации и последующей отбраковки донорского материала.
3. Анализ состояния эндотелия ультратонкого трансплантата выполненный с применением витальных красителей, продемонстрировал безопасность разработанных методик: потеря эндотелиальных клеток при выкраивании трансплантата с помощью фемтосекундного лазера с низкой плотностью энергии была сопоставима с потерей при использовании микрокератома по технологии 2-х срезов (13,4±4,8% и 10,4±5% соответственно; $p_{m\text{-}u}>0,05$);

гибель эндотелиальных клеток при выкраивании трансплантата с применением эксимерного лазера также была сопоставима с гибелью при использовании микрокератома по технологии 2-х срезов (10,4±5,8 и 8,0±1,3% соответственно; $p_{m-u}>0,05$).

4. Разработана технология реабилитации больных с дистрофией роговицы Фукса и буллёзной кератопатией, основанная на оптико-реконструктивной хирургии переднего отрезка глаза на базе задней послойной кератопластики с ультратонким трансплантатом, заготовленным с применением фемтосекундного или эксимерного лазеров, позволяющая во всех случаях достичь надежной адгезии трансплантата к задней поверхности роговицы реципиента и полностью исключить такие осложнение раннего послеоперационного периода как зрачковый блок и отслойка трансплантата (при Ф-ЗПК), а также минимизировать частоту первичной эндотелиальной недостаточности трансплантата (2,2-9,7%), обеспечив прозрачное приживление в 90,3-97,8% случаев на сроке наблюдения до 3-х лет.
5. Оптическая когерентная томография выявила прогрессивную дегидратацию комплекса «донор-реципиент» по сравнению с дооперационными показателями центральной толщины роговицы (ЦТР) и подтвердила соответствие толщины трансплантата в центральной зоне критериям ультратонкого на всех сроках наблюдения во всех группах (менее 131 мкм в центральной зоне начиная с 7-х суток), с выходом на изолинию к 3 мес. и достижением ЦТР от 537±38 мкм до 583±41 мкм и центральной толщины трансплантата от 74±15 мкм до 82±22 мкм.
6. Выявлено, что фемтосекундный лазер позволяет сформировать трансплантат наиболее равномерной формы (индекс центр:периферия (Ц:П) равный 0,92±0,06 при этом лазерно-микрокератомный метод, предполагающий воздействие эксимерного лазера в режиме фототерапевтической кератэктомии испаряет строму роговицы

равномерно как в центральной, так и в периферической её частях, обеспечивая индекс Ц:П равный 0,6±0,1 к сроку наблюдения 1 год.

7. Прижизненная эндотелиальная микроскопия продемонстрировала, что Ф-ЗПК с применением ультратонкого трансплантата, заготовленного с помощью фемтосекундного лазера с низкой плотностью энергии обеспечивает к году наблюдения наибольшую сохранность эндотелия роговицы (у пациентов с ДФ, потеря ЭК 36±5%; с БК 49±5%). При этом, использование трансплантатов заготовленных при помощи высокоэнергетического фемтосекундного лазера в аналогичные сроки сопровождалось повышенной потерей ЭК (у пациентов с ДФ 68±7%, с БК 69±7%).
8. Плотность эндотелиальных клеток трансплантатов, заготовленных с помощью последовательного применения механического микрокератома и эксимерного лазера, также имела тенденцию к прогрессивному снижению в послеоперационном периоде, и через год составила у пациентов с ДФ 38±7%, с БК 49±7%. Указанные значения были сравнимы с таковыми, полученными при использовании трансплантатов, заготовленных микрокератомом: у пациентов с ДФ 40±9%, с БК 46±8% на сроке наблюдения 1 год ($p > 0,05$).
9. Анализ оптической плотности роговицы в динамике послеоперационного периода на сроках наблюдения от 1 до 3-х лет после задней послойной кератопластики продемонстрировал уменьшение показателей общей денситометрии роговицы (TL) как в центральной, так и в парацентральной зонах, по сравнению со сроком наблюдения в 3 месяца ($p<0,05$). При этом, показатели денситометрии интерфейса «донор-реципиент», также как и задних слоев роговицы (PL) были выше в группах, где применили фемтосекундного лазера с высокой плотностью энергии (на 12,6±0,8% для PL и 23,2±1,5% для интерфейса; $p<0,05$), что соотносится с данными проведённого корреляционного анализа, выявившего наличие отрицательных связей

между показателями КОЗ и значениями оптической плотности интерфейса «донор-реципиент» центральной зоны роговицы (r=-0,371; p<0,05) на сроке наблюдения 12 мес. после операции.

10. Оценка ранних и отдаленных клинико-функциональных результатов лечения продемонстрировала прогрессивное повышение зрительных функций во всех группах наблюдения с выходом на изолинию к сроку наблюдения 1 год, при этом выявила, что Ф-ЗПК с применением ультратонкого трансплантата, заготовленного с помощью ФСЛ, использующего низкую плотность энергии, у пациентов с ДФ позволяет достичь более высоких зрительных функций (НКОЗ=0,35±0,08, КОЗ=0,52±0,08 на сроке наблюдения 1 год), чем Ф-ЗПК, выполненная с помощью ФСЛ, использующего высокую плотность энергии на единицу площади (НКОЗ=0,2±0,09, КОЗ=0,32±0,09 на сроке наблюдения 1 год, p <0,05), при этом у больных с БК показатели НКОЗ и КОЗ были сопоставимы в обеих группах на всех сроках наблюдения (НКОЗ=0,22±0,11, КОЗ=0,32±0,12 и НКОЗ=0,18±0,08, КОЗ=0,29±0,1 на сроке наблюдения 1 год, соответственно, p>0,05).
11. Э-ЗАПК с ультратонким трансплантатом, заготовленным с помощью последовательного применения механического микрокератома и эксимерного лазера для лечения пациентов с ДФ и БК, позволяет достичь сопоставимых со стандартной ЗАПК зрительных функций на всех сроках наблюдения (у пациентов с ДФ НКОЗ=0,31±0,12, КОЗ=0,51±0,11 и НКОЗ=0,28±0,13, КОЗ=0,55±0,13; у пациентов с БК НКОЗ=0,24±0,1, КОЗ=0,33±0,1 и НКОЗ=0,25±0,09, КОЗ=0,3±0,1 на сроке наблюдения 1 год, соответственно (p>0,05). Относительно невысокие зрительные функции пациентов с БК связаны с наличием сопутствующей патологии глазного яблока.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для минимизации силы контакта эндотелия донорской роговицы с интерфейсом системы «Фемто-Визум» и обеспечения равномерной аппланации, оптимальным является поддержание давления в искусственной передней камере глаза, равное 30 см вод. ст. с помощью инфузионной системы, заполненной сбалансированным солевым раствором. Центрацию интерфейса следует производить до аппланации. После контакта с эндотелием движение по осям «х» и «у» недопустимо, однако проведение дополнительной центровки возможно программными методами в пределах диаметра аппланации. Для формирования ультратонкого трансплантата диметра 8 мм оптимальным является диаметр аппланации 9 мм.
2. Для создания горизонтального среза при формировании ультратонкого трансплантата для Ф-ЗПК оптимальными являются следующие настройки: глубина 130 мкм, энергия 0,6 мкДж, расстояние между точками – 5 мкм, между рядами – 5 мкм. Они позволяют получить равномерную поверхность, сопоставимую по параметру шероховатости RMS с таковой, созданной с помощью механического микрокератома ($p>0,05$).
3. При формировании ультратонкого трансплантата для Э-ЗАПК, после среза микрокератомом и измерения остаточной толщины роговицы донора, рассчитывают глубину испаряемой ткани и количество запусков эксимерного лазера в режиме «простая ФТК» с применением следующих настроек: диаметр оптической зоны 9.0 мм, диаметр зоны абляции 10.9 мм. Если необходимо провести фотоабляцию на глубину более 100 мкм, целесообразно запрограммировать нужное количество запусков в единый пакет. Перед испарением стромы необходимо удалить избыточную влагу с поверхности трансплантата с помощью тупфера для обеспечения соответствия реальной глубины абляции заданным параметрам. Для исключения перфорации следует проводить

визуальный контроль за процессом испарения ткани, который может быть обеспечен с помощью монитора или интегрированного в лазер микроскопа.

4. Для исключения переворота ультратонкого трансплантата в ПК глаза реципиента и неправильной его фиксации целесообразно провести окраску стромальной поверхности трепановым синим после отделения от окружающих тканей роговицы донора.
5. При имплантации 3-хчастной гидрофобной ИОЛ в глаз с отсутствующей капсулой хрусталика целесообразно применение бимануальной техники с использованием цанговых пинцетов калибра 25G с плоской рабочей поверхностью для одномоментного удержания оптической и гаптической частей при заправлении последних за радужку пациента.
6. При проведении шовной фиксации трансплантата с заполнением ПК глаза реципиента вискоэластиком целесообразно применение 1% гиалуроната натрия для обеспечения максимально полноценного вымывания и минимизации риска затекания в интерфейс за счет высоких когезивных свойств.
7. Применение ФСЛ позволяет сформировать трансплантат более равномерной формы, что меньше влияет на гиперметропический сдвиг рефракции, его использование видится более целесообразным в широкой клинической практике. Тем не менее, в условиях современной и хорошо оснащенной офтальмохирургической клиники микрокератом и эксимерный лазер являются распространёнными приборами, их использование обеспечивает сопоставимые клинические и функциональные результаты. Применение микрокератомно-лазерной технологии целесообразно для внедрения в работу глазных тканевых банков с целью более прецизионного выкраивания трансплантатов для ЗПК.

8. При выполнении Э-ЗАПК у пациентов с ДФ следует учесть гиперметропический сдвиг рефракции на +0,99±0,34 дптр. Рекомендуется проводить расчет оптической силы ИОЛ со сдвигом сфероэквивалента на миопию равную 1,5 дптр, что позволяет, в результате получить простой миопический астигматизм и создает благоприятные условия для последующей оптической коррекции. При отсутствии возможности измерить кератометрию с оперируемого глаза, целесообразно использовать для расчётов данные кератометрии парного глаза, принимая во внимание данные длины передне-задней оси.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БК буллёзная кератопатия

ПБК псевдофакичная буллёзная кератопатия

БСС (BSS – англ.) сбалансированный солевой раствор

ВГД внутриглазное давление

ДМ Десцеметова мембрана

ДР десцеметорексис

ДФ первичная эндотелиальная дистрофия роговицы Фукса

ЗАПК (DSAEK – англ.) задняя автоматизированная послойная кератопластика с предварительным удалением Десцеметовой мембраны

ЗЛК (PLK – англ.) задняя послойная кератопластика

ЗПК (DSEK – англ.) задняя послойная кератопластика с предварительным удалением Десцеметовой мембраны

ИОЛ интраокулярная линза

ИПК искусственная передняя камера глаза

ИХД иридо-хрусталиковая диафрагма

КОЗ корригированная острота зрения

МВС миопия высокой степени

НКОЗ некорригированная острота зрения

ОКТ оптическая когерентная томография

ОСО отслойка сосудистой оболочки

ПК передняя камера глаза

ПММА полиметилметакрилат

ПО программное обеспечение

ПОУГ первичная открытоугольная глаукома

ПЭК плотность эндотелиальных клеток

СКП сквозная кератопластика

ТЭДМ (DMEK – англ.) трансплантация эндотелия с Десцеметовой мембраной

УТ-ЗАПК (UT-DSAEK – англ.) задняя автоматизированная послойная кератопластика с ультратонким трансплантатом с предварительным удалением Десцеметовой мембраны

Ф-ЗПК (F-DSEK) задняя послойная кератопластика с применением фемтосекундного лазера

ФСЛ фемтосекундный лазер

ФТК – фототерапевтическая кератэктомия

ФЭ факоэмульсификация

ФЭК факоэмульсификация катаракты

Ц:П коэффициент «центр-периферия»

ЦТР центральная толщина роговицы

Э-ЗАПК задняя автоматизированная послойная кератопластика с применением эксимерного лазера

ЭД эндотелиальная дистрофия

ЭК эндотелиальные клетки

RMS среднеквадратичная шероховатость поверхности

p – t-критерий Стьюдента для независимых данных

$\mathbf{p_f}$ – коэффициент достоверности по Фишеру

$\mathbf{p_{m\text{-}u}}$ – коэффициент достоверности по Манну-Уитни

$\mathbf{p_n}$ – t-критерий Стьюдента для зависимых данных

$\mathbf{p_w}$ – коэффициент достоверности по Вилкоксону

$\mathbf{p_x}$ – критерий Хи-квадрат

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ плотности эндотелиальных клеток в среднесрочный период наблюдения после эндотелиальной кератопластики с формированием трансплантата фемтосекундным лазером со стороны эндотелия / С.С. Погорелова, А.А. Грдиканьян, Е.В. Ченцова [и др.]. – Текст: непосредственный // Российский медицинский журнал. – 2016. – № 1. – С. 10–13.
2. Антонова, О.П. Современные аспекты диагностики и лечения первичной эндотелиальной дистрофии роговицы (Фукса): специальность 14.01.07 «Глазные болезни»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Антонова Ольга Павловна ; ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова. – М., 2016. – 26 с. – Место защиты: ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова. – Текст: непосредственный.
3. Боровиков, В.П. Искусство анализа данных на компьютере: для профессионалов. 2–е издание (+CD) / В.П. Боровиков. – Санкт–Петербург, 2003. – 688 с. – Текст: непосредственный.
4. Волков, В.В. К разработке хирургического метода лечения эндотелиально–эпителиальной дистрофии роговицы / В. В. Волков, М. М. Дронов. – Текст: непосредственный // Первый съезд офтальмологов Закавказья: тез. докл. – Тбилиси, 1976. – 150–165.
5. Глазные болезни: учебник / под ред. В. Г. Копаевой. – М.: Медицина, 2002. – С. 201–204. – Текст: непосредственный.
6. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц ; пер. с англ. – М.: Практика. – 1998. – 459 с. – Текст: непосредственный.
7. Гублер, Е. В. Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии / Е. В. Гублер. – Л.: Медицина, 1990. – 176 с. – Текст: непосредственный.

8. Горгиладзе, Л. Т. Сквозная кератопластика с криопексией в лечении буллезной кератопатии: специальность 14.00.08 «Глазные болезни»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Горгиладзе Л. Т. – М., 1987. – 26 с. – Текст: непосредственный.
9. ГОСТ 2789–73. Шероховатость поверхности. Параметры и характеристики. – М.: Стандартинформ, 2006. – 7 с. – Текст: непосредственный.
10. Гублер, Е. В. Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии / Е. В. Гублер. – Л.: Медицина, 1990. – 176 с. – Текст: непосредственный.
11. Гундорова, Р. А. Лечебная кератопластика при различных патологических состояниях роговицы / Р. А. Гундорова. – Текст: непосредственный // Офтальмологический журнал. – 1983. – Т. 258, № 2 – С. 75–77.
12. Гундорова, Р. А. Пересадка задних слоев роговицы при посттравматическом врастании эпителия. – Текст: непосредственный // III научная конференция офтальмологов Грузии: сб. науч. тр. / Р. А. Гундорова, А. В. Бойко. – Тбилиси, 1974. – С. 241–274.
13. Дроздов, И. В. Хирургическое лечение эпителиально–эндотелиальной дистрофии роговицы методом задней автоматизированной послойной кератопластики с использованием ультратонких трансплантатов: специальность 14.01.07 «Глазные болезни»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Дроздов Иван Владимирович ; ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова. – М., 2013. – 139 с. – Место защиты: ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова. – Текст: непосредственный.

