

ТИМОФЕЕВ МАКСИМ АЛЕКСАНДРОВИЧ

**ОПТИМИЗИРОВАННАЯ МЕТОДИКА ФЕМТОЛАЗЕРНОЙ
РЕФРАКЦИОННОЙ АУТОКЕРАТОПЛАСТИКИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ
В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ КЕРАТОКОНУСА**

3.1.5 – Офтальмология (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2023

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

Научный руководитель:

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

Официальные оппоненты:

Калинников Юрий Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры глазных болезней ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России

Шелудченко Вячеслав Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом офтальморезабилитации ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова»

Ведущая организация: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Минздрава России

Защита состоится «02» октября 2023 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д.21.1.021.01 при ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России по адресу: 127486, г. Москва, Бескудниковский бульвар, д. 59 А.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России по адресу: 127486, г. Москва, Бескудниковский бульвар, д. 59 А.

Автореферат разослан «___» _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук

Мушкова Ирина Альфредовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Кератоконус – генетически детерминированное дистрофическое заболевание роговицы, для которого характерны ее истончение, растяжение, конусовидное выпячивание, помутнение и рубцевание, что приводит к значительному снижению остроты зрения вплоть до инвалидизации (Бикбов М.М., 2011; Измайлова С.Б., 2014; Пучковская Н.А., 1990; Barbara A., 2011; Belin M., 2016). Возникает и прогрессирует у лиц молодого работоспособного возраста, что делает диагностику и лечение данного заболевания на ранних стадиях важной медико-социальной задачей (Каспарова Е.А., 2003; Севостьянов, Е.Н. 2005; Caroline P., 2013; Carriazo C., 2021).

Подходы к лечению кератоконуса разнообразны, включают в себя нехирургические и хирургические и применяются в зависимости от степени тяжести. В настоящее время распространенными методами лечения кератоконуса являются: на ранних стадиях – контактная коррекция (Мягков А.В., 2021) ультрафиолетовый кросслинкинг роговичного коллагена (Wollensack G., Spoerl E., 2003), интрастромальная кератопластика с имплантацией роговичных сегментов (Измайлова С. Б., 2013; Шелудченко В.М., 2022; Ferrara P., 2002), при далекозашедших стадиях – глубокая передняя послойная кератопластика (Малюгин Б.Э., 2013; Паштаев А.Н., 2017; Anvar M., Teichmann K.D., 2002) и сквозная кератопластика (Ивановская Е.В., 2000; Будникова Е.А., 2022; Слонимский Ю.Б., 2004).

Кросслинкинг роговичного коллагена – единственный патогенетически обоснованный метод, направленный на остановку прогрессирования заболевания (Анисимов С.И., 2017; Зотов В.В., 2016; Костенев С.В., 2012; Wollensack, G., 2004; Lim, E., 2019). Однако было отмечено, что эффект процедуры со временем снижается (Sorbara L., 2021).

Имплантация интрастромальных роговичных сегментов активно применяется с целью коррекции рефракционных нарушений и

предотвращения прогрессирования патологического процесса при кератоконусе (Аветисов С.Э. 2012; Бикбов, М.М., 2014; Измайлова, С.Б. 2009, 2021; Калинин Ю.Ю., 2017; Куликов А.Н., 2021; Aldairi, W. 2022). Однако существующий предел уплощения роговицы, ограничения, связанные с толщиной роговицы, а также осложнения, вызываемые нахождением инородного тела в строме роговицы, ограничивают применение данной методики.

Среди различных подходов к хирургическому лечению кератоконуса на ранних стадиях интерес представляет клиновидная резекция роговицы (Troutman R., 1970; Ghanem R., 2006). Операция направлена на удаление избыточного объема роговицы и придание ей более физиологичного профиля. Основными недостатками вмешательства являлись непредсказуемый эффект и длительные сроки зрительной реабилитации пациентов.

Активное внедрение в офтальмологическую практику фемтосекундного лазерного сопровождения хирургии роговицы повысило точность, безопасность и эффективность хирургического лечения кератоконуса (Костенев С.В., 2012; Паштаев Н.П., 2016; Калинин Ю.Ю., 2017; Мамиконян, В.Р., 2018; Monterosso C., 2022; Gao, H., 2022).

В 2015 году Ситник Г.В. с соавторами была предложена методика фемтолазерной рефракционной аутокератопластики (ФРАК) (Ситник Г.В., Слонимский А.Ю., Слонимский Ю.Б., 2015). Метод основан на ремоделировании собственной роговицы пациента за счет удаления «избыточной» роговичной ткани в виде циркулярного лоскута с клиновидным профилем и ушивания краев реза, создавая тем самым более физиологичный профиль роговицы. Преимуществами ФРАК являются отсутствие необходимости в донорском материале, риска развития иммунного конфликта, необходимости интрастромальной имплантации инородных тел (сегментов, колец), непроникающий характер операции, сохранение собственного эндотелия. Авторы описали опыт проведения ФРАК пациентам с 3-4 стадиями

кератоконуса (Ситник Г.В., Слонимский А.Ю., Слонимский Ю.Б., Имшенецкая Т.А., 2019).

Очевидно, что методика ФРАК за счет указанных преимуществ представляет собой перспективное направление в хирургическом лечении кератоконуса и на более ранних стадиях. Однако имеет ряд недостатков, к которым, в первую очередь, следует отнести отсутствие учета индивидуальных показателей эктазированной роговицы пациента, что, в свою очередь, может привести к непредсказуемому рефракционному эффекту в послеоперационные сроки. Это указывает на актуальность и необходимость оптимизации данного хирургического вмешательства у пациентов с кератоконусом для получения прогнозируемого результата, стабилизации эктатического процесса и повышения клиничко-функциональных результатов лечения.

Цель исследования

Разработать оптимизированную технологию фемтолазерной рефракционной аутокератопластики с использованием персонализированной математической модели в хирургическом лечении кератоконуса.

