

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*

**НОСИРОВ ПАРВИЗ ОЛУЧАЕВИЧ**

**Оптимизированная технология коррекции миопии методом  
экстракции лентикулы роговицы с использованием  
низкоэнергетической высокочастотной фемтолазерной установки**

Специальность: 3.1.5. – Офтальмология (медицинские науки)

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук  
Костенев Сергей Владимирович

Москва 2023

## Оглавление

	Стр.
ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. МИОПИИ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)...	11
1.1. Эпидемиология миопии высокой степени, патогенез и факторы риска.....	11
1.2. Традиционные методы терапевтического и хирургического лечения миопии.....	15
1.3. Лазерные методы коррекции – LASIK и FemtoLASIK.....	15
1.4. Применение метода экстракции линтикулы роговицы у пациентов с миопией высокой степени.....	18
1.4.1. Физиологические основы эффективности метода экстракции линтикулы роговицы у пациентов с миопией.....	18
1.4.2. Клиническая эффективность применения метода экстракции линтикулы роговицы у пациентов с миопией, в том числе высокой степени.....	20
1.4.3. Осложнения SMILE.....	23
1.4.4. Новые возможности. Имплантация стромальной линтикулы	32
1.4.5. Сравнение эффективности LASIK и SMILE.....	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	39
2.1. Общая характеристика пациентов.....	39
2.2. Методы клинического обследования пациентов.....	40
2.3. Хирургическое оборудование.....	44
2.4. Методы статистической обработки результатов.....	47
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	51
3.1. Подбор параметров фемтосекундного лазера в эксперименте на изолированных глазах животных.....	51
3.2. Оценка глубины залегания линтикулы на основании экспериментальных данных морфометрических параметров линтикулы роговицы кадаверных глаз животных.....	53
3.3. Разработка номограммы при оптимальных анатомо-топографических значениях линтикулы роговицы, рефракционных целевых показателей при коррекции миопии с помощью оптимизированной технологии экстракции линтикулы.....	57

ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА ОПТИМИЗИРОВАННОЙ ТЕХНОЛОГИИ ЭКСТРАКЦИИ ЛЕНТИКУЛЫ РОГОВИЦЫ И ОЦЕНКА КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ МЕТОДОВ КОРРЕКЦИИ МИОПИИ СРЕДНЕЙ И ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ.....	59
4.1. Разработка хирургического этапа оптимизированной технологии интрастромальной экстракции лентиккулы на низкоэнергетическом фемтосекундном лазере.....	59
4.2. Клинико-функциональные результаты применения методики оптимизированной технологии экстракции лентиккулы роговицы.....	65
4.2.1. Клинико-функциональные результаты методики ОТЭЛР	66
4.3. Сравнительная оценка эффективности трех методов коррекции миопии средней и высокой степени.....	80
4.3.1. Сравнительный анализ данных до проведения вмешательств	81
4.3.2. Сравнительный анализ эффективности методов коррекции миопии средней и высокой степени.....	84
4.3.3. Анализ динамики показателей в группах FemtoLASIK и СТЭЛР (ReLEx SMILE).....	99
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	114
ВЫВОДЫ.....	125
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	127
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	128
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	129

## ВВЕДЕНИЕ

Роговица является естественной биологической линзой, представляющей собой прозрачную часть фиброзной оболочки глазного яблока. Изменение оптической силы роговицы, обеспечивающей две трети преломляющей способности глазного яблока, позволяет безопасно и эффективно устранять различные аномалии рефракции глаза. С целью уменьшения воздействия на окружающие ткани, повреждения Боуменовой мембраны, нарушения архитектоники коллагена и искажения биомеханических характеристик роговицы в послеоперационном периоде разрабатываются новые методы кераторефракционной хирургии (Дога А.В. и др., 2015).

Лазерный кератомилез *in situ* (LASIK) включает в себя лазерную абляцию эксимерным лазером под лоскутом роговицы (Amm M. et al., 1996). В настоящее время для создания лоскута роговицы в большинстве случаев используют фемтосекундный лазер (Pavkova Z. et al., 2018). Опубликовано множество исследований эффективности LASIK (Damgaard I.B. et al., 2019; Hansen R.S. et al., 2016; Hersh P.S. et al., 1998; Sugar A. et al., 2017; Sandoval H.P. et al., 2016; Titiyal J.S. et al., 2017) и FemtoLASIK (Hashmani S. et al., 2017; Ang M. et al., 2012).