14. Дронов, М.М. Глубокая дистрофия роговой оболочки и методы ее лечения: специальность 14.00.08 «Глазные болезни»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Дронов М. М. – Ленинград, 1978. - 56 с. – Текст: непосредственный.
15. Ермаков, Н. В. Диагностическое и прогностическое значение зеркальной микроскопии эндотелия при трансплантации роговицы специальность 14.00.08 «Глазные болезни»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Ермаков Н. В. – М., 1989. - 26 с. – Текст: непосредственный.
16. Задняя автоматизированная послойная кератопластика с использованием ультратонких трансплантатов / Б. Э. Малюгин, З. И. Мороз, Е. В. Ковшун и др. – Текст: непосредственный // IXсъезд офтальмологов России: тез. докл. – М., 2010. – С. 310–311.
17. Каминский, Л. С. Статистическая обработка лабораторных и клинических данных / Л. С. Каминский. – Л.: Медицина, 1964. –251 с. – Текст: непосредственный.
18. Каспаров, А. А. Эндотелий трансплантата донора после сквозной кератопластики / А. А. Каспаров, Н. В. Ермаков, Ю. М. Раппопорт. – Текст: непосредственный // Вестник офтальмологии. – 1990. – Т. 106, № 5. – С. 12–17.
19. Каспаров, А. А. Новый способ хирургического лечения буллезной кератопатии / А. А. Каспаров, Л. Т. Горгиладзе. – Текст: непосредственный // Офтальмологический журнал. – 1987. – Т. 290, № 2. – С. 93–98.
20. Каспаров, А. А. Эксимерлазерная фототерапевтическая кератостромэктомия в лечении буллезной хронической кератопатии / А. А. Каспаров, Ю. Магден, В. В. Куренков. – Текст: непосредственный // Офтальмологический журнал. – 1999. – Т. 369, № 4. – С. 197–200.

21. Квантовый генератор в вакуумной области спектра при возбуждении жидкого ксенона электронным пучком / Н. Г. Басов, В. А. Данилычев, Ю. М. Попов, Д. Д. Ходкевич. – Текст: непосредственный // Письма в ЖЭТФ. – 1970 – Т. 12, № 10. – С. 473–474.

22. Клинико-функциональные результаты имплантации иридохрусталиковой диафрагмы с одномоментной сквозной субтотальной кератопластикой: опыт 15-летнего наблюдения пациента / Ю. Ю. Калинников, Н. П. Соболев, С. В. Новиков [и др.]. – DOI 10.18008/1816-5095-2019-1-102-108. – Текст: электронный // Офтальмология. – 2019. – Т. 16, № 1. – С. 102–108.

23. Ковшун, Е. В. Хирургическое лечение вторичной послеоперационной эндотелиально–эпителиалыюй дистрофии роговицы на основе сквозной кератопластики: специальность 14.00.08 «Глазные болезни»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Ковшун Евгения Владимировна ; ГУ МНТК «Микрохирургия глаза». – М., 1992. – 15 с. – Место защиты: ГУ МНТК «Микрохирургия глаза». – Текст: непосредственный.

24. Комах, Ю. А. Клинико–цитохимические аспекты прогнозирования и профилактики помутнения трансплантата после рекератопластики:: специальность 14.00.08 «Глазные болезни»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Комах Юрий Алексеевич ; ГУ МНТК «Микрохирургия глаза». – М., 1995. – 20 с. – Место защиты: ГУ МНТК «Микрохирургия глаза». – Текст: непосредственный.

25. Копаева, В. Г. Астигматизм в трансплантате роговицы / В. Г. Копаева. – Текст: непосредственный // Федоровские чтения: сб. науч. тр. – М., 2004. – С. 220–228.

26. Копаева, В. Г. Современные аспекты сквозной субтотальной кератопластики: специальность 14.00.08 «Глазные болезни»: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Копаева Валентина Григорьевна ; Московский медицинский стоматологический институт им. Н. А. Семашко. – М., 1982. – 435 с. – Место защиты: Московский научно–исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца. – Текст: непосредственный.

27. Крачмер, Д. Роговица: атлас / Д. Крачмер ; пер. с англ. под ред. Н. И. Курышевой. – М.: Логосфера, 2007. – С. 190–192. – Текст: непосредственный.

28. Лебедь, Л. В. Фемтосекундная сквозная кератопластика при кератоконусе / Л. В. Лебедь, Н. П. Паштаев. – Текст: непосредственный // Офтальмохирургия. – 2012. – №1. – С. 62–68.

29. Лечебная кератопластика при различных патологических состояниях роговицы / Р. А. Гундорова, Л. И. Поволочко, О. В. Ржечицкая, Л. Е. Орловская. – Текст: непосредственный // Офтальмологический журнал. – 1983. – Т. 258, № 2. – С. 75–77.

30. Магден, Ю. Оптимизация технологии и отдаленные результаты сквозной реконструктивной кератопластики при буллезной кератопатии: специальность 14.00.08 «Глазные болезни»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Магден Ю. – М., 1998. – Текст: непосредственный.

31. Малюгин, Б. Э. Хирургическая коррекция астигматизма после сквозной кератопластики: специальность 14.00.08 «Глазные болезни»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Малюгин Борис Эдуардович ; МНТК «Микрохирургия глаза». – М., 1994. – 23 с. – Место защиты: МНТК «Микрохирургия глаза». – Текст: непосредственный.

32. Мамиконян, В. Р. Современные технологии пересадки роговицы / В. Р. Мамиконян, С. В. Труфанов, Г. А. Осипян. – Текст: непосредственный // IXсъезд офтальмологов России: тез. докл. – М., 2010. – С. 311.

33. Марванова, Л. Р. Новый способ формирования трансплантата для задней автоматизированной послойной кератопластики в лечении пациентов с эпителиально–эндотелиальной дистрофией роговицы / Л. Р. Марванова. – Текст: непосредственный // Медицинский вестник Башкортостана. – 2018. – Т. 13, № 5. – С. 27–33.

34. Мороз, З. И. Лечение послеоперационной дистрофии роговицы методом задней послойной кератопластики / З. И. Мороз, Т. Д. Тоцкая, Т. Н. Григорьянц. – Текст: непосредственный // Офтальмохирургия. – 1992. – № 1.– С. 59–63.

35. Мороз, З. И. Экспериментальная модель эндотелиально–эпителиальной дистрофии роговой оболочки глаза / З. И. Мороз, Р. Н. Решетнёва. – Текст: непосредственный // Материалы итоговой конференции научно–исследовательских лабораторий ММСИ. – М., 1973. – С. 38–39.

36. Новая клинико–морфологическая классификация эндотелиально–эпителиальной дистрофии роговицы / И. А. Рикс, С. С. Папанян, С. Ю. Астахов, С. А. Новиков. – Текст: непосредственный // Офтальмологические ведомости. – 2017. – Т. 10, № 3. – С. 46–52.

37. Оганесян, О. Г. Система хирургической реабилитации больных с эндотелиальнои патологией роговицы: специальность 14.01.07 «Глазные болезни»: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Оганесян Оганес Георгиевич ; ФГУ «Московский научно–исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца». – М., 2011. – 47 с. – Место защиты: ФГУ «Московский научно–исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца». – Текст: непосредственный.

38. Первый опыт и клинические результаты задней автоматизированной послойной кератопластики (ЗАПК) с использованием предварительно выкроенных консервированных ультратонких роговичных трансплантатов / Б. Э. Малюгин, З. И. Мороз, С. А. Борзенок [и др.]. – Текст: непосредственный // Офтальмохирургия. – 2013. – № 3. – С. 12–16.

39. Пат. 2203006 РФ, A61F 9/007. Способ передней послойной оптической кератопластики / Шелудченко В. М. ; заявитель и патентообладатель: Шелудченко Т. П. (RU). – № 20001122780 ; заявл. 15.08.2001 ; опубл. 27.04.2003, Бюл. № 12. – 5 с. – Текст: непосредственный.

40. Пат. 2589633 РФ, A61F 9/007. Способ проведения кератопластики (варианты) / Ю. Ю. Калинников, Г. Д. Леонтьева, Ю. В. Селифанов [и др.] ; заявитель и патентообладатель: Калинников Ю. Ю., Леонтьева Г. Д. (RU). – № 2015119107 ; заявл. 21.05.2015 ; опубл. 10.07.2016, Бюл. № 19. – 7 с. – Текст: непосредственный.

41. Первый опыт и краткосрочные результаты фемтолазерной задней послойной кератопластики (DSEK) с формированием трансплантата с эндотелиальной стороны / В. В. Нероев, Р. А. Гундорова, А. В. Степанов, В. П. Быков. – Текст: непосредственный // Российский медицинский журнал. – 2013. – № 5. – С. 44–46.

42. Результаты сканирующей электронной микроскопии ультратонкого эндокератотрансплантата, сформированного фемтосекундным лазером со стороны эндотелия / О. Г. Оганесян, С. С. Яковлева, А. Е. Баранчиков, В. К. Иванов. – DOI 10.18821/0869-2106-2018-24-1-19-24 – Текст: электронный // Российский медицинский журнал. – 2018. – Т. 24, № 1. – С. 19–24.

43. Руднева, М. А. Современные технологии кераторефракционной хирургии от CarlZeiss. Эксимерный лазер MEL 80 и фемтосекундный лазер Visumax / М. А. Руднева. – Текст: непосредственный // Рефракционная хирургия и офтальмология. – 2007. – № 3. – С. 15–16.

44. Слонимский, А. Ю. Возможности реконструктивной сквозной пересадки роговицы при различной патологии переднего отрезка глаза и подход к решению основных посткератопластических проблем: специальность 14.00.08 «Глазные болезни»: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Слонимский Алексей Юрьевич ; Российский Государственный медицинский университет. – М., 2004. – 42 с. – Место защиты: Российская Медицинская Академия последипломного образования. – Текст: непосредственный.

45. Современные аспекты кератопластики / З. И. Мороз, Х. П. Тахчиди, Ю. Ю. Калинников [и др.]. – Текст: непосредственный // Федоровские чтения: сб. науч. тр. – М., 2004. – С. 280–288.

46. Сравнительный анализ клинико–функциональных результатов задней послойной кератопластики с использованием фемтосекундного лазера и микрокератома / Б. Э. Малюгин, Н. Ф. Шилова, О. П. Антонова [и др.]. – Текст: непосредственный // Офтальмохирургия. – 2019. – № 1. – С. 20–26.

47. Тоцкая, Т. Д. Лечение вторичной эндотелиально–эпителиальной дистрофии роговицы методами сквозной и задней послойной кератопластики: специальность 14.00.08 «Глазные болезни»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Тоцкая Т.Д. – М., 1991. - 105 с. – Текст: непосредственный.

48. Федоров, С. Н. Ошибки и осложнения при имплантации искусственного хрусталика / С. Н. Федоров, Э. В. Егорова. – М., 1992. – 224 с. – Текст: непосредственный.

49. Федоров, С. Н. Эндотелий роговицы человека / С. Н. Федоров, Т. И. Ронкина, Т. М. Явишева. – М.: МНТК "Микрохирургия глаза" – 1993. – 126 с. – Текст: непосредственный.

50. Фейгин, Ф. Пересаживание роговицы / Ф. Фейгин. – Текст: непосредственный // Военно – медицинский журнал. – 1967. – Т. 99. – С. 176–217.

51. Филатов, В. П. Роговица трупа как материал для пересадки / В. П. Филатов. – Текст: непосредственный // Советский вестник офтальмологии. – 1934. – № 2. – С. 222–224.

52. Шилова, Н. Ф. Сравнительный анализ результатов задней послойной кератопластики с использованием фемтосекундного лазера и микрокератома: специальность 14.01.07 «Глазные болезни»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Шилова Наталья Федоровна ; ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова. – М., 2019. – 23 с. – Место защиты: ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова. – Текст: непосредственный.

53. Шимановский, А. Пересадка переднего отдела глаза / А. Шимановский. – Текст: непосредственный // Вестник офтальмологии. – 1912. – № 29. – С. 711–738.

54. Яковлева, С. С. Инвертное фемтолазерное формирование трансплантата для задней кератопластики: специальность 14.01.07 «Глазные болезни»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Яковлева Светлана Сергеевна ; ФГБУ «Московский научно–исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца». – М., 2017. – 46 с. – Место защиты: ФГБУ «Московский научно–исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца». – Текст: непосредственный.

55. A 60 kHz IntraLase femtosecond laser creates a smoother LASIK stromal bed surface compared to a Zyoptix XP mechanical microkeratome in human donor eyes / M. A. Sarayba, T. S. Ignacio, D. B. Tran, P. S. Binder. – – Text: immediate // J. Refract. Surg. – 2007. – Vol. 23, №4. – P. 331–337.

56. A Multicenter Study to Map Genes for Fuchs' Endothelial Corneal Dystrophy: Baseline Characteristics and Heritability / M. D. Louttit, L. J. Kopplin, R. P. Igo, FECD Genetics Multi–Center Study Group [et al.]. – Doi 10.1097/ICO.0b013e31821c9b8f. – Text: electronic // Cornea. – 2012. – Vol. 31, № 1. – P. 26–35.

57. A new technique of endothelial graft: the femtosecond and excimer lasers–assisted endothelial keratoplasty (FELEK) / L. Trinh, B. Saubaméa, F. Auclin [et al.]. – Doi 10.1111/aos.12155. – Text: electronic // Acta. Ophthalmol. – 2013. – Vol. 91, № 6. – P. 497–499.

58. A stepwise approach to donor preparation and insertion increases safety and outcome of Descemet membrane endothelial keratoplasty / F. E. Kruse, K. Laaser, C. Cursiefen [et al.]. – Doi 10.1097/ico.0b013e3182000e2e. – Text: electronic // Cornea. – 2011. – Vol. 30, № 5. – P. 580–587.

59. A surgical technique for posterior lameliar keratoplasty / G. R. Melles, F. A. Eggink, F. Lander [et al.]. – Doi 10.1097/00003226–199811000–00010. – Text: electronic // Cornea. – 1998. – Vol.17, № 6. – P. 618–626.

60. Abou–Jaoude, E. S. Spontaneous wound dehiscence after removal of single continuous penetrating keratoplasty suture / E. S. Abou–Jaoude, M. Brooks, D. G. Katz, W. S. van Meter. – Doi 10.1016/s0161–6420(02)01078–3. – Text: electronic // Ophthalmology. –2002. – Vol. 109, № 7. – P. 1291–1296.