Задачи исследования

1. На основании ретроспективного анализа результатов фемтолазерной интрастромальной кератопластики с имплантацией внутрироговичных сегментов у пациентов с кератоконусом 2 стадии с центральным расположением зоны эктазии оценить её клиническую эффективность и безопасность.
2. На основании расчетов разработать математическую модель для определения параметров фемторезекции при проведении фемтолазерной рефракционной аутокератопластики с учетом индивидуальных параметров эктазированной роговицы, а также создать специализированную программу для фемтосекундного лазера при выполнении фемтолазерного этапа хирургии.

3. Оптимизировать хирургический этап проведения модифицированной технологии фемтолазерной рефракционной аутокератопластики с использованием цифровой разметки роговицы и комбинированной шовной фиксации.
4. На основании клинико-функциональных и морфо-анатомических результатов оценить эффективность и безопасность оптимизированной персонализированной фемтолазерной рефракционной аутокератопластики в хирургическом лечении кератоконуса 2 стадии с центральным расположением эктазии.
5. На основании сравнительного анализа эффективности хирургического лечения кератоконуса с применением персонализированной фемтолазерной рефракционной аутокератопластики и интрастромальной кератопластики в хирургическом лечении кератоконуса 2 стадии с центральным расположением эктазии определить показания к проведению разработанной технологии.

Научная новизна

1. Впервые разработана оптимизированная технология фемтолазерной рефракционной аутокератопластики в хирургическом лечении центрально расположенного кератоконуса II стадии, включающая учет индивидуальных параметров эктазированной роговицы, использование цифровой разметки роговицы, проведение двух циркулярных резов роговицы с клиновидным профилем за один докинг фемтолазера и выполнение комбинированной шовной фиксации краев реза.
2. Впервые на основании ретроспективного анализа результатов интрастромальной кератопластики определены показания к проведению оптимизированной технологии фемтолазерной рефракционной аутокератопластики у пациентов с центрально расположенным кератоконусом II стадии.
3. Впервые проведен сравнительный анализ результатов оптимизированной технологии фемтолазерной рефракционной

аутокератопластики относительно интрастромальной имплантации роговичных сегментов у пациентов с центрально расположенным кератоконусом II стадии.

Практическая значимость

1. Разработанная оптимизированная технология фемтолазерной рефракционной аутокератопластики позволяет улучшить клинико-функциональные результаты хирургического лечения центрально расположенного кератоконуса II стадии по сравнению с интрастромальной имплантацией роговичных сегментов.
2. Проведение оптимизированной технологии фемтолазерной рефракционной аутокератопластики по показаниям обеспечивает стойкое повышение корригированной и некорригированной остроты зрения на протяжении периода наблюдения 36 месяцев, а также стабилизацию значений сферического компонента рефракции после снятия швов на уровне достоверно ниже предоперационных.
3. Проведение оптимизированной технологии фемтолазерной рефракционной аутокератопластики способствует стабилизации эктатического процесса на всем сроке наблюдения, что позволяет обойтись без проведения кератопластики у пациентов с кератоконусом на протяжении длительного периода времени.

Основное положение, выносимое на защиту

Разработанная оптимизированная технология фемтолазерной рефракционной аутокератопластики с использованием персонализированной математической модели в хирургическом лечении кератоконуса, заключающаяся в учете индивидуальных параметров кератоконуса, использовании цифровой разметки роговицы, в разработке и применении специальной программы для фемтосекундного лазера с проведением двух циркулярных резов роговицы с клиновидным профилем за один докинг

фемтолазера, в выполнении комбинированной шовной фиксации краев реза роговицы, способствует улучшению клиничко-функциональных результатов хирургического лечения центрально расположенного кератоконуса 2 стадии и стабилизации эктатического процесса на всем сроке наблюдения, что позволяет обойтись без проведения кератопластики у пациентов с кератоконусом на протяжении длительного периода времени.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты исследований и разработанная методика внедрены в практическую деятельность отделения оптико-реконструктивной и рефракционной хирургии роговицы в Калужском, Чебоксарском, Санкт-Петербургском филиалах ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России.

Апробация работы

Основные положения диссертационной работы представлены на XIII Всероссийской научной конференции молодых ученых «Актуальные проблемы офтальмологии» (Москва, 2018), юбилейной конференции «Общая и военная офтальмология», посвященной 200-летию основания первой в России кафедры офтальмологии (Санкт-Петербург, 2018), XIX Всероссийском конгрессе катарактальных и рефракционных хирургов с международным участием «Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии» (Москва, 2018), XX Всероссийском конгрессе с международным участием «Современные технологии катарактальной, роговичной и рефракционной хирургии» (Москва, 2019), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Лазерная интраокулярная и рефракционная хирургия» (Санкт-Петербург, 2019), еженедельной научно-клинической конференции ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России (Москва, 2020), научно-практической конференции с международным участием «Роговица 4. Диагностика и лечение» (Москва, 2020), конференции «Лига молодых офтальмологов» (Уфа, 2021), Межрегиональной научно-

практической конференции «Лазерная хирургия в офтальмологии. Современные возможности» (Волгоград, 2021), еженедельной научно-клинической конференции ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России (Москва, 2021), Всероссийской научно-практической конференции «Лазерная интраокулярная и рефракционная хирургия» (Санкт-Петербург, 2021), Северо-Кавказском офтальмологическом саммите (Махачкала, 2023).

Публикации

По материалам исследования опубликованы 13 печатных работ, из них 5 – в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований. По теме работы получены три патента РФ на изобретение №2688955, приоритет от 19.04.2018, №2689758, приоритет от 19.04.2018, №2747248, приоритет от 17.03.2020.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 151 листе компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы ретроспективного анализа результатов интрастромальной кератопластики, главы, содержащей описание материала и методов исследования, главы по оптимизации методики ФРАК, главы собственных исследований, заключения с обсуждением полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и использованной литературы. Работа иллюстрирована 22 рисунками и 35 таблицами. Список использованной литературы содержит 183 источника, из них 87 – отечественных авторов и 96 – зарубежных.