Был разработан метод «удаления лентикулы через минимальный разрез» (small incision lenticule extraction, SMILE), являющийся новой формой лазерной хирургии глаза без лоскута. В строме роговицы формируется лентикула, требующаяся для нужной коррекции, которая извлекается через минимальный разрез (Ang M. et al., 2014; Sekundo W. et al., 2011).

По некоторым данным, послеоперационные исходы SMILE сходны с исходами после FemtoLASIK (Zhang Y. et al., 2016). Однако методика ReLEx SMILE имеет определенные недостатки, такие как: отсутствие

контроля центрации лентикулы относительно оптической оси, ортостатической циклоторсии глаза, сложности в проведении сепаровки лентикулы ввиду формирования тканевых мостиков и непрозрачного пузырькового слоя, что может привести к развитию осложнений (Дога А.В. и др., 2016; Писаревская О.В. и др., 2021).

На сегодняшний день требуется дальнейшее расширение хирургических возможностей коррекции миопии, а также оптимизация физико-технических характеристик фемтосекундного лазера, участвующего в создании лентикулы роговицы с целью коррекции миопии и миопического астигматизма.

При использовании установок с высокочастотным фемтосекундным лазером с малой энергией в импульсе происходит формирование более гладкой роговичной поверхности, чем при использовании установок с меньшей частотой и большей энергией (Дога А.В. и др., 2017). Это может быть связано с тканевыми мостиками – не прорезанными участками роговицы, разрыв которых сопровождается затрудненным подъемом клапана, формированием ячеистой структуры поверхности и дополнительной травмой роговицы (Пожарицкий М.Д., Трубилин В.Н., 2012; Robert M.C. et al., 2015; Rush S.W. et al., 2015). Данное явление чаще наблюдается при использовании фемтолазерных установок с низкой частотой и высокой энергией импульсов (Дога А.В. и др., 2009; Courtin R. et al., 2015; Jung H.G. et al., 2015; Liu C.H. et al., 2014).

Таким образом, уменьшение плотности энергии в импульсе и увеличение частоты фемтосекундного лазера будет способствовать еще более качественной фемтодиссекции ткани роговицы в процессе формирования лентикулы роговицы, а разработанный интраоперационный контроль глубины залегания лентикулы и ее точное позиционирование позволит повысить предсказуемость и безопасность данного метода лечения миопии.

Вышесказанное определяет актуальность данной научно-

клинической работы по созданию оптимизированной технологии экстракции линтикулы роговицы с использованием низкоэнергетического фемтосекундного лазера.

### **Цель исследования**

Разработать оптимизированную технологию коррекции миопии методом экстракции линтикулы роговицы на низкоэнергетической высокочастотной фемтосекундной лазерной установке.

### **Задачи исследования:**

1. На основании экспериментальных данных формирования линтикулы на кадаверных глазах животных подобрать параметры фемтосекундного лазера (плотность энергии, частота импульсов).

2. На основании данных морфометрических параметров линтикулы роговицы кадаверных глаз животных, полученных в процессе интраоперационного контроля с помощью оптической когерентной томографии, оценить глубину залегания линтикулы.

3. Разработать номограмму оптимальных анатомо-топографических значений линтикулы роговицы и рефракционных целевых показателей для коррекции миопии с помощью оптимизированной технологии экстракции линтикулы.

4. Разработать хирургический этап оптимизированной технологии коррекции миопии методом экстракции линтикулы роговицы с использованием низкоэнергетической высокочастотной фемтолазерной установки.

5. На основании анализа клинико-функциональных результатов оптимизированной технологии коррекции миопии методом экстракции линтикулы роговицы на низкоэнергетической высокочастотной фемтосекундной лазерной установке доказать её эффективность, безопасность и стабильность.