61. Age–severity relationships in families linked to FCD2 with retroillumination photography / E. J. McGlumphy, W. S. Yeo, S. A. Riazuddin [et al.]. – Doi 10.1167/iovs.10–5187. – Text: electronic // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2010. – T. 51, №. 12. – C. 6298–6302.

62. An update of the indications for penetrating keratoplasty 1979–1983 / J. B. Robin, I. U. Gindi, K. Кок [et al.]. – Doi 10.1001/archopht.1986.01050130097029. – Text: electronic // Arch. Ophthalmol. – 1986. – Vol. 104, № 1. – P. 87–89.

63. Analysis and documentation of progression of Fuchs corneal dystrophy with retroillumination photography / J. D. Gottsch, O. H. Sundin, E. V. Rencs [et al.]. - Doi 10.1097/01.ico.0000178726.11693.14. – Text: electronic // Cornea. – 2006. – Vol. 25, №4. – P. 485–489.

64. Analysis of COL8A2 gene mutation in Japanese patients with Fuchs' endothelial dystrophy and posterior polymorphous dystrophy / A. Kobayashi, K. Fujiki, A. Murakami. - Doi 10.1007/s10384-003-0063-6. – Text: electronic // Jpn. J. Ophthalmol. – 2004. – Vol. 48, №. 3. – P. 195–198.

65. Analysis of the posterior polymorphous corneal dystrophy 3 gene, TCF8, in late–onset Fuchs endothelial corneal dystrophy / J. S. Mehta, E. N. Vithana, D. Tan [et al.]. – Doi 10.1167/iovs.07–0847. – Text: electronic // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2008. – Vol. 49, №. 1. – P. 184–188.

66. Application of ultrashort laser pulses for intrastromal refractive surgery / H. Lubatschowski, G. Maatz, A. Heisterkamp [et al.]. – Doi 10.1007/s004170050006. – Text: electronic // Graefes. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 2000. – Vol. 238. – P. 33–39.

67. Association and Familial Segregation of CTG18. 1 Trinucleotide Repeat Expansion of TCF4 Gene in Fuchs' Endothelial Corneal Dystrophy TCF4 Gene in Fuchs' Endothelial Corneal Dystrophy / V. V. Mootha, Xi. Gong, H.–C. Ku, C. Xing. – Doi 10.1167/iovs.13–12611. – Text: electronic // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2014. – T. 55, №. 1. – C. 33–42.

68. Association of TCF4 gene polymorphisms with Fuchs' corneal dystrophy in the Chinese / A. Thalamuthu, C. C. Khor, D. Venkataraman [et al.]. – Doi 10.1167/iovs.11–7568. – Text: electronic // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2011. – Vol. 52. – №. 8. – C. 5573–5578.

69. Auw–Hädrich, C. Corneal dystrophies in the light of modern molecular genetic research / C. Auw–Hädrich, H. Witschel. – Doi 10.1007/s00347-002-0645-6. – Text: electronic // Ophthalmologe. – 2002. – Vol. 99, № 6. – P. 418–426.

70. Barraquer, J. I. Lamellar keratoplasty (special techniques) / J. I. Barraquer. – Text: immediate // Ann. Ophthalmol. – 1972. – № 6 – P. 437–469.

71. Barraquer, J. I. Queratoplastia: Problemas qui plantea la fijaciondelinjerto / J. I. Barraquer. – Text: immediate // 16 th Consilium Ophthalmologicum. – London: British Medical Association, 1951. – № 2 – P. 999–1004.

72. Basak, S. K. Descemet stripping and endothelial keratoplasty in endothelial dysfunctions: three–month results in 75 eyes / S. K. Basak. – Doi 10.4103/0301-4738.41412. – Text: electronic // Indian. J. Ophthalmol. – 2008. – Vol. 56, № 4. – P. 291–296.

73. Binder, P. S. The effect of suture removal on keratoplasty astigmatism / P. S. Binder. – Doi 10.1016/0002-9394(88)90057-8. – Text: electronic // Am. J. Ophthalmol. – 1988. –Vol. 105, № 6. – P. 637–645.

74. Binder, P.S. One thousand consecutive IntraLase laser in situ keratomileusis flaps / P. S. Binder. – Doi 10.1016/j.jcrs.2006.02.043. – Text: electronic // J. Cataract. Refract. Surg. – 2006. – Vol. 32, № 6. – P. 962–969.

75. Bloembergen, N. Laser–induced optical breakdown in solids / N. Bloembergen. - Text: immediate // IEEE J. Quantum Electron. – 1974. – Vol. 10. – P. 375–386.

76. Borate transporter SLC4A11 mutations cause both Harboyan syndrome and №n–syndromic corneal endothelial dystrophy / J. Desir, G. Moya, O. Reish [et al.]. - Doi 10.1136/jmg.2006.046904. – Text: electronic // J. Med. Genet. – 2007. – Vol. 44, №. 5. – P. 322–326.

77. British family with early–onset Fuchs' endothelial corneal dystrophy associated with p. L450W mutation in the COL8A2 gene / P. Liskova, Q. Prescott, S. S. Bhattacharya, S. J. Tuft. – Doi 10.1136/bjo.2007.115154. – Text: electronic // Br. J. Ophthalmol. – 2007. – Vol. 91, №. 12. – P. 1717–1718.

78. Buratto, L. The use of femtosecond laser in penetrating keratoplasty / L. Buratto, E. Bohm. – Doi 10.1016/j.ajo.2007.01.056. – Text: electronic // Am. J. Ophtalmol. – 2007. – Vol. 143, № 5. – P. 737–742.

79. Busin glide vs forceps for the insertion of the donor lenticule in Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty / I. Bahar, I. Kaiserman, W. Sansanayudh [et al.]. – Doi 10.1016/j.ajo.2008.08.029. – Text: electronic // Am. J. Ophthalmol. – 2009. – Vol. 147, №. 2. – P. 220–226.

80. Busin, M. A modified technique for Descemet membrane stripping automated endothelial keratoplasty to minimize endothelial cell loss / M. Busin, P. R. Bhatt, V. Scorcia. – Doi 10.1001/archopht.126.8.1133. – Text: electronic // Arch. Ophthalmol. – 2008. – Vol. 126, № 8. – P. 1133–1137.

81. Calcification of hydrophilic acrylic intraocular lenses associated with intracameral air injection following DMEK / K. D. MacLean, A. Apel, J. Wilson, L. Werner. – Doi 10.1016/j.jcrs.2015.05.006. – Text: electronic // J. Cataract. Refract. Surg. – 2015. – Vol. 41, № 6. – P. 1310–1314.

82. Case Report of Quarter–Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty for Fuchs Endothelial Dystrophy / T. M. Müller, I. Lavy, L. Baydoun [et al.]. – Doi 10.1097/ICO.0000000000001008. – Text: electronic // Cornea. – 2017. – Vol. 36, № 1. – P. 104–107.

83. Castroviejo, R. Penetrating keratoplasty. Regrafting in unusual cases / R. Castroviejo // The World cornea Congress. – Washington: Butterworths, 1965. – P. 553. - Text: immediate.

84. Castroviejo, R. Total penetrating keratoplasty; a preliminary report / R. Castroviejo. – Text: immediate // Am. J. Ophthalmol. – 1951. – Vol. 34, № 12. – P. 1697–1706.

85. Cell cycle protein expression and proliferative status in human corneal cells / N. C. Joyce, B. Meklir, S. J. Joyce, J. D. Zieske. - immediate // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 1996. – Vol. 37, № 4. – P. 645–655.

86. Chang, S. D. A new method of harvesting Descemet membrane endothelium complex approaching from the suprachoroidal space for Descemet membrane endothelial keratoplasty: an experimental animal study / S. D. Chang, J. H. Jun, K. H. Hong. - Doi 10.1097/ICO.0b013e3181c6b637. – Text: electronic // Cornea. – 2010.–Vol. 29, № 8. – P. 904–909.

87. Changing indications for corneal transplantation at the King Khaled Eye Specialist Hospital (1983–2002) / A. E. Al–Towerki, S. Gonnahel, A. Al–Rajhi, M. D. Wagoner. – Doi 10.1097/01.ico.0000121708.58571.5b. – Text: electronic // Cornea. – 2004. – Vol. 23, № 6. – P. 584–588.

88. Cheng, Y. Y. Femtosecond laser assisted Descemet‘s stripping endothelial keratoplasty / Y. Y. Cheng, E. Pels, R. M. Nuijts - Doi 10.1016/j.jcrs.2006.07.044. – Text: electronic // J. Cataract Refract. Surg. – 2007. – Vol. 33, № 1. – P. 152–155.

89. Cheng, Y. Y. Histologic evaluation of human posterior lamellar discs for femtosecond laser Descemet's stripping endothelial keratoplasty / Y. Y. Cheng, S. J. Kang, H. E. Grossniklaus [et al.]. - Doi 10.1097/ICO.0b013e318183a379. – Text: electronic // Cornea. – 2009. – Vol. 28, №1. – P. 73–79.

90. Choi, S. K. The Effect of Femtosecond Laser Lamellar Dissection at Various Depths on Corneal Endothelium in the Recipient Bed of the Porcine Eye / S. K. Choi, J. H. Kim, D. Lee. - Doi 10.3928/15428877-20100303-16. – Text: electronic // Ophthalmic. Surg. Lasers Imaging. – 2010 – Vol. 41, № 2. – P. 255–260.

91. Clinical and histopathologic features of corneal dystrophies in Japan / R. M. Santo, T. Yamaguchi, A. Kanai [et al.]. – Text: immediate // Ophthalmology. – 1995. – Vol. 102, № 4. – P. 557–567.

92. Clinical indications for and procedures associated with penetrating keratoplasty, 1983–1988 / S. E. Brady, C. J. Rapuano, J. J. Arentsen [et al.]. – Doi 10.1016/0002-9394(89)90003-2. – Text: electronic // Am. J. Ophthalmol. – 1989. – Vol. 108, № 2. – P. 118–122.

93. Clinical outcome of 500 consecutive cases undergoing Descemet's membrane endothelial keratoplasty / M. Rodríguez–Calvo–De–Mora, R. Quilendrino, L. Ham [et al.]. – Doi 10.1016/j.ophtha.2014.09.004. – Text: electronic // Ophthalmology. – 2015. – Vol. 122, № 3. – P. 464–470.

94. Clinical outcome of 500 consecutive cases undergoing Descemet's membrane endothelial keratoplasty / M. Rodríguez–Calvo–De–Mora, R. Quilendrino, L. Ham [et al.]. – Doi 10.1016/j.ophtha.2014.09.004. – Text: electronic // Ophthalmology. – 2015. – Vol. 122, № 3. – P. 464–470.

95. Clinical results of non–Descemet stripping endothelial keratoplasty / T. Zhang, S. W. Li, T. H. Chen [et al.]. – Doi 10.18240/ijo.2017.02.07. – Text: electronic // Int. J. Ophthalmol. – 2017. – Vol. 10, № 2. – P. 223–227.

96. Clinical study of fuchs corneal endothelial dystrophy leading to penetrating keratoplasty: A 30–year experience / N. A. Afshari, A. B. Pittard, A. Siddiqui, G. K. Klintworth. – Doi 10.1001/archopht.124.6.777. – Text: electronic // Arch. Ophthalmol. – 2006. – №6. – P. 777–780.

97. Clinicopathologic findingsin failed Descemet stripping automated endothelial keratoplasty / Q. Zhang, J. B. Randleman, R. D. Stulting [et al.]. – Doi 10.1001/archophthalmol.2010.140. – Text: electronic // Arch. Ophthalmol. – 2010 – Vol. 128, № 8. – P. 973–980.

98. Corneal haze determined by confocal microscopy 2 years after descemet stripping with endothelial keratoplasty for fuchs corneal dystrophy / K. H. Baratz, J. W. McLaren, L. J. Maguire, S. V. Patel. – DOI 10.1001/archophthalmol.2012.73. – Text: electronic // Arch. Ophthalmol. – 2012. – Vol. 130, № 7. – P. 868–874.

99. Comparative study of descemet stripping automated endothelial keratoplasty donor preparation by Moria CBm microkeratome, horizon microkeratome, and Intralase FS60 / V. V. Mootha, E. Heck, S. M. Verity [et al.]. – Doi 10.1097/ICO.0b013e3181f22cc3. – Text: electronic // Cornea. – 2011. – Vol. 30, № 3. – P. 320–324.

100. Comparison of Descemet stripping under continuous air flow, manual air injection and balanced salt solution for DMEK: a pilot study / I. E. Gabbay, I. Bahar, Y. Nahum, E. Livny. - Doi 10.1007/s00417-017-3675-0. – Text: electronic // Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 2017. – Vol. 255, № 8. – P. 1605–1611.

101. Comparison of femtosecond laser–enabled descemetorhexis and manual descemetorhexis in descemet membrane endothelial keratoplasty / A. Lifshitz, N. Sorkin, T. Boutin [et al.]. – Doi 10.1097/ICO.0000000000001217. – Text: electronic // Cornea. – 2017. – Vol. 36, № 7. – P. 767–770.

102. Comparison of Posterior Lamellar Keratoplasty Techniques to Penetrating Keratoplasty / I. Bahar, I. Kaiserman, P. McAllum [et al.]. – Doi 10.1016/j.ophtha.2008.02.010. – Text: electronic // Ophthalmology. – 2008. – Vol. 115, № 9. – P. 1525–1533.

103. Comparison of the Endosaver with noninjector techniques in Descemet's stripping endothelial keratoplasty / M. Tsatsos, I. Athanasiadis, N. Kopsachilis [et al.]. – Doi 10.4103/ijo.IJO_360_17. – Text: electronic // Indian. J. Ophthalmol. – 2017. – Vol. 65, № 11. – P. 1133–1137.

104. Comparition of penetrating keratoplasty performed with a femtosecond laser zig–zag incision versus conventional blade trephination / M. Farid, R. F. Steinert, R. N. Gaster [et al.]. - Doi 10.1016/j.ophtha.2009.05.003. – Text: electronic // Ophtalmology. – 2009 – Vol. 116, № 9. – P. 1638–1643.

105. Complications of Descemet's Stripping with Automated Endothelial Keratoplasty. Survey of 118 Eyes at One Institute / L. H. Suh, S. H. Yoo, A. Deobhakta [et al.]. – Doi 10.1016/j.ophtha.2008.01.024. – Text: electronic // Ophthalmology. – 2008. – Vol. 115, № 9. – P. 1517–1524.

106. Corneal endothelial dystrophy. A study of 64 families. / J. H. Krachmer, J. J. Purcell, C. W. Young, K. D. Bucher [et al.]. – Doi 10.1001/archopht.1978.03910060424004. – Text: electronic // Arch. Ophthalmol. – 1978. – Vol. 96. – P. 2036–2039.