Работа выполнена на базе отделения оптико-реконструктивной и рефракционной хирургии роговицы в Калужском филиале ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России (заведующий – к.м.н. Демьянченко С.К.) под руководством директора филиала д.м.н. Терещенко А.В.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика клинического материала

В данное исследование вошли 69 пациентов (69 глаз) с диагнозом кератоконус II стадии по классификации Amsler-Krumeich (1998). Средний возраст пациентов на момент операции составлял от 19 до 42 лет.

До хирургического лечения на кератотопографических картах у всех пациентов определялась эктазия с топографически центральным расположением вершины конуса. Все пациенты отмечали непереносимость очковой и контактной коррекции.

Клиническое исследование включало ретроспективную и проспективную части. В ретроспективную группу были включены 45 пациентов (45 глаз), которым в период с 2013 по 2018 гг. была проведена фемтолазерная интрастромальная кератопластика (ИСКП) с имплантацией двух сегментов из ПММА (ООО НЭП «Микрохирургия глаза») высотой от 200 до 300 мкм и длиной дуги 160° симметрично по обеим сторонам «сильного» меридиана.

Для всех пациентов ретроспективной группы параметры имплантируемых интрастромальных сегментов рассчитывались по номограмме Keraring (2008 год) с соблюдением критериев безопасности ИСКП по толщине роговицы в зоне имплантации согласно рекомендациям Kerraring. Глубина формирования интрастромальных тоннелей на фемтосекундном лазере Femto LDV Z8 (Ziemer, Швейцария) составляла 80% от минимального значения пахиметрии в зоне имплантации.

26 пациентов (26 глаз) из ретроспективной группы, у которых в ходе ретроспективного анализа результаты ИСКП были оценены как слабоэффективные, составили **контрольную группу** исследования.

В **основную группу** (проспективное исследование) были включены 24 пациента (24 глаза), которым было проведено хирургическое лечение посредством персонализированной модифицированной методики фемтолазерной рефракционной аутокератопластики (ФРАК) с использованием

математической модели для расчета параметров фемторезекции.

Критерии отбора пациентов в группы исследования включали: отсутствие помутнений и рубцов роговицы, топографически центральное расположение вершины кератоконуса, пахиметрия роговицы в зоне эктазии не менее 400 мкм.

До лечения группы были сопоставимы по нозологическим, возрастным, половым характеристикам, то есть статистически однородны.

Послеоперационные сроки наблюдения составили: 1, 6, 12, 24, 36 месяцев.

До и после операции был выполнен следующий перечень стандартных офтальмологических исследований: визометрия, автокератометрия, тонометрия, биометрия, биомикроскопия и офтальмоскопия, а также ряд специальных методов исследования: кератотопография, оптическая когерентная томография роговицы, эндотелиальная микроскопия роговицы, а также конфокальная микроскопия роговицы.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программы Statistica 13.3 («Tibco Software Inc.», США). Для определения нормальности распределения использовался критерий Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка, Асимметрии и Экссесс. Все эти критерии показали, что исследуемые группы параметров не имеют нормального распределения. Для сравнения данных до и в различные сроки после операции использовался непараметрический критерий Уилкоксона. Для сопоставления двух групп использовался непараметрический критерий Манн-Уитни. Количественные данные представлены в виде $M \pm m$, поскольку важно было оценить среднее значение, а не разброс анализируемых показателей. Статистически значимыми считались различия данных и корреляция между данными при $p < 0,05$.

Для достижения поставленной цели работа была разделена на несколько последовательных этапов, соответствующих задачам исследования.

Первым этапом был проведен ретроспективный анализ результатов фемтолазерной интрастромальной кератопластики в сроки наблюдения до 3 лет и выявлена группа пациентов со слабоэффективными результатами, где имплантация внутрироговичных сегментов не привела к желаемому эффекту, что обусловило необходимость поиска альтернативного метода лечения для данной категории пациентов.

На втором этапе были решены задачи по оптимизации технологии ФРАК: создание математической модели для индивидуального расчета параметров фемторезекции, разработка программного обеспечения для фемтолазера для проведения персонализированной ФРАК, автоматизация разметки перпендикулярных меридианов для центрации фемтолазера, разработка комбинированного метода шовной фиксации краев циркулярного клиновидного реза роговицы.

На третьем этапе оценивали клинико-функциональные результаты оптимизированной персонализированной ФРАК в хирургическом лечении в основной группе их 24 пациентов (24 глаза) с кератоконусом 2 стадии с центральным расположением эктазии, у которых предоперационные параметры роговицы не позволяли ожидать необходимой эффективности от имплантации интрастромальных роговичных сегментов согласно результатам ретроспективного анализа эффективности ИСКП.

На заключительном, четвертом этапе, был проведен сравнительный анализ клинико-функциональных результатов ФРАК и ИСКП в хирургическом лечении топографически центрально расположенного кератоконуса 2 стадии.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Ретроспективный анализ результатов фемтолазерной интрастромальной кератопластики в хирургическом лечении кератоконуса II стадии с центральным расположением зоны эктазии

В результате ретроспективного анализа было установлено, что эффективность ИСКП различна у разных категорий пациентов и зависит от исходных клинико-функциональных данных, а также наличия сопутствующей патологии.

Пациенты, вошедшие в ретроспективный анализ, были разделены на 2 условные группы по эффективности ИСКП: эффективная и слабоэффективная – в зависимости от степени выраженности компенсации сферического и цилиндрического компонентов, а также повышения некорректируемой и корректируемой остроты зрения.