## **Научная новизна исследования**

1. Проведен анализ экспериментального подбора энергетических параметров фемтосекундного лазера, а также разработана и внедрена система снижения частоты и выраженности непрозрачного пузырькового слоя при формировании интрастромальной роговичной лентикулы.

2. Разработан метод центрации лентикулы по оптической оси, а также интраоперационный контроль глубины залегания лентикулы с использованием оптической когерентной томографии.

3. Проведен сравнительный анализ клинико-функциональных результатов коррекции миопии с применением технологии фемтосекундного лазерного кератомилеза *in situ*, оптимизированной технологии экстракции лентикулы роговицы и стандартной технологии экстракции лентикулы роговицы.

4. Разработан алгоритм проведения хирургической коррекции миопии по оптимизированной технологии экстракции лентикулы роговицы, направленной на минимизацию вероятности интра- и послеоперационных осложнений, а также повышение клинической эффективности оперативного вмешательства. На основании полученных данных предложена оптимизированная анатомо-топографическая характеристика лентикулы с учетом выявленных оптических особенностей роговицы.

## **Практическая значимость**

1. Разработана и внедрена в клиническую практику оптимизированная технология коррекции миопии с помощью формирования лентикулы роговицы на низкоэнергетическом высокочастотном фемтосекундном лазере.

2. Внедрена в клиническую практику технология интраоперационного контроля глубины залегания дна лентикулы и ее центрации по оптической оси.

3. Проведение лазерной коррекции с учетом увеличенной точности глубины расположения лентикулы, а также интраоперационного контроля по оптической оси и относительно данному значению позиции лентикулы способствовало повышению предсказуемости операции.

4. Разработаны критерии клинического отбора пациентов для проведения лазерной коррекции миопии по оптимизированной технологии фемтосекундной интрастромальной экстракции лентикулы.

### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту**

Разработанная оптимизированная технология коррекции миопии методом экстракции лентикулы роговицы на низкоэнергетической высокочастотной фемтосекундной лазерной установке, заключающаяся в возможности контроля расположения центра лентикулы по оптической оси, с учетом циклоторсии, применения оптической когерентной томографии для определения глубины залегания лентикулы в процессе операции, использования газоотводящего канала при формировании лентикулы роговицы для отведения кавитационных пузырьков, позволяет исключить децентрацию оптической зоны, развитие индуцированного или остаточного астигматизма, уменьшить риск индуцированной эктазии роговицы, повысить качество фемтодиссекции, снизить риск развития непрозрачного пузырькового слоя, тем самым повышает стабильность, безопасность и предсказуемость данного метода.

### **Степень достоверности полученных результатов**

Достоверность полученных результатов обеспечивается тем, что научные положения и практические рекомендации, представленные в диссертации, основаны на изучении достаточного объема статистического материала и использовании современных методов исследования. Для статистической обработки материала использовались программы Statistica



10.0 (StatSoft, США), Microsoft Office Excel 2013 (Microsoft, США) и IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM, США).

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Основные положения работы внедрены в практическую деятельность ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России (головной организации, Калужского, Тамбовского и Чебоксарского филиалов).

Результаты и положения работы включены в программы теоретических и практических занятий циклов дополнительного профессионального образования офтальмологов и обучения аспирантов и ординаторов Института непрерывного профессионального образования ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России.

### **Апробация**

Основные положения диссертационной работы представлены в виде докладов и обсуждены на заседаниях научных обществ, а также региональных, всероссийских и международных конференциях и конгрессах: Всероссийская научная конференция молодых ученых «Актуальные проблемы офтальмологии» (Москва, 2020, 2021), XX Съезд офтальмологов России (Москва, 2020), Съезд офтальмологов Причерноморья (Сочи, 2021), Всероссийская научно-практическая конференция «Сочи-CORNEA-2022» (Сочи, 2022); Научно-практическая конференция «Пироговский офтальмологический форум-2022» (Москва, 2022); Научно-клиническая конференция МНТК «Микрохирургия глаза».