107. Corneal Optical Changes Associated with Induced Edema in Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy / K. Wacker, J. W. McLaren, K. M. Kane, S. V. Patel. – Doi 10.1097/ICO.0000000000001465. – Text: electronic // Cornea. – 2018. – Vol. 37, № 3. – P. 313–317.

108. Corneal profile analysis after Descemet stripping endothelial keratoplasty and its relationship to postoperative hyperopic shift / H. A Holz, J. J Meyer, L. Espandar [et al.]. - Doi 10.1016/j.jcrs.2007.09.030. – Text: electronic // J. Cataract. Refract. Surg. – 2008. – Vol. 34, № 2. – P. 211–214.

109. Correlation between visual acuity and interface reflectivity measured by pentacam following DSAEK / S. Heinzelman, D. Böhringer, P. C. Maier, T. Reinhard. - Doi 10.1111/aos.12217. – Text: electronic // Acta. Ophthalmologica. – 2013. – Vol. 92, № 1. – P. e1–4.

110. Coster, D. J. A comparison of lamellar and penetrating keratoplasty outcomes: A registry study / D. J. Coster, M. T. Lowe, M. C Keane [et al.]. - Doi 10.1016/j.ophtha.2013.12.017. – Text: electronic // Ophthalmology. – 2014. – Vol. 121, № 5. – P. 979–987.

111. Covert, D. J. New triple procedure: Descemet's stripping and automated endothelial keratoplasty combined with phacoemulsification and intraocular lens implantation / D. J. Covert, S. B. Koenig. - Doi 10.1016/j.ophtha.2006.12.030. – Text: electronic // Ophthalmology. – 2007. – Vol. 114, № 7. – P. 1272– 1277.

112. Cross, H. E. Inheritance of Fuchs' endothelial dystrophy / H. E. Cross, A. E. Maumenee, S. J. Cantolino. - Doi 10.1001/archopht.1971.00990050270002. //. Arch. Ophthalmol. – 1971. – Vol. 85, № 3. – P. 268–272.

113. Cursiefen, C. Changing indications for penetrating keratoplasty: histopathology of 1 250 corneal buttons / C. Cursiefen, M. Kuchle, G. O. Naumann. - Doi 10.1097/00003226-199809000-00002. – Text: electronic // Cornea. – 1998. – Vol. 17, № 5. – P. 468–470.

114. Dapena, I. Endothelial keratoplasty: DSEK/DSAEK or DMEK – the thinner the better? / I. Dapena, L. Ham, G. Melles. - Doi 10.1097/ICU.0b013e32832b8d18. – Text: electronic // Curr. Opin. Ophthalmol. – 2009. – Vol. 20, № 4. – P. 299–307.

115. Deep Anterior Lamellar Keratoplasty with Femtosecond–Laser zigzag incisions / F. W. Price, M. O. Price, J. C. Grandin, R. Kwon. – Doi 10.1016/j.jcrs.2009.01.011. – Text: electronic // J. Cataract. Refract. Surg. – 2009. – Vol. 35, №5. – P. 804–808.

116. Descemet membrane automated endothelial keratoplasty. Hybrid technique combining DSAEK stability with DMEK visual results / M. B. McCauley, F. W. Price, M. O. Price, W. F. Price. – Doi 10.1016/j.ophtha.2009.07.010. – Text: electronic // J. Cataract. Refract. Surg. – 2009. – Vol.35, № 10. – P. 1659–1664.

117. Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK) / G. R. Melles, T. S. Ong, B. Ververs, van der J. Wees. – Doi 10.1097/01.ico.0000248385.16896.34. – Text: electronic // Cornea. – 2006. – Vol. 25, № 8. – P. 987–990.

118. Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK): two year results / I. Dapena, L. Ham, J. Lie [et al.]. - Doi 10.4321/s0365-66912009000500004. – Text: electronic // Arch. Soc. Esp. Ophtalmol. – 2009. – Vol. 84, № 5. – P. 237–243.

119. Descemet membrane endothelial keratoplasty combined with phacoemulsification and intraocular lens implantation: advanced triple procedure / K. Laaser, B. O. Bachmann, F. K. Horn [et al.]. – Doi 10.1016/j.ajo.2012.01.020. – Text: electronic // Am. J. Ophthalmol. – 2012. – Vol. 154, № 1. – P. 47–55.

120. Descemet membrane endothelial keratoplasty with a stromal rim (DMEK–S) / P. Studeny, A. Farkas, M. Vokrojova [et al.]. – Doi 10.1007/s10792–009–9315–x. – Text: electronic // Br. J. Ophthalmol. – 2010. – № 7. – P. 909–914.

121. Descemet membrane graft in a patient with Fuchs endothelial dystroph / E. Gardea, P. Adam, G. Brasseur, M. Muraine. - Doi 10.1016/s0181-5512(07)89675-6. – Text: electronic // J. Fr. Ophtalmol. – 2007. – Vol. 30, № 6. – P. 658–659.

122. Descemet stripping automated endothelial keratoplasty: six–month results in a prospective study of 100 eyes / E. S. Chen, M. A. Terry, N. Shamie[et al.]. - Doi 10.1097/ICO.0b013e3181611c50. – Text: electronic // Cornea. – 2008. – Vol. 27, № 5. – P. 514–520.

123. Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty? Is a Thinner Donor Lamella the Better Choice? / I. Dekaris, M. Pauk, N. Draca [et al.]. – Text: immediate // J. Transplant Technol. – 2012. – S. 2.

124. Descemet stripping endothelial keratoplasty in Fuchs endothelial dystrophy versus pseudophakic bullous keratopathy / M. A. Javadi, S. Feizi, R. Jafari [et al.]. - Doi 10.4103/2008-322X.194073. – Text: electronic // J. Ophthalmic. Vis. Res. – 2016. – Vol. 11, № 4. – P. 372–378.

125. Descemet's membrane endothelial keratoplasty (DMEK): endothelial cell loss resulting from two methods of donor tissue preparation / D. L. Davis Boozer, N. Shamie, A. K. Shah, M. A. Terry. – Text: immediate // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2009. – Vol. 50. – P. 607.

126. Descemet's membrane endothelial keratoplasty / M. O. Price, A. W. Giebel, K. M. Fairchild, F. W. Price. – Doi 10.1016/j.ophtha.2009.07.010. – Text: electronic // Ophthalmology. – 2009. – Vol. 116, № 12. – P. 2361–2368.

127. Descemet's membrane endothelial keratoplasty: clinical results of single versus triple procedures (combined with cataract surgery) / S. Chaurasia, F. W. Price, L. Gunderson, M. O. Price. - Doi 10.1016/j.ophtha.2013.09.032. – Text: electronic // Ophthalmology. – 2014. Vol. 121, № 2. – P. 454–458.

128. Descemet's Membrane Endothelial Keratoplasty: Prospective Study of 1–Year Visual Outcomes, Graft Survival, and Endothelial Cell Loss / F. P. Guerra, A. Anshu, M. O. Price [et al.]. - Doi 10.1016/j.ophtha.2011.06.002. – Text: electronic // Ophthalmology. – 2011. – Vol. 118, № 12.–.P. 2368–2373.

129. Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty outcomes compared with penetrating keratoplasty from the cornea donor study / M. O. Price, M. Gorovoy, B. A. Benetz [et al.]. – Doi 10.1016/j.ophtha.2009.07.036. – Text: electronic // Ophthalmology. – 2010. – Vol.117, № 3. – P. 438–444.

130. Descemet’s Stripping with Endothelial Keratoplasty. Comparative Outcomes with Microkeratome–Dissected and Manually Dissected Donor Tissue / M. O. Price, F. W. Price. – Doi 10.1016/j.jcrs.2005.12.078. – Text: electronic // Ophthalmology. – 2006. – Vol. 32, № 3. – P. 411–418.

131. Descemet`s Stripping Endothelial Keratoplasty: Safety and Outcome / L. W. Barry, S. J. Deborah, D. C. Musch [et al.]. – Doi 10.1016/j.ophtha.2009.06.021. – Text: electronic // Ophthalmology. – 2009. – Vol. 116, № 9. – P. 1818–1830.

132. Dirisamer, M. Patterns of Corneal Endothelialization and Corneal Clearance after Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty for Fuchs Endothelial Dystrophy / M. Dirisamer, I. Dapena, L. Ham [et al.]. - Doi 10.1016/j.ajo.2011.03.031. – Text: electronic // Am. J. Ophthalmol. – 2011. – Vol. 152, № 4. – P. 543–555.

133. DMEK in phakic eyes: targeted therapy or highway to cataract surgery ? / E. Gundlach, A. K. Maier, M. A. Tsangaridou [et al.]. - Doi 10.1007/s00417-015-2956-8. – Text: electronic // Graefes. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 2015. – Vol. 253, № 6. – P. 909–914.

134. Dobbins, K. R. Trends in the indications for penetrating keratoplasty in the midwestern United States / K. R. Dobbins, F. W. Price, W. E. Whitson. - Doi 10.1097/00003226-200011000-00010. – Text: electronic // Cornea. – 2000. – Vol. 19, № 6. – P. 813– 816.

135. Donor tissue preparation for Descemet Membrane Endothelial keratoplasty / J. T. Lie, R. Birbal, L. Ham [et al.]. – Doi 10.1016/j.jcrs.2008.05.036. – Text: electronic // J. Cataract. Refract. Surg. – 2008. – Vol. 34, № 9. – P. 1578–1583.

136. Duke–Elder, S., Leigh A.C. Diseases of the outer eye (Pt. 2) / Duke– Elder S. eds.: System of ophthalmology / St. Louis: C.V. Mosby Company. 1965. – Vol. I. - Text: immediate.

137. Dupps, W. J. Multivariate model of refractive shift in Descemet–stripping automated endothelial keratoplasty / W. J. Dupps, Y. Qian, D. M. Meisler. - Doi 10.1016/j.jcrs.2007.11.045. – Text: electronic // J. Cataract Refract. Surgery. – 2008. Vol. 34, № 4. – P. 578–584.

138. E2–2 protein and Fuchs's corneal dystrophy / K. H. Baratz, N. Tosakulwong, E. Ryu [et al.]. – Doi 10.1056/NEJMoa1007064. – Text: electronic // New England Journal of Medicine. – 2010. – Vol. 363, №. 11. – P. 1016–1024.

139. Edelhauser, H. F. The cornea and the sclera / H. F. Edelhauser, J. L. Ubels. – Text: electronic // Kaufman P. L., Aim A. editors: Adler's physiology of the eye: clinical aplication, ed 10, St Louis. – 2003, Elsevier Science. – 47 p. - Text: immediate.

140. Effect of Donor Preparation-to-Use Times on Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Outcomes / M. T. Feng, Z. N. Burkhart, F. W. Price, M. O. Price. - Doi 10.1097/ICO.0b013e318292a7e5. – Text: electronic // Cornea. – 2013.–Vol.32, № 8. – P. 1080–1082.

141. Effect of Femtosecond Laser Energy Level on Corneal Stromal Cell Death and Inflammation / F. W Medeiros, H. Kaur, V. Agrawal [et al.]. – Doi 10.3928/1081597X–20090917–08. – Text: electronic // J. Refract. Surg. – 2009. – Vol. 10. – P. 869–874.

142. Elschnig, A. Keratoplasty / A. Elschnig. – Text: immediate // Arch. Ophthalmol. – 1930. – Vol. 4. – P. 165– 173.

143. Endothelial Approach Ultrathin Corneal Grafts Prepared by Femtosecond Laser for Descemet Stripping Endothelial Keratoplasty / Y. Liu, E. Teo, J. Mehta [et al.]. – Doi 10.1167/iovs.14–15080. – Text: electronic // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2014. – Vol. 55. – P. 8393–8401.

144. Endothelial Keratoplasty: A Revolution in Evolution / A. Anshu, M. O. Price, D. T. H. Tan, F.W. Price. – Doi 10.1016/j.survophthal.2011.10.005. – Text: electronic // Surv. Ophthalmol. – 2012. – Vol. 57. – № 3. – P. 236–252.

145. Erratum to Visual Outcomes of Ultrathin–Descemet Stripping Endothelial Keratoplasty versus Descemet Stripping Endothelial Keratoplasty / K. Droutsas, M. Petrelli, D. Miltsakakis [et al.]. - Doi 10.1155/2019/4786431. – Text: electronic // J. Ophthalmol. – 2019: 4786431.

146. Evidence of Endothelial Cell Migration after Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty / C. Jacobi, A. Zhivov, J. Korbmacher [et al.]. - Doi 10.1016/j.ajo.2011.04.005. – Text: electronic // Am. J. Ophthalmol. – 2011. – Vol. 152, №4. – P. 537–542.

147. Excimer Laser Smoothing of Endothelial Keratoplasty Grafts. / C. Cleary, Y. Liu, M. Tang [et al.]. - Doi 10.1097/ICO.0b013e31822444a7. – Text: electronic // Cornea. – 2012. – Vol. 31, №4. – P. 431–436.

148. Expression of cell cycle– associated proteins in human and rabbit corneal endothelium in situ / N. C. Joyce, S. E. Navon, S. Roy, J. D. Zieske. – Text: immediate // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 1996. – Vol.37, №8. – P. 1566–1575.

149. Extracellular matrix protein coating of processed fish scales improves human corneal endothelial cell adhesion and proliferation / Y–J. Hsueh, DH–K. Ma, KS–C. Ma [et al.]. - Doi 10.1167/tvst.8.3.27. – Text: electronic // Trans. Vis. Sci. Technol. – 2019. – Vol. 8, №3. – P. 27.

150. Eye Bank Association of America: Statistical report on eye banking activity for 2016. – EBAA. Allrightsreserved. – Washington, 2017. - https://restoresight.org/. - Text: electronic.

151. Eye bank Association of America. Statistical report. – Washington. - 2003. - https://restoresight.org/. - Text: electronic.

152. Eye bank–prepared femtosecond laser–assisted automated descemet membrane endothelial grafts cornea / G. J. Jardine, J. D. Holiman, J. D. Galloway [et al.]. - Doi 10.1097/ICO.0000000000000453. – Text: electronic // Cornea. – 2015. – Vol. 34, № 7. – P. 838–843.

153. Farid, M. Femtosecond laser–assisted corneal surgery / M. Farid, R. F. Steinert. - Doi 10.1097/ICU.0b013e32833a8dbc. – Text: electronic // Curr. Opin. Ophthalmol. – 2010. – Vol. 21, № 4. – P. 288–292.

154. Farid, M. Results of penetrating keratoplasty perfofmed with a femtosecond laser zigzag incision initial report / M. Farid, M. Kim, R. F. Steinert. - Doi 10.1016/j.ophtha.2007.08.048. – Text: electronic // Ophtalmology. – 2007 – Vol. 114, № 12. – P. 2208–2212.

155. Feizi, S. Effect of Donor Graft Thickness on Clinical Outcomes after Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty / S. Feizi, M. A. Javadi. - Doi 10.4103/jovr.jovr_55_17. – Text: electronic // J. Ophthalmic. Vis. Res. – 2019. – Vol. 14, № 1. P. 18–26.