У 19 пациентов (19 глаз) результаты ИСКП были оценены как эффективные, а именно: повышение НКОЗ до 0,4-0,5 и КОЗ более 0,5, уменьшение СЭ более 70%. Имплантация двух сегментов высотой 250-300 мкм и длиной дуги 160° симметрично по обеим сторонам «сильного» меридиана в четком соответствии с номограммой у пациентов данной группы позволила максимально скомпенсировать сферический и цилиндрический компонент рефракции.

У 26 пациентов (26 глаз) результаты ИСКП были оценены как слабоэффективные, а именно: повышение НКОЗ до 0,1 и КОЗ до 0,4, уменьшение СЭ не более 50%, остаточные аметропии, непереносимость очковой и контактной коррекции. При этом величина пахиметрии в зоне имплантации ИРС составляла $497,62 \pm 13,23$ мкм, что при строгом соблюдении критериев безопасности в выборе высоты требуемого роговичного сегмента по номограмме Keraring (300-350 мкм) привело к недостаточной компенсации сферического и цилиндрического компонентов рефракции.

Выявленная слабая эффективность ИСКП у данной категории пациентов позволила определить нишу для поиска альтернативного способа лечения

данной категории пациентов, который не предполагал бы интрастромальную имплантацию роговичных сегментов. В качестве такого метода в настоящем исследовании предложена модифицированная персонифицированная технология фемтолазерной рефракционной аутокератопластики (ФРАК).

Собственный опыт выполнения оригинальной ФАРК (Ситник Г.В. с соавт., 2015) показал, что повторная вакуумная аппланация между первой и второй фемторезекцией снижает качество выполнения фемтолазером реза в случае смещения глазного яблока. Изменения задней поверхности роговицы в виде складчатости в центральной зоне вследствие узловой шовной фиксации, сохранявшиеся до 3 месяцев после операции, оказывали негативное влияние на восстановление зрительных функций. Отсутствие учета индивидуальных показателей эктазированной роговицы пациента, таких как высота и диаметр кератоконуса, приводило к непредсказуемому рефракционному эффекту в послеоперационные сроки. Все это обусловило актуальность и необходимость оптимизации ФРАК у пациентов с кератоконусом.

Оптимизация методики фемтолазерной рефракционной аутокератопластики в хирургическом лечении кератоконуса

Совместно с МГТУ имени Баумана были разработаны две модификации формулы для расчета параметров фемторезекции, основанные на учете индивидуальных характеристик роговицы и биометрии пациента. Построение каждой модификации зависело от порядка параболы, описывающей профиль конической роговицы.

Первая модификация формулы (1) предназначена для расчетов параметров фемторезекции для более «крутых» роговиц при кератоконусе со средними значениями кератометрии более 55 дптр. Данная формула позволяет вычислить «избыток» ткани передней поверхности роговицы при кератоконусе относительно роговицы эметропического глаза.

$$S = \left(\frac{288 \times h^2}{23 \times d} - \frac{d^3}{24 \times R^2} \right) / 2 \quad (1),$$

где: S - расстояние между кольцевыми резами роговицы; h - высота кератоконуса; d - диаметр основания кератоконуса; R - планируемый радиус кривизны передней поверхности роговицы.

Вторая модификация формулы (2) предназначалась для расчета параметров фемторезекции у пациентов с менее «крутыми» роговицами при средней кератометрии менее 55 дптр.

$$S = \left(\frac{200 \times h^2}{19 \times d} - \frac{d^3}{24 \times R^2} \right) / 2 \quad (2)$$

Значения высоты (h) и диаметра основания (d) кератоконуса определяли индивидуально у каждого пациента при проведении СОКТ переднего отрезка глаза на приборе RTVue XR Avanti (Optovue, США). Используя данные биометрии каждого пациента, определяли теоретическое значение планируемого радиуса кривизны передней поверхности роговицы (R) пациента, необходимое для достижения эмметропической рефракции глаза. Для вычисления использовали схематическую модель глаза Гультранда (Хацевич Т.Н., 2010).

Расчетное значение радиуса кривизны передней поверхности (R) определяли, исходя из формулы:

$$\Phi = 1000(n-1)/R,$$

где Φ - оптическая сила передней поверхности роговицы, n - коэффициент преломления роговицы, равный 1,376, а R - радиус кривизны передней поверхности роговицы. Преобразовав вышеуказанную формулу, $R = 1000(n-1)/\Phi$.

Для проведения ФРАК полученное для каждого конкретного пациента индивидуальное значение ширины резекции роговицы S по формуле (1) либо (2), в зависимости от величины средней кератометрии, округляли по элементарным законам математики, получали программное значение, которое вносили в разработанную специализированную программу ФРАК на фемтолазере.

Средние значения параметров фемторезекции, рассчитанные по разработанным формулам (1) и (2), представлены в таблице.

Таблица – Результаты расчета ширины резекции роговицы S по разработанным формулам

Диаметр основания кератоконуса d, мкм	Высота кератоконуса h, мкм	Средняя кератометрия	Ширина избыточной ткани профиля роговицы Δ		Ширина резекции роговицы S	
			Расчет по формуле (1) или (2) в зависимости от средней кератометрии	Программное значение (для ФСЛ)	Расчет по формуле (1) или (2) в зависимости от средней кератометрии	Программное значение (для ФСЛ)
2817,16±198,99	318,46±20,49	52,86±0,51	263,81±34,12	262,50±33,56	131,91±17,06	130,63±16,87

Следует отметить, что средние значения ширины фемторезекции, рассчитанные с учетом индивидуальных параметров роговицы каждого пациента, составили 130 мкм. При этом в ранее предложенной оригинальной методике ФРАК (Ситник Г.В. с соавт., 2015) данный параметр не имел индивидуального расчета и составлял в среднем 300 мкм.

Далее, совместно с компанией «Ziemer» было создано новое программное обеспечение для фемтосекундного лазера для проведения операции ФРАК, благодаря которому в рамках одной процедуры лазер может выполнить два циркулярных реза на глубину 90% минимальной толщины роговицы.

Были отработаны различные варианты траектории фемтолазерных резов. Определены оптимальные углы медиального и латерального реза. Для предотвращения избыточного образования плазменных пузырьков и зон перемычек медиальный рез выполнялся перпендикулярно поверхности роговицы, а латеральный – под углом, величина которого зависит от расчетной ширины резекции.

На доклиническом этапе данное пособие тестировалось на 10-ти кадаверных глазах. Разработанное программное обеспечение показало высокую воспроизводимость при выполнении фемторезекций с различными

параметрами энергии и траекториями, а также прецизионное качество реза (отсутствие «перемычек» и «мостиков» роговичной ткани), что позволило перейти к применению в клинической практике.

Для решения задачи прецизионного позиционирования будущих резов фемтосекундного лазера в данной работе был предложен способ разметки перпендикулярных меридианов роговицы с использованием навигационной системы Verion (Alcon, США), который обеспечил максимально точную центрацию фемтосекундного лазера, а также равномерное наложение шовной фиксации по взаимно перпендикулярным меридианам.

Необходимость устранения складчатости задней поверхности роговицы, возникающей вследствие узловой шовной фиксации, была реализована путем применения комбинированной шовной фиксации: после наложения 16 узловых погружных швов выполняли один тур непрерывного обвивного шва. Данный подход показал свою эффективность, в результате у пациентов после ФРАК складчатости в оптической зоне роговицы не возникало, что положительно влияло на зрительные функции в послеоперационном периоде.

Клинико-функциональные результаты оптимизированной персонализированной фемтолазерной рефракционной аутокератопластики в хирургическом лечении кератоконуса

Полученные результаты оптимизированной ФРАК характеризовались повышением остроты зрения, улучшением показателей рефракции и кератометрии. Так, к концу 3-хлетнего периода наблюдения КОЗ составила $0,392 \pm 0,081$ по сравнению с $0,216 \pm 0,031$ до операции ($p=0,001$), сферический компонент рефракции – $-3,815 \pm 1,471$ по сравнению с $-8,750 \pm 1,154$ до операции ($p=0,024$), цилиндрический компонент рефракции – $-2,1 \pm 0,75$ по сравнению с $-4,868 \pm 0,406$ до операции ($p=0,330$), K_1 – $46,057 \pm 0,830$ по сравнению с $50,445 \pm 0,746$ до операции ($p=0,008$), K_2 – $48,785 \pm 1,000$ по сравнению с $55,275 \pm 0,649$ до операции ($p=0,006$). В группе из 24 пациентов все были удовлетворены достигнутой остротой зрения, прогрессирования кератоконуса

не было отмечено ни в одном случае.

Ремоделирование роговицы в ходе ФРАК с учетом индивидуальных параметров эктазированной роговицы у пациентов с кератоконусом позволяло получить в послеоперационном периоде более физиологический профиль роговицы. Изменение параметров глубины передней камеры в течение первого года послеоперационного наблюдения являлось отличительной особенностью данного метода хирургического лечения. Глубина передней камеры через 2 месяца после снятия швов оставалась стабильной на всем последующем сроке наблюдения. Оценка морфологического состояния роговицы показала отсутствие дополнительных (специфических) изменений во всех слоях.

Наличие у всех пациентов выраженного фиброзирования в зоне фемтолазерного реза, по данным ОКТ переднего отрезка глаза в срок 12 месяцев, свидетельствовало об адекватной адаптации краев операционной раны. Комбинированная шовная фиксация позволила не только адекватно сопоставить края раны, но и достичь максимально равномерного натяжения роговичной ткани, тем самым обеспечить равномерный профиль задней поверхности роговицы, что сопровождалось более быстрой зрительной реабилитацией. После снятия швовой фиксации все пациенты комфортно переносили очковую и/или контактную коррекцию.

Сравнительный анализ клинико-функциональных результатов хирургического лечения кератоконуса в группах исследования

Результаты проведенного сравнительного анализа показали следующее. НКОЗ через 1 месяц после хирургического лечения в основной и контрольной группах повысилась по сравнению с дооперационными показателями, $0,087 \pm 0,022$ и $0,043 \pm 0,005$, до $0,095 \pm 0,02$ и $0,094 \pm 0,043$ соответственно. Статистически достоверных различий в показателях НКОЗ в срок 1 месяц выявлено не было ($p=0,318$), однако, в срок от 6 месяцев было отмечено увеличение НКОЗ в основной группе по сравнению с контрольной.

Начиная со срока 12 месяцев и до конца периода наблюдения, НКОЗ оставалась стабильной в обеих группах, в срок 36 месяцев составляя $0,149 \pm 0,066$ в основной и $0,087 \pm 0,009$ в контрольной, что имело достоверные различия ($p=0,033$) и свидетельствовало о более выраженном эффекте ФРАК в отдаленном послеоперационном периоде по сравнению с ИСКП.

Сферический компонент рефракции в основной группе через 1 месяц имел резкий сдвиг до средних значений $+3,962 \pm 1,483$, что было обусловлено выраженным уплощением роговицы после проведения ФРАК. В контрольной группе после ИСКП средние значения СКР составили $-5,691 \pm 0,353$, что достоверно отличалось от основной ($p=0,000$) и указывало на существенные изменения профиля роговицы после ФРАК по сравнению с ИСКП.

Через 12 месяцев в основной группе были сняты швы, после чего значения СКР по сравнению с предыдущим сроком наблюдения несколько приблизились к таковым в контроле, $-3,734 \pm 1,163$ и $-5,714 \pm 0,330$ соответственно, однако, статистические различия сохранялись вплоть до конца срока наблюдения 36 месяцев – $-3,815 \pm 1,471$ и $-5,702 \pm 0,329$ соответственно ($p=0,024$). Следует отметить, что к концу периода наблюдения у пациентов основной группы удалось добиться рефракционного результата с менее выраженной остаточной миопией, чем в контроле.