156. Femtosecond and excimer laser–assisted endothelial keratoplasty (FELEK): A new technique of endothelial transplantation / L. Trinh, B. Saubaméa, F. Auclin [et al.]. – Doi 10.1016/j.jfo.2013.07.009. – Text: electronic // J. Françaisd' Ophtalmologie. – 2014. – Vol.37, № 3. – 211-219.

157. Femtosecond laser and microkeratome corneal flaps: comporation of stromal wound healing and inflammation / V. N. Netto, R. R. Mohan, F. Medeiros [et al.]. – Text: immediate // J. Refract. Surg. – 2007. – Vol. 23, № 7. – P. 667–676.

158. Femtosecond laser and microkeratome–assisted Descemet's stripping endothelial keratoplasty: First clinical results / A. M. Rosa, M. F. Silva, M. J. Quadrado [et al.]. – Doi 10.1136/bjophthalmol–2012–302378. – Text: electronic // Br. J. Ophthalmol. – 2013.–№ 9. – P. 1104–1107.

159. Femtosecond laser cutting of endothelial grafts / A. Bernard, Z. He, A. S. Gauthier [et al.]. – DOI 10.1097/ICO.0000000000000314. – Text: electronic // Cornea. – 2015. – Vol. 34, № 2. – P. 209–217.

160. Femtosecond laser keratome creation of partial thicknes donor corneal buttons for lamellar keratoplasty / M.A. Sarayba, E. Maguen, J. Salz [et al.]. – Text: immediate // J. Refract. Surg. – 2007. – Vol. 23. – P. 58–65.

161. Femtosecond laser–assisted descemetorhexis: A novel technique in Descemet membrane endothelial keratoplasty / D. Pilger, C. Von Sonnleithner, E. Bertelmann [et al.]. – Doi 10.1097/ICO.0000000000000987. – Text: electronic // Cornea. – 2016. – Vol. 35, № 10 – P. 1274–1278.

162. Femtosecond laser–assisted keratoplasty: laboratory studies in eye bank eyes / J. B. Malta, H. K. Soong, R. Shtein [et al.]. – Doi 10.1080/02713680802535255. – Text: electronic // Curr. Eye Res. – 2009. – Vol. 34, № 1. – P. 18–25.

163. Filatov, V. P. Remarks concerning the amelioration of leucomas and corneal transplantation / V. P. Filatov. – Text: immediate // Am. J. Ophthalmol. – 1937. – Vol. 20, № 6. – P. 1283.

164. Fine, M. Corneal transplantation and rejection / M. Fine. – Text: immediate // Doc. Ophthalmol. Proc. Series. – 1978. – Vol. 20. – P. 109–114.

165. Five year corneal graft survival. A large, singlecenter patient cohort / F. W. Price, W. E. Whitson, K. S. Collins, R. G. Marcs. – Doi 10.1001/archopht.1993.01090060087029. – Text: electronic // Arch. Ophthalmol. – 1993. – Vol. 111, № 6. – P. 799– 805.

166. Foster, B. Early Results From a no fold Small–incision Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty Allograft Delivery System (endosaver) / B. Foster, K. A. Walter. – Text: immediate // Techniques in Ophthalmology. –2010. – Vol. 8, № 1. – P. 15–17.

167. Foster, J. B. Three–millimeter incision descemet stripping endothelial keratoplasty using sodium hyaluronate (healon): asurvey of 105 eyes / J. B. Foster, R. Vasan, K. A. Walter. - Doi 10.1097/ICO.0b013e3181e3f07e. – Text: electronic // Cornea. – 2011. – Vol. 30, № 2. – P. 150–153.

168. Frederick, S. Corneal Surgery. Theory, Technique and Tissue / S. B. Frederick, J. Peter, N. J. Charles. – Fourth edition. – Elsevier, 2009. – 62 p. - Text: immediate.

169. Friedenwald, H. Epithelial dystrophy of the cornea / H. Friedenwald, J. S. Friedenwald. - Doi 10.1136/bjo.9.1.14. – Text: electronic // Br. J. Ophthalmol. – 1925. – Vol. 9, № 1. – P. 14–20.

170. Fuchs, E. Dystrophia epithelialis cornea / E. Fuchs. – Text: immediate // Arch. Klin. Exp. Ophthalmol. – 1910. – Vol. 76. – P. 478–508.

171. Fuchs, E. Zur Keratoplasik. – Text: immediate // Z. Augenheilkd. – 1901. – Vol. 5. – P. 1–5.

172. Fuchs' endothelial dystrophy of the cornea / A. P. Adamis, V. Filatov, B. J. Tripathi, R. C. Tripathi. – Doi 10.1016/0039-6257(93)90099-s. – Text: electronic // Surv. Ophthalmol. – 1993. – Vol. 38, № 2. – P. 147– 168.

173. Gabriel, S. SNP genotyping using the Sequenom MassARRAY iPLEX platform / S. Gabriel, L. Ziaugra, D. Tabbaa. - Doi 10.1002/0471142905.hg0212s60. – Text: electronic // Curr. Protoc. Hum. Genet. – 2009. – Chapter 2. – Unit 2.12.

174. Genetic analysis of patients with Fuchs endothelial corneal dystrophy in India / B. Hemadevi, M. Srinivasan, J. Arunkumar [et al.]. - Doi 10.1186/1471-2415-10-3. – Text: electronic // BMC ophthalmology. – 2010. – Vol. 10, №. 1. – P. 1.

175. Genetic Association of TCF4 Intronic Polymorphisms, CTG18. 1 and rs17089887, With Fuchs' Endothelial Corneal Dystrophy in an Indian PopulationGenetic Association of TCF4 with FECD / G. G. Nanda, B. Padhy, S. Samal [et al.]. – Doi 10.1167/iovs.14–15297. – Text: electronic // Invest. Ophthalmol. Vis. Scien. – 2014. – T. 55, №. 11. – C. 7674–7680.

176. Genome–wide linkage scan in Fuchs endothelial corneal dystrophy / N. A. Afshari, Y. J. Li, M. A. Pericak-Vance [et al.]. – Doi 10.1167/iovs.08-1839. – Text: electronic // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2009. – Vol. 50, №. 3. – P. 1093–1097.

177. Giasson, C. Morphometry of corneal endothelium in patients with corneal guttata / C. Giasson, L. Solomon, A. Kenneth. – Text: electronic // Ophthalmology. – 2007. – Vol. 114, № 8. – P. 1469–1475.

178. Gorovoy, M. Descemet stripping automated endothelial keratoplasty / M. Gorovoy. - Doi 10.1097/01.ico.0000214224.90743.01. – Text: electronic // Cornea. – 2006. – Vol. 25, №8. – P. 886–899.

179. Graft Rejection after Femtosecond Laser–Assisted Deep Anterior Lamellar Keratoplasty: Report of 3 Cases / L. Mosca, R. Fasciani, L. Mosca [et al.]. – Doi 10.1097/ICO.0b013e3182012a1a. – Text: electronic // Cornea. – 2011. – Vol. 30, №8. – P. 912–916.

180. Ham, L. Causes of Primary Donor Failure in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty / L. Ham, J. van der Wees, G. R. J. Melles. - Doi 10.1016/j.ajo.2007.12.006. – Text: electronic // Am. J. Ophthalmol. – 2008. – Vol. 145, № 4. – P. 639–644.

181. Handheld slit beam techniques to facilitate DMEK and DALK / Z. N. Burkhart, M. T. Feng, M. O. Price, F. W. Price. – Doi 10.1097/ICO.0b013e31827797e7. – Text: electronic // Cornea. – 2013. – Vol. 32, № 5. – P. 722–724.

182. Heidemann, D. G. Comparison of deep lamellar endothelial keratoplasty and penetrating keratoplasty in patients with Fuchs endothelial dystrophy / D. G. Heidemann, S. P. Dunn, C. Y. Chow. - Doi 10.1097/ICO.0b013e31815b8304. – Text: electronic // Cornea. – 2008. – Vol. 27, № 2. – P. 161–167.

183. Hemi–descemet membrane endothelial keratoplasty transplantation: A potential method for increasing the pool of endothelial graft tissue / F. C. Lam, L. Baydoun, M. Dirisamer [et al.]. – Doi 10.1001/jamaophthalmol.2014.3328. – Text: electronic // JAMA Ophthalmol. – 2014. – Vol. 132, № 12. – P. 1469–1473.

184. Hereditary Fuchs' Dystrophy / P. Rosenblum, W. J. Stark, I. H. Maumenee [et al.]. – Doi 10.1016/s0002–9394(14)75011–1. – Text: electronic // Am. J. Ophthalmol. – 1980. – Vol. 90. – P. 455–462.

185. Histologic and ultrastructural characterization of corneal femtosecond laser trepanation / V. Nuzzo, F. Aptrl, M. Savoldelli [et al.]. – Doi 10.1097/ICO.0b013e318197ebeb. – Text: electronic // Cornea. – 2009. – Vol. 28, № 8. – P. 908–913.

186. Hogan, M. J. Cornea. The Limbus / M. J. Hogan, J. A. Alavarado, E. Weddell. – Text: immediate // Histology of the Human Eye. An Atlas and Textbook. Philadelphia, WB Saunders, 1971. – P. 55–182.

187. How successful is corneal transplantation? A report from the Australian corneal graft register / K. A. Williams, S. M. Muehlberg, R. F. Lewis, D. J. Coster. – Doi 10.1038/eye.1995.43. – Text: electronic // Eye. – 1995. – Vol. 9. – P. 219–227.

188. How successful is corneal transplantation? A report from the Australian corneal graft register / K. A. Williams, S. M. Muehlberg, R. F. Lewis, D. J. Coster. – Doi 10.1038/eye.1995.43. – Text: electronic // Eye. – 1995. – Vol. 9. – P. 219–227.

189. Hsu, M. Double–pass microkeratome technique for ultra– thin graft preparation in Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty / M. Hsu, W. L. Hereth, M. Moshirfar. - Doi 10.2147/OPTH.S29479. – Text: electronic // Clin. Ophthalmol. – 2012. – № 6. – P. 425–432.

190. Human corneal anatomy redefined: a novel pre Descemet‘s layer (Dua‘s layer) / H. S. Dua, L. A. Faraj, D. G. Said [et al.]. - Doi 10.1016/j.ophtha.2013.01.018. – Text: electronic // Ophthalmology. – 2013. – Vol. 120, № 9. – P. 1778–1785.

191. IC3D Classification of Corneal Dystrophies–Edition 2 / J. S. Weiss, H. U. Moller, A. J. Aldave [et al.]. – Doi 10.1097/ICO.0000000000000307. – Text: electronic // Cornea. – 2015. – Vol. 34, № 2. – P. 117–159.

192. Iliff, B. W. The genetics of Fuchs’ corneal dystrophy / B. W. Iliff, S. A. Riazuddin, J. D. Gottsch. - Doi 10.1586/eop.12.39. – Text: electronic // Expert. Rev. Ophthalmol. – 2012. – Vol. 7, №. 4. – P. 363–375.

193. Immunohistochemical Profiling of Corneas With Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy / A. K. De Roo, T. Janssens, B. Foets, J. J. van den Oord. - Doi 10.1097/ICO.0000000000001212. – Text: electronic // Cornea. – 2017. – Vol. 36, № 7. – P. 866–874.

194. Impact of graft diameter on corneal power and the regularity of postkeratoplasty astigmatism before and after suture removal / B. Seitz, A. Langenbucher, M. Kuchle M. [et al.]. – Doi 10.1016/S0161–6420(03)00659–6. – Text: electronic // Ophthalmology. – 2003. – Vol. 110, № 11. – P. 2162– 2167.

195. In Vivo Laser Confocal Microscopy After Descemet Stripping with Automated Endothelial Keratoplasty / A. Kobayashi, Y. Mawatari, H. Yokogawa, K. Sugiyama. - Doi 10.1016/j.ajo.2008.02.009. – Text: electronic // American J. of Ophthalmology. – 2008. – Vol. 145, № 6. – P. 977–985.

196. Indications for penetrating keratoplasty and associated procedures 1989–1995 / N. Lois, V. O. Kowal, E. J. Cohen [et al.]. – Doi 10.1097/ICO.0b013e318093de07. – Text: electronic // Cornea. – 1997. – Vol. 16, № 6. – P. 623– 629.

197. Inheritance of a novel COL8A2 mutation defines a distinct early– onset subtype of fuchs corneal dystrophy / J. D. Gottsch, O. H. Sundin, S. H. Liu [et al.]. - Doi 10.1167/iovs.04-0937 – Text: electronic // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 1925. - Vol. 9, № 1. – P. 14–20.

198. Inheritance of Fuchs'combined dystrophy / M. Magovern, G. R. Beauchamp, J. W. McTigue [et al.]. – Doi 10.1016/s0161–6420(79)35340–4. – Text: electronic // Ophthalmology. – 1979. – Vol. 86. – P. 1897– 1923.

199. Interface quality of different corneal lamellar–cut depths for femtosecond laser–assisted lamellar anterior keratoplasty / C. Zhang, M. Bald, M. Tang [et al.]. – Doi 10.1016/j.jcrs.2014.08.031. – Text: electronic // J. Cataract. Refract. Surg. – 2015. – Vol. 41, № 4 – P. 827–835.

200. IntraLase femtosecond laser vs mechanical microkeratome in LASIK for myopia: a systematic review andmeta–analysis / S. Chen, Y. Feng, A. Stonjanovic. - Doi 10.3928/1081597X-20111228-02. – Text: electronic // J. Cataract Refract. Surg. – 2012. – Vol. 28, № 1. – P. 15-24.

201. Intraoperative OCT–assisted DMEK: 14 consecutive cases / A. Saad, E. Guilbert, A. Grise–Dulac [et al.]. – Doi 10.1097/ICO.0000000000000462. – Text: electronic // Cornea. – 2015. – Vol. 34, № 7. – P. 802–807.

202. Inverse cutting of posterior lamellar corneal grafts by a femtosecond laser / J. Hjortdal, E. Nielsen, A. Vestergaard, A. Søndergaard. - Doi 10.2174/1874364101206010019. – Text: electronic // Open. Ophthalmol. – 2012. – Vol. 6. – P. 19–22.

203. Ivarsen, A. Clinical outcome of Descemet's stripping endothelial keratoplasty with femtosecond laser–prepared grafts / A. Ivarsen, J. Hjortdal. - Doi 10.1111/aos.13672. – Text: electronic // Acta. Ophthalmol. – 2018. – Vol. 96, № 5. – e655–e656.

204. Iwamoto, T. Electron microscopic studies on Fuchs combined dystrophy I. Posterior portion of the cornea / T. Iwamoto, A. DeVoe. – Text: immediate // Invest. Ophthalmol. – 1971. – Vol. 10, № 1. – P. 9-28.