КОЗ в основной группе через 1 месяц после ФРАК незначительно повысилась до средних значений $0,229 \pm 0,029$, в контрольной, после ИСКП, повышение КОЗ было более выраженным – до $0,348 \pm 0,027$ ($p=0,000$). Это обусловлено тем, что у пациентов основной группы происходило более длительное восстановление роговичного профиля.

В сроки от 12 до 36 месяцев в основной группе наблюдали дальнейшее повышение КОЗ до $0,392 \pm 0,081$, в то время как в контрольной – некоторое снижение до $0,295 \pm 0,015$ без статистически значимой разницы. Различия по показателям КОЗ между группами в указанные сроки были достоверны (12 месяцев – $p=0,049$, 24 месяца – $p=0,043$, 36 месяцев – $p=0,040$).

Значения кератометрии K_1 через 1 месяц после ФРАК существенно

снизились до $36,614 \pm 2,262$ дптр, после ИСКП снижение K_1 произошло до $45,908 \pm 0,751$ дптр, что достоверно превышало показатели основной группы ($p=0,001$). Выраженное уменьшение данных кератометрии у пациентов основной группы связано с уплощением роговицы после ФРАК. В срок 6 месяцев показатели кератометрии K_1 в основной и контрольной группе по-прежнему значимо различались – $41,161 \pm 1,329$ дптр и $46,162 \pm 0,708$ дптр ($p=0,009$). При этом профиль роговицы у пациентов основной группы был более физиологичным. Начиная со срока 12 месяцев и до конца периода наблюдения показатели кератометрии K_1 в группах исследования не имели достоверных различий. В срок 36 месяцев они составляли: в основной группе – $46,057 \pm 0,830$ дптр, в контрольной – $46,610 \pm 0,709$ дптр ($p=0,160$).

Показатель кератометрии K_2 в течение периода наблюдения демонстрировал аналогичную K_1 динамику.

Радиус передней поверхности роговицы ($R_{\text{перед пов}}$) через 1 месяц в основной группе в среднем составил $9,458 \pm 0,730$ мм, что было связано с «плоским» профилем роговицы после ФРАК, чего не наблюдалось при ИСКП. В этот же срок в контроле средний $R_{\text{перед пов}}$ составил $7,313 \pm 0,117$ мм, что было значимо меньше, чем в основной группе ($p=0,018$). Начиная со срока наблюдения 6 месяцев, статистически значимых различий в средних значениях $R_{\text{перед пов}}$ в группах исследования не наблюдалось ($p>0,005$), $7,392 \pm 0,282$ мм и $7,100 \pm 0,126$ мм ($p=0,170$) к концу периода наблюдения 36 месяцев.

Радиус задней поверхности роговицы ($R_{\text{зад пов}}$) демонстрировал подобную $R_{\text{перед пов}}$ динамику. Через 36 месяцев после хирургического лечения $R_{\text{задн пов}}$ в основной группе составил $5,484 \pm 0,171$ мм, в контроле – $5,298 \pm 0,105$ мм ($p=0,639$).

Показатели минимальной толщины роговицы у пациентов обеих групп имели тенденцию к повышению на сроке до 1 месяца после хирургии, что было связано с послеоперационным субклиническим отеком роговицы. У пациентов контрольной группы показатели пахиметрии к 3 месяцам после

хирургического лечения возвращались к исходным и не менялись в дальнейшем наблюдении. У пациентов же основной группы стабилизация пахиметрических показателей наблюдалась на сроках от 6 месяцев после хирургии, что, вероятнее всего, было связано с наличием шовной фиксации.

Таким образом, проведенное исследование показало, что оптимизированная методика ФРАК по сравнению с ИСКП обеспечивает стабильное повышение корригированной и некорригированной остроты зрения в сроки 12, 24, 36 месяцев у пациентов с топографически центрально расположенным кератоконусом с исходной осевой миопией и пахиметрией менее 500 мкм, а также стабилизацию эктатического процесса на всем сроке наблюдения.

ВЫВОДЫ

1. Проведенный ретроспективный анализ результатов фемтолазерной интрастромальной кератопластики у пациентов с кератоконусом 2 стадии с центральным расположением зоны эктазии в сроки наблюдения до 3 лет показал, что у пациентов с исходными показателями до хирургического лечения: НКОЗ – $0,0434 \pm 0,005$, КОЗ – $0,281 \pm 0,021$, Sph – $-9,226 \pm 0,413$, Cyl – $-3,988 \pm 0,250$, K1 – $51,271 \pm 0,658$, K2 – $55,755 \pm 0,475$ и пахиметрией в зоне имплантации интрастромальных роговичных сегментов $497,62 \pm 13,23$ мкм – операция показала себя слабоэффективной, что было связано с недостаточной компенсации сферического и цилиндрического компонентов рефракции ввиду имплантации сегментов меньшей высоты, чем рекомендовано в номограмме Kerraring.
2. Разработанная на основании расчета желаемого радиуса кривизны передней поверхности роговицы математическая модель для определения параметров фемторезекции при проведении фемтолазерной рефракционной аутокератопластики учитывает индивидуальные параметры эктазированной роговицы: высоту и диаметр основания кератоконуса, – что способствует получению прогнозируемого функционально-анатомического эффекта, а

созданная специализированная программа для фемтосекундного лазера позволяет в рамках одного докинга выполнить два циркулярных реза на глубину 90% минимальной толщины роговицы, что повышает точность фемтолазерного этапа операции.

3. Использование цифровой разметки роговицы и комбинированной шовной фиксации краев циркулярной фемторезекции роговицы обеспечивает максимально точную центрацию фемтосекундного лазера, равномерное наложение шовной фиксации по взаимно перпендикулярным меридианам, а также отсутствие складчатости в оптической зоне роговицы, что способствует формированию равномерного профиля передней и задней поверхностей роговицы.