205. Johnson, D. H. The ultrastructure of Descemets membrane: I. Changes with age in №rmal corneas / D. H. Johnson, W. M. Bourne, R. J. Campbell. - Doi 10.1001/archopht.1982.01030040922011. – Text: electronic // Arch. Ophthalmol. – 1982. – Vol. 100, № 12. – P. 1942– 1947.

206. Jonas, J. B. Immunologic graft reactions after allogenic penetrating keratoplasty / J. B. Jonas, R. M. Rank, W. M. Budde. - Doi 10.1016/s0002-9394(01)01426-x. – Text: electronic // Am. J. Ophthalmol. – 2002. – Vol. 133, № 4. – P. 437–443.

207. Jones, D. T. Endothelial lamellar keratoplasty (ELK) / D. T. Jones, W. W. Culbertson. – Text: immediate // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 1998.–Vol. 39, Suppl. – S. 76.

208. Joyce, N. C. Mechanisms of mitotic inhibition in corneal endothelium: Contact inhibition and TGF–beta2 / N. C. Joyce, D. L. Harris, D. M. Mello. – Text: immediate // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2002. – Vol. 43. – P. 2152–2159.

209. Kaufman, H. E. The human corneal endothelium / H. E. Kaufman, J. A. Capella, J. E. Robbins. - Doi 10.1016/0002-9394(66)90921-4. – Text: electronic // Am. J. Ophthalmol. – 1966. – Vol. 61, № 5. – P. 835–841.

210. Keratoplasty in the United States: A 10–year review from 2005 through 2014 / C.Y. Park, J. K. Lee, P. K. Gore [et al.]. – Doi 10.1016/j.ophtha.2015.08.017. – Text: electronic // Ophthalmology. – 2015. – Vol. 122, № 12. – P. 2432–2442.

211. Khor, W. B. Descemet stripping automated endothelial keratoplasty with a graft insertion device: Surgical technique and early clinical results / W. B. Khor, J. S. Mehta, D. T. H. Tan. - Doi 10.1016/j.ajo.2010.08.027. – Text: electronic // Am. J. Ophthalmol. – 2011. – Vol. 151, № 2. – P. 223–233.

212. Kim, J. H. The comparison of femtosecond laser–assisted penetrating keratoplasty with conventional surgery in terms of endothelial safety: ex vivo study using porcine eyes / J. H. Kim, S. K. Choi, D. Lee. - Doi 10.1097/ICO.0b013e318197ec0f. – Text: electronic // Cornea. – 2009. – Vol. 28, №7. – P. 812–816.

213. Kobayashi, A. Descemet stripping with automated endothelial keratoplasty for bullous keratopathies secondary to argon laser iridotomy – preliminary results and usefulness of double–glide do№r insertion technique / A. Kobayashi, H. Yokogawa, K. Sugiyama. - Doi 10.1097/ICO.0b013e31817f38e9. – Text: electronic // Cornea. – 2008. – Vol. 27, Supl. 1. – S. 62–69.

214. Kotulak, J. C. Age–related changes in the cornea / J. C. Kotulak, T. Brungardt. – Text: immediate // J. Am. Optom. Assoc. – 1980. – Vol. 51, №8. – P. 761–765.

215. Lambrou, F. H. Wound dehiscence following cataract surgery / F. H. Lambrou, A. Kozarsky. – Text: immediate // Ophthalmic. Surg. – 1987. – Vol. 18, № 10. – P. 738–740.

216. Lamellar refractive surgery with scanned intrastromal picosecond and femtosecond laser pulses in animal eyes / R. M. Kurtz, C. Horvath, H. H. Liu [et al.]. – Text: immediate // J. Refract. Surg. – 1998. – Vol. 14, № 5. – P. 541–548.

217. Lee, J. R. Intraocular lens implantation in combination with keratoplasty / J. R. Lee, C. H. Dohlman. – Text: immediate // Ann. Ophthalmol. – 1977. – Vol. 9, № 4. – P. 513–518.

218. Li, D. Association of TCF4 polymorphisms and fuchs' endothelial dystrophy: a meta–analysis / D. Li, X. Y. Peng, H. Y. Sun. – Doi 10.1186/s12886–015–0055–6. – Text: electronic // BMC ophthalmol. – 2015. – Vol. 15. – P. 61.

219. Localized opacification of hydrophilic acrylic intraocular lenses after procedures using intracameral injection of air or gas / L. Werner, G. Wilbanks, C. Nieuwendaal [et al.]. – Doi 10.1016/j.jcrs.2014.10.025. – Text: electronic // J. Cataract. Refract. Surg. – 2015. – Vol. 41. – № 1 – P. 199–207.

220. Lond–Term outcomes of femtosecond laser–assisted mushroom configuration deep anterior lamellar keratoplasty / R. Shehadeh–Mashor, C. Chan, S. N. Yeung [et al.]. – Doi 10.1097/ICO.0b013e318254a4e4. – Text: electronic // Cornea. – 2013. – Vol. 32, № 4. – P. 390–395.

221. Long–term graft survival after penetrating keratoplasty / R. W. Thompson, M. O. Price, P. J. Bowers, F. W. Price. – Doi 10.1016/S0161–6420(03)00463–9. – Text: electronic // Ophthalmology. – 2003. – Vol. 110, № 7. – P. 1396–1402.

222. Long–term outcome after corneal transplantation. Visual result and patient perception of success / K. A. Williams, J. K. Ash, P. Pararajasegaram [et al.]. – Doi 10.1016/s0161–6420(91)32238–3. – Text: electronic // Ophthalmology. – 1991. – Vol. 98, № 5. – P. 651–657.

223. Long–term outcome in corneal allotransplantation. The Australian corneal graft registry / K. A. Williams, S. M. Muehlberg, R. F. Lewis, D. J. Coster. – Doi 10.1016/s0041–1345(96)00335–1. – Text: electronic // Transplant. Proc. – 1997. – Vol. 29, № 1–2. – P. 983.

224. Magnetic human corneal endothelial cell transplant: delivery, retention, and short–term efficacy / X. Xia, M. Atkins, R. Dalal [et al.]. – Doi 10.1167/iovs.18–26001. – Text: electronic // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2019. – Vol. 60, № 7. – P. 2438–2448.

225. Mamalis, N. Changing trends in the indications for penetrating keratoplasty / N. Mamalis, C. Anderson, K. Kreisler [et al.]. – Doi 10.1001/archopht.1992.01080220071023. – Text: electronic // Arch. Ophthalmol. – 1992. – Vol. 110, № 10. – P. 1409–1411.

226. McNeill, J. I. Long–term results of single continuous suture adjustment to reduce penetrating keratoplasty astigmatism / J. I. McNeill, V. J. Aaen. – Text: immediate // Cornea. – 1999. – Vol. 18, № l. – P. 19–24.

227. Mehta, J. S. Femtosecond laser creation of donor cornea buttons for Descemet–stripping endothelial keratoplasty / J. S. Mehta, R. Shilbayeh, Y. M. Por [et al.]. – Doi 10.1016/j.jcrs.2008.07.028. – Text: electronic // J. Cataract. Refract. Surg. – 2008. – № 11. – P. 1970–1975.

228. Mehta, J. S. Glide insertion technique for donor cornea lenticule during Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty / J. S. Mehta, Y. M. Por, R. W. Beuerman, D. T. Tan. – Doi 10.1016/j.jcrs.2007.06.050. – Text: electronic // J. Cataract. Refract. Surg. – 2007. – Vol. 33, № 11. – P. 1846–1850.

229. Melles, G. Posterior lamellar keratoplasty: DLEK to DSEK to DMEK / G. Melles. – Doi 10.1097/01.ico.0000243962.60392.4f. – Text: electronic // Cornea. – 2006. –Vol. 25, № 8. – P. 879–881.

230. Melles, G. R. A Technique to Excise the Descemet Membrane from a Recipient Cornea (Descemetorhexis) / G. R. Melles, R. H. Wijdh, C. P. Nieuwendaal. – Doi 10.1097/00003226–200404000–00011. – Text: electronic // Cornea. – 2004.–Vol.23, № 3. – P. 286–288.

231. Melles, G. Sutureless posterior lamellar keratoplasty / G. Melles, F. Lander, C. P. Nieuwendaal. – Doi 10.1097/00003226–200204000–00018. – Text: electronic // Cornea. – 2002. – Vol. 21, № 3 – P. 325–327.

232. Melles, G. Techniques for posterior lamellar keratoplasty through a scleral incision / G. Melles, N. Kamminga. – Doi 10.1007/s00347–003–0891–2. – Text: electronic // Ophthalmologe. – 2003. – Vol. 100, № 9. – P. 689–695.

233. Meyer, R. F. Assessment of success and complications of triple procedure surgery / R. F. Meyer, D. C. Musch. – Doi 10.1016/0002–9394(87)90410–7. – Text: electronic // Am. J. Ophthalmol. – 1987. – Vol. 104, № 3. – P. 233–240.

234. Meyer, R. F. Penetrating keratoplasty in pseudophakic bullous keratopathy / R. F. Meyer, A. Sugar. – Doi 10.1016/s0002–9394(14)75136–0. – Text: electronic // Am. J. Ophthalmol. – 1980. – Vol. 90, № 5. – P. 677–681.

235. Microkeratome–assisted posterior lamellar keratoplasty in pseudophakic and aphakic corneal edema / H. Hashemi, J. Nori, M. A. Zare, F. Rahimi. – Text: immediate // J. Refract. Surg. – 2007. – Vol. 23, № 3. – P. 272–278.

236. Microkeratome–assisted preparation of ultrathin grafts for descemet stripping automated endothelial keratoplasty / M. Busin, A. K. Patel, V. Scorcia, D. Ponzin. – Doi 10.1167/iovs.11-7753. – Text: electronic // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2012. – Vol. 53, № 1. – P. 521–5243.

237. Mikrokeratom and Excimer Laser–assisted endotheliale keratoplasty (MELEK) / C. Thannhäuser, K. Palka, H. Herbst [et al.]. – Doi 10.1055/s–0034–1383094. – Text: electronic // Klin. Monbl. Augenheilkd. – 2014. – Vol. 231, №10. – P. 1008–1011.

238. Missense mutations in COL8A2, the gene encoding the α2 chain of type VIII collagen, cause two forms of corneal endothelial dystrophy / S. Biswas, Munier FL, J. Yardley [et al.]. – Doi 10.1093/hmg/10.21.2415. – Text: electronic // Hum. molecular genetics. – 2001. – Vol. 10, № 21. – P. 2415–2423.

239. Modification in Descemet–stripping automated endothelial keratoplasty: “Hitch suture” technique / R. B. Vajpayee, T. Agarwal, V. Jhanji, N. Sharma. – Doi 10.1097/01.ico.0000225707.70135.34. – Text: electronic // Cornea. – 2006. – Vol. 25, № 9. – P. 1060–1062.

240. Mohan, M. Penetrating keratoplasty for vascularised cornea / M. Mohan, A. Panda, T. S. Kumar. – Text: immediate // Am. J. Ophthalmol. – 1990. – Vol. 22 – P. 235–238.

241. Mok, J. W. Q455V mutation in COL8A2 is associated with Fuchs' corneal dystrophy in Korean patients / J. W. Mok, H. S. Kim, C. K. Joo. – Doi 10.1038/eye.2008.116. – Text: electronic // Eye (Lond). – 2009. – T. 23, №. 4. – C. 895– 903.

242. Mutational analysis of VSX–1 in one patient with posterior polymorphous corneal dystrophy and in three families with hereditary Fuchs endothelial dystrophy / I. Clausen, E. Weidle, G. Duncker, C. Grünauer-Kloevekorn. - Doi 10.1055/s-0028-1109427. – Text: electronic // Klin. Monbl. Augenheilkd. – 2009. – Vol. 226, №. 6. – P. 466–469.

243. Mutations in TCF8 cause posterior polymorphous corneal dystrophy and ectopic expression of COL4A3 by corneal endothelial cells / C. M. Krafchak, H. Pawar, S. E. Moroi [et al.]. – Doi 10.1086/497348. – Text: electronic // Am. J. Hum. Genet. – 2005. – Vol. 77, №. 5. – P. 694–708.

244. Neff, K. D. Comparison of central corneal graft thickness to visual acuity outcomes in endothelial keratoplasty / K. D. Neff, J. M. Biber, E. J. Holland. – Doi 10.1097/ICO.0b013e3181f236c6. – Text: electronic // Cornea. – 2011. – Vol. 30, № 4. – P. 388–391.

245. No pathogenic mutations identified in the COL8A1 and COL8A2 genes in familial Fuchs corneal dystrophy / A. J. Aldave, S. A. Rayner, A. K. Salem [et al.]. – Doi 10.1167/iovs.05-1635. – Text: electronic // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2006. – Vol. 47, №. 9. – P. 3787–3790.

246. Nomogram to Predict Graft Thickness in Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty: An Eye Bank Study / S. S. Bae, I. Menninga, R. Hoshino [et al.]. – Doi 10.1097/ICO.0000000000001524. – Text: electronic // Cornea. – 2018. – Vol. 37, № 6. – P. 687–690.

247. Nonmechanical posterior lamellar keratoplasty using the femtosecond laser (femto–PLAK) for corneal endothelial decompensation / B. Seitz, A. Langenbucher , C. Hofmann–Rummelt [et al.]. – Doi 10.1016/s0002–9394(03)00449–5. – Text: electronic // Am. J. Ophthalmol. – 2003. – Vol. 136. – P. 769–772.

248. Novel technique for the preparation of corneal grafts for descemet membrane endothelial keratoplasty / M. Muraine, J. Gueudry, S. Piselli [et al.]. – Doi 10.1016/j.ajo.2013.05.041. – Text: electronic // Am. J. Ophthalmol. – 2013. – Vol. 156, № 5. – P. 851–859.

249. Ocular lesions produced by an optical maser (laser) / M. M. Zaret, G. M. Breinin, H. Schmidt [et al.]. – Doi 10.1126/science.134.3489.1525. – Text: electronic // Science. – 1961.–Vol.134. – P. 1525–1526.

250. Olsen, E. G. The healing of human corneal endothelium. An in vitro study / E. G. Olsen, M. Davanger. – Doi 10.1111/j.1755–3768.1984.tb08439.x. – Text: electronic // Acta. Ophthalmol. (Copenh). – 1984. – Vol. 62, № 6. – P. 885–892.

251. Olsen, T. Long–term results of corneal grafting in Fuchs' endothelial dystrophy / T. Olsen, N. Ehlers, E. Favini. – Doi 10.1111/j.1755–3768.1984.tb08424.x. – Text: electronic // Acta. Ophthalmol. – 1984. – Vol. 62, № 3. – P. 445–452.

252. One–year results and anterior segment optical coherence tomography findings of descemet stripping automated endothelial keratoplasty combined with phacoemulsification / S. H. Yoo, G. D. Kymionis, A. A. Deobhakta [et al.]. – Doi 10.1001/archopht.126.8.1052. – Text: electronic // Arch. Ophthalmol. – 2008. – Vol. 126, №8. – P. 1052–1055.