4. Полученные результаты оптимизированной персонализированной фемтолазерной рефракционной аутокератопластики в хирургическом лечении кератоконуса 2 стадии с центральным расположением эктазии характеризуются повышением остроты зрения, улучшением показателей рефракции и кератометрии, а именно: к концу 3-хлетнего периода наблюдения КОЗ составила $0,392 \pm 0,081$ по сравнению с $0,216 \pm 0,031$ до операции ($p=0,001$), сферический компонент рефракции – $-3,815 \pm 1,471$ по сравнению с $-8,750 \pm 1,154$ до операции ($p=0,024$), цилиндрический компонент рефракции – $-2,1 \pm 0,75$ по сравнению с $-4,868 \pm 0,406$ до операции ($p=0,330$), К1 – $46,057 \pm 0,830$ по сравнению с $50,445 \pm 0,746$ до операции ($p=0,008$), К2 – $48,785 \pm 1,000$ по сравнению с $55,27 \pm 0,649$ до операции ($p=0,006$), – а также формированием более физиологического профиля роговицы.

5. На основании сравнительного анализа эффективности хирургического лечения кератоконуса с применением разработанной методики персонализированной фемтолазерной рефракционной аутокератопластики и интрастромальной кератопластикой, который показал, что в сроки наблюдения после 1 и до 36 месяцев более высокие показатели НКОЗ и КОЗ отмечены после фемтолазерной рефракционной аутокератопластики: к концу срока наблюдения НКОЗ – $0,149 \pm 0,066$ и $0,087 \pm 0,009$, КОЗ – $0,392 \pm 0,081$ и

0,295±0,015 соответственно ($p<0,005$); в сроки от 12 месяцев и до конца периода наблюдения показатели сферического компонента были более компенсированы у пациентов после проведения фемтолазерной рефракционной аутокератопластики: к 36 месяцам наблюдения – -3,815±1,471 и -5,702±0,329 соответственно ($p=0,024$), – были определены показания к проведению оптимизированной персонализированной фемтолазерной рефракционной аутокератопластики в хирургическом лечении кератоконуса 2 стадии, которыми являются центральное расположение зоны эктазии, пахиметрия в зоне 5-6 мм менее 500 мкм, K_{max} более 55 дптр, сочетание средних показателей сферического компонента рефракции -9,226±0,413 и цилиндрического компонента рефракции -3,988±0,250.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

У пациентов со 2 стадией кератоконуса с центральным расположением зоны эктазии и исходными показателями до хирургического лечения: НКОЗ – 0,0434±0,005, КОЗ – 0,281±0,021, Sph – -9,226±0,413, Cyl – -3,988±0,250, K1 – 51,271±0,658, K2 – 55,755±0,475, K_{max} более 55 дптр и пахиметрией в зоне имплантации интрастромальных роговичных сегментов 497,62±13,23 мкм – проведение ИСКП заведомо неэффективно ввиду невозможности имплантации сегментов рекомендованной в номограмме Kerraring высоты для максимальной коррекции имеющихся аметропий, учитывая критерии безопасности по пахиметрии в зоне имплантации ИРС.

При вышеуказанных исходных показателях до хирургического лечения у пациентов со 2 стадией кератоконуса с центральным расположением зоны эктазии показано проведение оптимизированной персонализированной фемтолазерной рефракционной аутокератопластики.

При расчете индивидуальных параметров фемторезекции необходимо использовать формулу в двух модификациях в зависимости от средних значений кератометрии, учитывающую индивидуальные параметры

эктазированной роговицы, такие как диаметр основания и высота эктазии, определяемые по данным ОКТ переднего отрезка глаза.

При проведении ФРАК на фемтолазерной установке необходимо использовать специальную программу для ФРАК, которая позволяет за один докинг выполнить два циркулярных реза роговицы.

При проведении ФРАК следует проводить разметку роговицы с помощью цифрового разметочного устройства для точной центрации фемтосекундного лазера и выполнения равномерной шовной фиксации.

При проведении ФРАК следует выполнять комбинированную шовную фиксацию, включающую наложение 16 узловых погружных швов и 1 тур непрерывного обвивного шва для более равномерного натяжения роговичной ткани.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

Публикации в научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ

1. Терещенко А.В., Трифаненкова И.Г., Демьянченко С.К., Головач Н.А., Вишнякова Е.Н., Ерохина Е.В., **Тимофеев М.А.** Фемтолазерная рефракционная аутокератопластика «ФРАК» – опыт клинического применения // Практическая медицина. – 2018. – №3(114). – С. 182-186.

2. Терещенко А.В., Демьянченко С.К., **Тимофеев М.А.** Кератоконус (обзор литературы) // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2020. – Т. 16. – №1. – С. 293-297.

3. Терещенко А.В., Трифаненкова И.Г., Вишнякова Е.Н., Демьянченко С.К., **Тимофеев М.А.** Малоинвазивные методы хирургического лечения кератоконуса (обзор литературы) // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2020. – Т. 16. – №1. – С. 298-302.

4. Терещенко А.В., Демьянченко С.К., **Тимофеев М.А.**, Ерохина Е.В. Анатомические и морфологические результаты модифицированной фемтолазерной рефракционной аутокератопластики у пациентов с кератоконусом. Аспирантский вестник Поволжья. 2022;22(2):50-55.

5. Терещенко А.В., **Тимофеев М.А.**, Трифаненкова И.Г., Демьянченко С.К. Клинико-функциональные результаты модифицированной фемтолазерной рефракционной аутокератопластики у пациентов с кератоконусом. Офтальмохирургия. 2023;2: 28-35.