253. Optimal parameters to improve the interface quality of the flap bed in femtosecond laser–assisted laser in situ keratomileusis / S. Serrao, L. Buratto, G. Lombardo [et al.]. – Doi 10.1016/j.jcrs.2012.05.021. – Text: electronic // J. Cataract. Refract. Surg. – 2012. – Vol. 38. – № 8 – P. 1453–1459.

254. Outcomes of Descemet membrane endothelial keratoplasty in phakic eyes / J. Parker, M. Dirisamer, M. Naveiras [et al.]. – Doi 10.1016/j.jcrs.2011.11.038. – Text: electronic // J. Cataract. Refract. Surg. – 2012. Vol. 38, №5. –P. 871–877.

255. Patients with Fuchs Endothelial Dystrophy and Cataract Undergoing Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty and Phacoemulsification with Intraocular Lens Implant: Staged versus Combined Procedure Outcomes / E. Sykakis, F. C. Lam, P. Georgoudis [et al.]. – Doi 10.1155/2015/172075. – Text: electronic // J. Ophthalmol. – 2015. – P. 172-175.

256. Paugh, J. R. Polymorphic corneal abnormalities / J. R. Paugh, T. G. Quinn. – Text: immediate // J. Am. Optom. Assoc. – 1984. – Vol. 55, №5. – P. 347–352.

257. Penetrating keratoplasty using femtosecond laser–enabled keratoplasty with zig–zag incisions versus a mechanical trepine in patients with keratoconus / R. N. Gaster, O. Dumitrascu, Y. S. Rabinowits Y. - Doi 10.1136/bjophthalmol-2012-301662. – Text: electronic // Br. J. Ophtlmol. – 2012. – Vol. 96, № 9. – P. 1195–1199.

258. Penetrating keratoplasty: indications over a 10 year period / N. Al–Yousuf, L. Mavrikakis, E. Mavrikakis, S. M. Daya. – Doi 10.1136/bjo.2003.031948. – Text: electronic // Br. J. Ophthalmol. – 2004. – Vol. 88, № 8. – P. 998–1001.

259. Pentacam Assessment of Posterior Lamellar Grafts to Explain Hyperopization after Descemet's Stripping Automated Endothelial Keratoplasty / V. Scorcia, S. Matteoni, G. B. Scorcia [et al.]. – Doi 10.1016/j.ophtha.2009.04.035. – Text: electronic // Ophthalmology. – 2009. – Vol. 116, № 9. – P. 1651–1655.

260. Pepose, J. S. The cornea / J. S. Pepose, J. L. Ubels. – Text: electronic // In Hart W. M. Jr, editor: Adler 's physiology of the eye: clinical application. ed 9, St Louis, 1992, Mosby, P. 29. – Text: immediate.

261. Perry, H. D. Expulsive choroidal hemorrhage following suture removal after penetrating keratoplasty / H. D. Perry, E. D. Donnenfeld. – Doi 10.1016/s0002–9394(14)76400–1. – Text: electronic // Am. J. Ophthalmol. – 1988. – Vol. 106, №1. – P. 99–100.

262. Pettinelli, D. J. Late traumatic corneal wound dehiscence after penetrating keratoplasty / D. J. Pettinelli, C. E. Starr, W. J. Stark. – Doi 10.1001/archopht.123.6.853. – Text: electronic // Arch. Ophthalmol. – 2005. – Vol. 123, № 6. – P. 853–856.

263. Posterior lamellar keratoplasty: comparison of deep lamellar endothelial keratoplasty and Descemet stripping automated endothelial keratoplasty in the same patients: a patient's perspective / I. Bahar, W. Sansanayudh, E. Levinger [et al.]. – Doi 10.1136/bjo.2007.136630. – Text: electronic // Br. J. Ophthalmol. – 2009. – Vol. 93, № 2. – P. 186–190.

264. Pre–Descemet's endothelial keratoplasty (PDEK) / A. Agarwal, H. S. Dua, P. Narang [et al.]. – Doi 10.1136/bjophthalmol-2013-304639. – Text: electronic // Br. J. Ophthalmol. – 2014. – Vol. 98, № 9. – P. 1181–1185.

265. Precut tissue for Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty: vision, astigmatism, and endothelial survival / M. F. Terry, N. Shamie, E. S. Chen [et al.]. – Doi 10.1016/j.ophtha.2008.09.017. – Text: electronic // Ophthalmology. – 2009. – Vol. 116, №2. P. 248–256.

266. Precut Tissue in Descemet's Stripping Automated Endothelial Keratoplasty / E. S. Chen, M. A. Terry, N. Shamie [et al.]. - Doi 10.1016/j.ophtha.2007.11.032. – Text: electronic // Ophthalmology. – 2008. – Vol. 115, № 3. P. 497–502.

267. Preparing uniform–thickness corneal endothelial grafts from donor tissues using a non–amplified femtosecond laser / K. Singh, N. Haydari, I. Brunette, S. Costantino. – Doi 10.1371/journal.pone.0083185. – Text: electronic // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, № 12. – P. e83185.

268. Prevalence and risk factors for cornea guttata in the Reykjavik Eye study / G. M Zoega, A. Fujisawa, H. Sasaki [et al.]. – Doi 10.1016/j.ophtha.2005.12.014. – Text: electronic // Ophthalmology. – 2006. – Vol. 113, № 4. – P. 565 – 569.

269. Prevalence and severity of Fuchs corneal dystrophy in Tangier Island / A. O. Eghrari, E. J. McGlumphy, B. W. Iliff [et al.]. - Doi 10.1016/j.ajo.2011.11.033. – Text: electronic // Am. J. Ophthalmol. – 2012. – Vol. 153, №. 6. – P. 1067–1072.

270. Prevalence of primary cornea guttata and morphology of corneal endothelium in aging Japanese and Singaporean / K. Kitagawa, M. Kojima, H. Sasaki [et al.]. - Doi 10.1159/000063656. – Text: electronic // Ophthalmic. Res. – 2002. – Vol. 34, № 3. – P. 135–138.

271. Price, F. DMAEK: six month outcomes / F. Price. – Text: electronic // VI World cornea Congress. – Boston (USA), 2010. – 1 compact disc (CD–ROM). – Text: immediate.

272. Price, F. W. Descemet's stripping with endothelial keratoplasty in 200 eyes. Early challenges and techniques to enhance donor adherence / F. W. Price, M. O. Price. – Doi 10.1016/j.jcrs.2005.12.078. – Text: electronic // J. Cataract. Refract. Surg. – 2006. – Vol. 32, № 3. – P. 411–418.

273. Price, F. W. DSAEK: What you need to know about endothelial keratoplasty / F. W. Price, M. O. Price M.O. – SLACK Incorporated, 2009. – 195 p. – Text: immediate.

274. Price, F. W. Femtosecond laser shaped penetrating keratoplasty: one–year results utilising a top–hat configuration / F. W. Price, M. O. Price. – Doi 10.1016/j.ajo.2007.09.026. – Text: electronic // Am. J. Ophtalmol. – 2008 – Vol. 145, № 2. – P. 210–214.

275. Price, M. O. Descemet's stripping endothelial keratoplasty / M. O. Price, F. W. Price. – Doi 10.1097/ICU.0b013e3281a4775b. – Text: electronic // Curr. Opin. Ophthalmol. – 2007. – Vol. 18, № 4. – P. 290–294.

276. Price, M.O. Endothelial keratoplasty technique for aniridic aphakic eyes / M. O. Price, F. W. Price, R. Trespalacios. – Doi 10.1016/j.jcrs.2006.10.052. – Text: electronic // J. Cataract. Refract. Surg. – 2007. – Vol. 33, № 3. – P. 376-379.

277. Progression of Fuchs corneal dystrophy in a family linked to the FCD1 locus / D. N. Meadows, A. O. Eghrari, S. A. Riazuddin [et al.]. – Doi 10.1167/iovs.09–3568. – Text: electronic // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2009. – Vol. 50, № 12. – P. 5662–5666.

278. Protective Effects of Deswelling on Stromal Collagen Denaturation After a Corneal Femtosecond Laser Cut / M. Rossi, R. Mistò, C. Gatto [et al.]. – Doi 10.1167/iovs.12–10818. – Text: electronic // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2013. – Vol. 54, № 6. P. 4148–4157.

279. Pseudophakic bullous keratopathy / D. M. Taylor, B. F. Atlas, K. G. Romanchuk, A. L. Stern. – Doi 10.1016/s0161–6420(83)34607–8. – Text: electronic // Ophthalmology. – 1983. – Vol. 90, № 1. – P. 19–24.

280. Pump function of the human corneal endothelium / D. H. Geroski, M. Matsuda, R. W. Yee, H. F. Edelhauser. - Doi 10.1016/s0161-6420(85)33973-8. – Text: electronic // Ophthalmology. – 1985. – Vol. 92, № 6. – P. 759–763.

281. Quality of corneal lamellar cuts quantified using atomic force microscopy / N. M. Ziebarth, J. Dias, V. Hürmeric [et al.]. – Doi 10.1016/j.jcrs.2012.07.040. – Text: electronic // J. Cataract Refract. Surg. – 2013. – Vol. 39, № 5. – P. 110–117.

282. Quality of vision after femtosecond laser–assisted Descemet stripping endothelial keratoplasty and penetrating keratoplasty: a randomized, multicenter clinical trial / Y. Y. Cheng, T. J. van den Berg, J. S. Schouten [et al.]. - Doi 10.1016/j.ajo.2011.03.012. – Text: electronic // Am. J. Ophthalmol. – 2011. – Vol. 152, № 4. – P. 556– 566.

283. Randomized prospective clinical study comparing induced aberrations with IntraLase and hansatome flapcreation in fellow eyes: Potential impact on wave front–guided laser in situ keratomileusis / D. B. Tran, M. A. Sarayba, Z. Bor [et al.]. – Doi 10.1016/j.jcrs.2004.10.037. – Text: electronic // J. Cataract. Refract. Surg. – 2005. – Vol. 31, № 1. – P. 97–105.

284. Refractive change after descemet stripping automated endothelial keratoplasty surgery and its correlation with graft thickness and diameter / B. Jun, A. N. Kuo, N. A. Afshari [et al.]. - Doi 10.1097/ICO.0b013e318182a4c1. – Text: electronic // Cornea. – 2009. – Vol. 28, № 1. – P. 19–23.

285. Replication of TCF4 through association and linkage studies in late– onset Fuchs endothelial corneal dystrophy / Y. J. Li, M. A. Minear, J. Rimmler [et al.]. – Doi 10.1371/journal.pone.0018044. – Text: electronic // PLoS One. – 2011. – Vol. 6, №. 4. – P. e18044.

286. Results of penetrating keratoplasty in 123 eyes with pseudophakic or aphakic corneal edema / G. O. Waring, S. N. Welch, H. D. Cavanagh, L. A. Wilson. – Doi 10.1016/s0161–6420(83)34606–6. – Text: electronic // Ophthalmology. – 1983.–Vol. 90, №1. – P. 25–33.

287. Riddle, H. Management of postkeratoplasty astigmatism / H. Riddle, D. Parker, F. Price. – Doi 10.1097/00055735–199808000–00004. – Text: electronic // Curr. Opin. Ophthalmol. – 1998. – Vol. 9, № 4. – P. 15–28.

288. Secondary graft failure and repeat endothelial keratoplasty after Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty / E. Letko, D. A. Price, E. M. Lindoso [et al.]. – Doi 10.1016/j.ophtha.2010.06.032. – Text: electronic // Ophthalmology. – 2011. – Vol. 118, № 2. – P. 310–314.

289. Sikder, S. Femtosecond laser preparation of donor tissue from the endothelial side / S. Sikder, R. W. Snyder. – Doi 10.1097/01.ico.0000195948.86071.98. – Text: electronic // Cornea. – 2006. – Vol. 25, № 4. P. 416–422.

290. Simple technique to unfold the donor corneal lenticule during Descemet's stripping and automated endothelial keratoplasty / S. B. Koenig, W. J. Dupps, D. J. Covert, D. M. Meisler. - Doi 10.1016/j.jcrs.2006.09.035. – Text: electronic // J. Cataract. Refract. Surg. –2007. – Vol. 33, № 2. – P. 189–190.

291. Slade, S. G. The use of the femtosecond laser in the customization of corneal flaps in laser in situ keratomileusis / S. G. Slade. – Doi 10.1097/ICU.0b013e3281bd88a0. – Text: electronic // Curr. Opin. Ophthalmol. – 2007. – Vol. 18, № 4. – P. 314–317.

292. Smolin, G. Endothelial function / G. Smolin, R. A. Thoft, C. H. Dohlman. – Text: immediate // The Cornea: Scientific Foundations and Clinical Practice. 3rd ed. Lippincott William & Wilkins, 1994. – P. 635– 643.

293. Solomon, K. D. Flap thickness accuracy: comparison of 6 microkeratome models / K. D. Solomon, E. Donnenfeld, H. P. Sandoval [et al.]. – Doi 10.1016/j.jcrs.2004.01.023. – Text: electronic // J. Cataract. Refract. Surg. – 2004. – Vol. 30. – P. 964–977.

294. Soong, K. H. Posterior chamber IOL implantation during keratoplasty for aphakic or pseudophakic corneal edema / K. H. Soong, R. F. Meyer, A. Sugar. – Doi 10.1097/00003226–198706040–00014. – Text: electronic // Cornea. – 1987. – Vol. 6, № 4. – P. 306–312.

295. Spadea, L. Different graft thicknesses after Descemet stripping endothelial keratoplasty for bullous keratopathy in the two eyes of the same patient / L. Spadea, E. Tonti, R. Napolitano. – Doi 10.2147/IMCRJ.S192650. – Text: electronic // Int. Med. Case Rep. J. – 2019. – Vol. 12. - P. 55–59.

296. Split cornea transplantation for 2 recipients: A new strategy to reduce corneal tissue cost and shortage / L. M. Heindl, S. Riss, B. O. Bachmann [et al.]. - Doi 10.1016/j.ophtha.2010.05.025. – Text: electronic // Ophthalmology. – 2011. – Vol. 118, №2. – P. 294–301.

297. Staining of endothelial cells does not change the result of cell density / D. A. Wenzel, B. C. Kunzmann, M. S. Spitzer, M. Schultheiss. – Doi 10.1007/s10561–019–09759–6. – Text: electronic // Cell. Tissue Bank. – 2019. – Vol. 20, № 2. – P. 327–328.

298. Standardized “no-touch” donor tissue preparation for DALK and DMEK: Harvesting undamaged anterior and posterior transplants from the same do№r cornea / E. A. Groeneveld–Van Beek, J. T. Lie, J. Van Der Wees [et al.]. - Doi 10.1111/j.1755-3768.2012.02462.x. – Text: electronic // Acta. Ophthalmol. – 2013. – Vol. 91, № 2. – P. 145–150.

299. Standardized DMEK Technique: Reducing Complications Using Prestripped Tissue, novel Glass Injector, and Sulfur Hexafluoride (SF 6) Gas. Standardized / M. A. Terry, M. D. Straiko, P. B. Veldman [et al.]. – Doi 10.1097/ICO.0000000000000479. – Text: electronic // Cornea. – 2015. – Vol. 34, № 8. – P. 845–852.

300. Standardized no-touch technique for Descemet membrane endothelial keratoplasty / I. Dapena, K. Moutsouris, K. Droutsas. - Doi 10.1001/archophthalmol.2010.334. – Text: electronic // Arch. Ophthalmol. – 2011. – Vol. 129, № 1. – P. 88–94.

301. StatSoft, Inc. Электронный учебник по промышленной статистике. – 2001. – Москва. - Text: electronic. – WEB: http://www.statsoft.ru/home/portal/textbook_ind/default.htm.

302. Stromal bed quality and endothelial damage after femtosecond laser cuts into the deep corneal stroma / M. Kimakura, O. Sakai, S. Nakagawa [et al.]. - Doi 10.1136/bjophthalmol-2013-303328. – Text: electronic // Br. J. Ophthalmol. – 2013. – Vol. 97, № 11. – P. 1404–1409.

303. Sugar, A. Techniques in penetrating keratoplasty: a quarter century of development / A. Sugar, J. Sugar. – Doi 10.1097/00003226–200009000–00005. – Text: electronic // Cornea. – 2000. – Vol. 19, №5. – P. 603–610.

304. Surface quality of femtosecond dissected posterior human corneal stroma investigated with atomic force microscopy / M. Lombardo, M. P. De Santo, G. Lombardo [et al.]. – Doi 10.1097/ICO.0b013e31823f774c. – Text: electronic // Cornea. – 2012. – Vol. 31. – P. 1369–1375.

305. Survival analysis and visual outcome in a large series of corneal transplants in India / L. Dandona, T. J. Naduvilath, M. Janarthanan [et al.]. - Doi 10.1136/bjo.81.9.726. – Text: electronic // Br. J. Ophthalmol. – 1997. – Vol. 81, № 9. – P. 726–731.

306. Suture related complications following keratoplasty: A 5 year retrospective study / C. G. Christo, J. Van Rooij, A. Geerards [et al.]. - Doi 10.1097/00003226-200111000-00008. – Text: electronic // Cornea. – 2001. – Vol. 20, № 8. – P. 816– 819.

307. Systematic Review and Meta–Analysis of Clinical Outcomes of Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Versus Descemet Stripping Endothelial Keratoplasty Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty / A. Singh, M. Zarei–Ghanavati, V. Avadhanam, C. Liu. – Doi 10.1097/ICO.0000000000001320. – Text: electronic // Cornea. – 2017. – Vol. 36, №11. P. 1437–1443.

308. Talamo, J. H. Reproducibility of flap thickness with IntraLase FS and Moria LSK–1 and M2 microkeratomes / J. H. Talamo, J. Meltzer, J. Gardner. – Text: immediate // J. Refract. Surg. – 2006. – Vol. 22. – P. 556–561.

309. Tan, D. Future directions in lamellar corneal transplantation / D. Tan, J. Mehta. – Doi 10.1097/ICO.0b013e31812f685c. – Text: electronic // Cornea. – 2007. – Vol. 26, №1. – P. 21–28.

310. Tappin, M. A method for true endothelial cell (Tencell) transplantation using a custommade cannula for the treatment of endothelial cell failure / M. A. Tappin. – Doi 10.1038/sj.eye.6702326. – Text: electronic // Eye. – 2007. – Vol. 21, № 6. – P. 775–779.

311. Technique for Preparing Ultrathin and Nanothin Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty Tissue / A. Y. Cheung, J. H. Hou, P. Bedard [et al.]. - Doi 10.1097/ICO.0000000000001510. – Text: electronic // Cornea. – 2018. – Vol. 37, № 5. – P. 661–666.

312. Techniques of isolating human Descemet's membrane and endothelium for endothelial keratoplasty (DMEK) / J. Alvarez, M. De Toledo, R. I. De la Paz Barraquer // XXVII Congress of the European Society of cataract and refractive surgeons. – Barcelona (Spain), 2009. – 1 compact disc (CD–ROM). - Text: immediate.

313. Ten year postoperative results of penetrating keratoplasty / J. J. Ing, H. H. Ing, L. R. Nelson [et al.]. - Doi 10.1016/S0161-6420(98)91030-2. – Text: electronic // Ophthalmology. – 1998. – Vol. 105, № 10. – P. 1855–1865.

314. Terry, M. A. A practical femtosecond laser procedure for DLEK endothelial transplantation; cadaver eye histology and topography / M. A. Terry, P. J. Ousley, B. Will. – Doi 10.1097/01.ico.0000151509.57189.6f. – Text: electronic // Cornea. – 2005. – Vol. 24. – P. 453–459.

315. Terry, M. A. Deep lamellar endothelial keratoplasty. A new surgical cure for bullous keratopathy following cataract surgery / M. A. Terry. – Text: immediate // Cataract. Refract. Surg. Today. – 2004. – № 2 – P. 20–24.

316. The effect of corneal light scatter on vision after Descemet stripping with endothelial keratoplasty / S. V. Patel, K. H. Baratz, D. O. Hodge [et al.]. – Doi 10.1001/archophthalmol.2008.581. – Text: electronic // Arch. Ophthalmol. – 2009. – Vol. 122. – P. 153–160.

317. The IC3D classification of the corneal dystrophies / J. S. Weiss, H. U. Moller, W. Lisch [et al.]. – Doi 10.1097/ICO.0b013e31817780fb. – Text: electronic // Cornea. – 2008. – Suppl. 2. – S. 1–83.

318. The S–stamp in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Safely Eliminates Upside–down Graft Implantation / P. B. Veldman, P. K. Dye, J. D. Holiman [et al.]. – Doi 10.1016/j.ophtha.2015.08.044. – Text: electronic // Ophthalmology. – 2016. – Vol. 123, № 1. – P. 161–164.

319. The triple procedure. Analysis of outcome, refraction and intraocular lens power calculation / G. J. Crawford, R. D. Stulting, G. O. Waring [et al.]. - Doi 10.1016/s0161-6420(86)33673-x. – Text: electronic // Ophthalmology. – 1986. – Vol. 93, № 6. – P. 817–824.

320. Thomas, R. Cornea and External Eye Disease / Reinhard, Thomas, Larkin, Frank (Eds). – 2006. – 224 p. – Text: immediate.

321. Three decades of corneal trasplantatain: indications and patient characteristics / A. Maeno, J. Naor, H. M. Lee [et al.]. – Doi 10.1097/00003226–200001000–00002. – Text: electronic // Cornea. – 2000. Vol. 19, № 1. – P. 7–11.

322. Three–Year Visual Acuity Outcomes after Descemet's Stripping Automated Endothelial Keratoplasty / J. Y. Li, M. Terry, J. Goshe [et al.]. – Doi 10.1016/j.ophtha.2011.12.037. – Text: electronic // Ophthalmology. – 2012. – Vol. 119, № 6. – P. 1126–1129.

323. Tillett, C. W. Posterior lamellar keratoplasty / C. W. Tillett. – Doi 10.1016/0002–9394(56)91269–7. – Text: electronic // Am. J. Ophthalmol. – 1956. – № 3. – P. 530–533.

324. Time–resolved observations of shockwaves and cavitation bubbles generated by femtosecond laser pulses in corneal tissue and water / T. Juhasz, G. A. Kastis, C. Suárez. - Doi 10.1002/(SICI)1096-9101(1996)19:1<23::AID-LSM4>3.0.CO;2-S. – Text: electronic // Lasers Surg. Med. – 1996. – Vol. 19, № 1. – P. 23–31.

325. Time–resolved observations of shockwaves and cavitation bubbles generated by femtosecond laser pulses in corneal tissue and water / T. Juhasz, G. A. Kastis, C. Suárez. - Doi 10.1002/(SICI)1096-9101(1996)19:1<23::AID-LSM4>3.0.CO;2-S. – Text: electronic // Lasers Surg. Med. – 1996. – Vol. 19, № 1. – P. 23–31.

326. Tragakis, M. P. The significance of anterior synechiae after corneal transplantation / M. P. Tragakis, S. I. Brown. – Doi 10.1016/0002–9394(72)90922–1. – Text: electronic // Am. J. Ophthalmol. – 1972. – Vol. 74, № 3. – P. 532–533.

327. Trends in the indications for penetrating keratoplasty, 1980–2001 / P. C. Kang, G. K. Klintworth, T. Kim [et al.]. - Doi 10.1097/01.ico.0000157407.43699.22. – Text: electronic // Cornea. – 2005. – Vol. 24, № 7. – P. 801–803.

328. Triple vs nonsimultaneous procedures in Fuchs' dystrophy and cataract / O. Pineros, E. J. Cohen, C. J. Rapuano, P. R. Laibson. – Doi 10.1001/archopht.1996.01100130517002. – Text: electronic // Arch. Ophthalmol. – 1996. – Vol. 114, № 5. – P. 525–528.

329. Troutman, R. C. Surgical advances and results of kerarokonus / R. C. Troutman, R. N. Gaster. – Doi 10.1016/s0002–9394(14)74843–3. – Text: electronic // Am. J. Ophthalmol. – 1980. – Vol. 90, № 2. – P. 11–12.

330. Ultra–thin donor tissue preparation for endothelial keratoplasty with a double–pass microkeratome / S. Sikder, R. N. Nordgren, S. R. Neravetla, M. Moshirfar. – Doi 10.1016/j.ajo.2011.01.051. – Text: electronic // Am. J. Ophthalmol. – 2011. – Vol. 152, №2. – P. 202–208.

331. Ultrathin descemet's stripping automated endothelial keratoplasty with the microkeratome double–pass technique: Two–year outcomes / M. Busin, S. Madi, P. Santorum [et al.]. – Doi 10.1016/j.ophtha.2012.11.030. – Text: electronic // J. Ophthalmology. – 2013. –Vol. 120, № 6. – P. 1186–1194.

332. Ultrathin DSAEK tissue prepared with a low–pulse energy, high–frequency femtosecond laser / P. M. Phillips, L. J. Phillips, H. A. Saad [et al.]. – Doi 10.1097/ICO.0b013e31825c72dc. – Text: electronic // Cornea. – 2013. – Vol. 32, № 1.–P. 81–86.

333. Van Cleynenbreugel, H. Cataract surgery in patients with Fuchs' endothelial corneal dystrophy: when to consider a triple procedure / Van H. Cleynenbreugel, L. Remeijer, T. Hillenaar. – Doi 10.1016/j.ophtha.2013.09.047. – Text: electronic // Ophthalmology. – 2014. – Vol. 121, №2. – P. 445–537.

334. Vedana, G. Fuchs endothelial corneal dystrophy: current perspectives / G. Vedana, Jr. G. Villarreal, A. S. Jun. – Doi 10.2147/OPTH.S83467. – Text: electronic // Clin. Ophthalmol. – 2016. – Vol. 10. – P. 321–330.

335. Verkman, A. S. Aquaporins and water transport in the cornea. – Text: immediate // Editors Tombran–Tink, Jouce, Barnstable, J. Colin. Ophthalmology research: ocular transporters in ophthalmic diseases and drug delivery. – Totowa, 2008. – Ilamana Press. – P. 3–16.

336. Vincent, A. L. Corneal dystrophies and genetics in the International Committee for Classification of Corneal Dystrophies era: a review / A. L. Vincent. – Doi 10.1111/ceo.12149. – Text: electronic // Clin. Experiment. Ophthalmol. – 2014. – Vol. 42, № 1. – P. 4–12.

337. Visual acuity, refractive error, and endothelial cell Density six months after descemet stripping and automated endothelial keratoplasty (DSAEK) / S. B. Koenig, D. J. Covert, W. J. Dupps, D. Meisler. – Doi 10.1097/ICO.0b013e3180544902. – Text: electronic // Cornea. – 2007. – Vol. 26, № 6. – P. 670–674.

338. Visual loss following suture removal postkeratoplasty / A. V. Spigelman, D. J. Doughman, R. L. Lindstrom [et al.]. – Text: immediate // Cornea. – 1988. – Vol. 7, № 3. – P. 214 – 217.

339. Visual outcomes after descemet membrane endothelial keratoplasty versus descemet stripping automated endothelial keratoplasty–comparison of specific matched pairs / K. Droutsas, A. Lazaridis, D. Papaconstantinou [et al.]. - Doi 10.1097/ICO.0000000000000822. – Text: electronic // Cornea. – 2016. – Vol. 35, № 6. – P. 765-771.

340. Vogt, A. Weitere Ergebnisse der Spalt lampen mikroskopie des vorden Bulbusabschnittes / A. Vogt. – Text: immediate // Graefes. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. –1921. – Vol. 106. – P. 63 – 103.

341. Volkov, V. V. Posterior layer keratoplasty in the treatment of endothelial and epithelial dystrophy of the cornea / V. V. Volkov. – Text: immediate // Czechoslovak congress of ophthalmology with international participation. – Praha, 1976. – P. 73.

342. VSX1: a gene for posterior polymorphous dystrophy and keratoconus / E. Héon, A. Greenberg, K. K. Kopp [et al.]. - Doi 10.1093/hmg/11.9.1029. – Text: electronic // Hum. Mol. Genet. – 2002. – Vol. 11, №. 9. – P. 1029–1036.

343. Waring, G. O. Corneal dystrophies. II. Endothelial dystrophies / G. O. Waring, M. M. Rodrigues, P. R. Laibson. – Doi 10.1016/0039–6257(78)90151–0. – Text: electronic // Surv. Ophthalmol. – 1978. – Vol. 23, № 3. – P. 147–168.

344. Waring, G. O. Penetrating keratoplasty for pseudophakic corneal edema with exchange of intraocular lenses / G. O. Waring, R. D. Stulting, D. Street. – Doi 10.1001/archopht.1987.01060010064032. – Text: electronic // Arch. Ophthalmol. – 1987. –Vol. 105, № 1. – P. 58–62.

345. Waring, G. O. Posterior collage№us layer of the cornea. Ultrastructural classification of ab№rmal collage№us tissue posterior to Descemet's membrane in 30 cases / G. O. Waring. – Doi 10.1001/archopht.1982.01030030124015. – Text: electronic // Arch. Ophthalmol. – 1982. – Vol. 100, № 1. – P. 122–134.

346. Wilson, S. E. Graft failure after penetrating keratoplasty / S. E. Wilson, H. E. Kaufman. – Doi 10.1016/0039–6257(90)90110–h. – Text: electronic // Surv. Ophthalmol. – 1990. –Vol. 34, № 5. – P. 325–356.

347. Woodward, M. A. Effect of microkeratome pass on tissue processing for descemet stripping automated endothelial keratoplasty / M. A. Woodward, M. S. Titus, R. M. Shtein. – Doi 10.1097/ICO.0000000000000093. – Text: electronic // Cornea. – 2014. – Vol. 33, № 5. – P. 507–509.