Прочие публикации

6. Терещенко А.В., Трифаненкова И.Г., Демьянченко С.К., Головач Н.А., Вишнякова Е.Н., Ерохина Е.В., **Тимофеев М.А.** Фемтолазерная рефракционная аутокератопластика при кератоконусе – первый опыт // Современные технологии в офтальмологии. – 2017. - №7(20) – С. 95-97.

7. Терещенко А.В., Трифаненкова И.Г., Демьянченко С.К., Головач Н.А., Вишнякова Е.Н., Ерохина Е.В. **Тимофеев М.А.** Опыт применения фемтолазерной рефракционной аутокератопластики при кератоконусе //

Междисциплинарный подход в офтальмологии: сборник научных трудов / XI Республиканская научно-практическая конференция с международным участием. – Минск, 2017. – С. 180-182.

8. **Тимофеев М.А.**, Терещенко А.В., Демьянченко С.К. Математическое моделирование в хирургическом лечении кератоконуса методом фемтолазерной рефракционной аутокератопластики // Современные технологии в офтальмологии. – 2018. – № 4 (24). – С. 239-241.

9. Терещенко А.В., Трифаненкова И.Г., Демьянченко С.К., Ерохина Е.В., **Тимофеев М.А.**, Головач Н.А., Вишнякова Е.Н. Фемтолазерная рефракционная аутокератопластика – персонализированный подход // Известия Российской Военно-медицинской академии. – 2018. – Т. 37. – № 2. – С. 77-80.

10. Терещенко А.В., Демьянченко С.К., **Тимофеев М.А.** Клинико-функциональные результаты фемтолазерной рефракционной аутокератопластики с использованием персонализированной математической модели в хирургическом лечении кератоконуса // Точка зрения: Восток-Запад. – 2019. – №1. – С. 20-22.

11. **Тимофеев М.А.**, Терещенко А.В., Демьянченко С.К. Фемтолазерная рефракционная аутокератопластика - анализ среднесрочных результатов // Современные технологии в офтальмологии. – 2019. – Выпуск 5 (30). – С. 241-244.

12. Терещенко А.В., Демьянченко С.К., **Тимофеев М.А.** Оценка среднесрочных результатов фемтолазерной рефракционной аутокератопластики (ФРАК) при кератоконусе // IX Съезд офтальмологов республики Беларусь с международным участием: Сборник материалов. – Минск, 2019. – С. 108-109.

13. **Тимофеев М.А.** Оптимизация методики фемтолазерной рефракционной аутокератопластики с использованием персонализированной математической модели в хирургическом лечении кератоконуса // Лига молодых офтальмологов [Электронный ресурс]: сборник научных трудов / под

ред. М. М. Бикбова. – Уфа: ГБУ "Уфимский научно–исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан", 2021. С. 80-87.

Патенты РФ на изобретение по теме диссертации

1. Пат. 2688955 Российская Федерация, МПК А61F 9/008. Способ фемтолазерной рефракционной аутокератоластики при кератоконусе / А.В. Терещенко, И.Г. Трифаненкова, А.К. Рамазанов, С.К. Демьянченко, **М.А. Тимофеев**, Е.В. Ерохина, Г.В. Ситник, А.Ю. Слонимский, Ю.Б. Слонимский ; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное учреждение "Межотраслевой научно-технический комплекс "Микрохирургия глаза" имени академика С.Н. Федорова Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи" (RU). – №2018114488/14; заявл. 19.04.2018; опубл. 23.05.2019, Бюл. № 15.

2. Пат. 2689758 Российская Федерация, МПК А61F 9/008. Способ фемтолазерной рефракционной аутокератоластики при кератоконусе / А.В. Терещенко, И.Г. Трифаненкова, А.К. Рамазанов, С.К. Демьянченко, **М.А. Тимофеев**, Е.В. Ерохина, Г.В. Ситник, А.Ю. Слонимский, Ю.Б. Слонимский ; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное учреждение "Межотраслевой научно-технический комплекс "Микрохирургия глаза" имени академика С.Н. Федорова Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи" (RU). – №2018114489/14; заявл. 19.04.2018; опубл. 28.05.2019, Бюл. № 16.

3. Пат. 2747248 Российская Федерация, МПК А61F 9/008. Способ выбора метода хирургического лечения кератоконуса II стадии / А.В. Терещенко, Е.Н. Вишнякова, С.К. Демьянченко, **М.А. Тимофеев**; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное учреждение "Межотраслевой научно-технический комплекс "Микрохирургия глаза" имени академика С.Н. Федорова Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи" (RU). – №2020111101/14; заявл. 17.03.2020; опубл. 29.04.2021, Бюл. № 13.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИСКП – интрастромальная кератопластика
КОЗ – скорригированная острота зрения
НКОЗ – некорригированная острота зрения
ОКТ – оптическая когерентная томография
ПММА – полеметилметакрилат
СКР – сферический компонент рефракции
СОКТ – спектральная оптическая когерентная томография
Ф – оптическая сила передней поверхности роговицы
ФРАК – фемтолазерная рефракционная аутокератопластика
фс – фемтосекунда
ФСЛ – фемтосекундный лазер
ЦКР – цилиндрический компонент рефракции
n – коэффициент преломления роговицы
R – радиус кривизны передней поверхности роговицы
S – ширина резекции роговицы

Биографические данные

Тимофеев Максим Александрович, 1990 года рождения, в 2015 г. окончил ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России по специальности «Педиатрия». С 2015 по 2017 гг. проходил обучение в клинической ординатуре по специальности «Офтальмология» на кафедре офтальмологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России на базе Ленинградской областной клинической больницы. С 2017 г. и по настоящее время работает врачом-офтальмологом в Калужском филиале ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России.

Является автором и соавтором 15 научных публикаций. По теме диссертации опубликованы 13 печатных работ, из них 5 – в периодических изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований.

Имеет 3 патента РФ на изобретение. Призер XIII Всероссийской научной конференции молодых ученых «Актуальные проблемы офтальмологии» (г. Москва, 2018 г.).