### **Публикации**

По теме диссертации опубликованы 4 печатные работы, все - в научных журналах, рецензируемых Высшей аттестационной комиссией

при Министерстве образования и науки Российской Федерации (ВАК РФ),  
1 Патент РФ на изобретение № RU2764362C1 от 06.09.2021 г.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 154 страницах компьютерного текста и состоит из введения, четырех глав (обзора литературы, материалов и методов, разработки оптимизированной технологии экстракции лентикулы роговицы, результатов исследования), заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 225 источников, из них 17 отечественных и 208 иностранных. Диссертация проиллюстрирована 44 рисунками и 48 таблицами.

Работа выполнена в ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России под руководством старшего научного сотрудника отделения рефракционно-лазерной хирургии ФГАУ «НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России, д.м.н. Костенева С.В. Клиническая часть работы, включающая отбор, обследование, проведение кераторефракционных операций и послеоперационное наблюдение пациентов, проводилась в отделе лазерной рефракционной хирургии (зав. отделом д.м.н. Мушкова И.А., зав. отделением к.м.н. Пахомова А.Л.).

# **ГЛАВА 1. МИОПИИ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

## **1.1. Эпидемиология миопии высокой степени, патогенез и факторы риска**

Ошибки рефракции являются основной причиной обратимых нарушений зрения во всем мире, и коррекционная рефракционная хирургия является одним из наиболее часто выполняемых оперативных вмешательств в офтальмологии [117, 137]. Миопия, также называемая близорукостью, в свою очередь является наиболее распространенной формой рефракционных ошибок [133]. Ее растущая распространенность во всем мире сделала близорукость одной из основных проблем общественного здравоохранения, поскольку к 2050 году это состояние, по оценкам, будет затрагивать половину населения мира (5 миллиардов человек) [81, 214]. По данным литературы, распространенность миопии в настоящее время составляет от 15 до 86,1% в зависимости от возраста и этнической принадлежности [107, 214]. Распространенность миопии высокой степени постоянно увеличивается и может быть оценена примерно в 20-24% распространенности миопии у взрослых [81, 206].

Миопия возникает, когда параллельные световые лучи, попадающие в глаз, фокусируются перед сетчаткой, что приводит к размытию удаленных объектов [100]. Близорукость отражает несоответствие между преломляющей силой глаза и его оптической осевой длиной. Большая часть случаев миопии вызвана чрезмерным удлинением глаза, при этом преломляющая сила близка к норме [126].

Рост глаза в значительной степени регулируется местными механизмами. Поэтому многие исследования были сосредоточены на ретино-склеральных сигнальных каскадах, связывающих сетчатку как

предполагаемый источник сигналов роста глаз, с сосудистой оболочкой и склерой, чей рост/ремоделирование в конечном счете определяет физические размеры объема полости стекловидного тела и местоположение сетчатки. Было продемонстрировано, что пигментный эпителий сетчатки и сосудистая оболочка являются каналами для передачи регуляторных сигналов роста, исходящих из сетчатки в склеру, что, в конечном итоге, определяет размер и форму глаза [204, 223].

В регуляции роста глаза склеральные события критически определяют его размер и, следовательно, рефракционный статус глаза. Повышенное ремоделирование склерального матрикса может привести к чрезмерному росту глаз, вызывая близорукость и, кроме того, к увеличению риска осложнений [129]. Таким образом, методы лечения, направленные на изменения в склере, могут быть эффективными, поскольку склера представляет собой доступную терапевтическую и хирургическую мишень.

Структурные и биомеханические изменения в склере человеческих глаз при миопии хорошо изучены. Склера миопического глаза тоньше, чем обычно, содержание гликозаминогликана и коллагена в ней снижается, а сборка фибрилл дезорганизована – все это что делает склеру биомеханически слабой. У людей с умеренной и высокой степенями миопии или патологической миопией было выявлено, что у них более тонкие склеры, с уменьшением в толщине задней части склеры до 31% от нормальной зрелой склеры человека [129].

Структурные и биомеханические изменения в склере при миопии являются следствием биохимических и молекулярных изменений. Изменения в склере при миопии связывают с измененной экспрессией ряда генов, включая гены коллагена (преимущественно типа I), матричных металлопротеаз (ММР), тканевых ингибиторов ММР (ТИМР), FGF-рецептора-1, TGF $\beta$  и интегринов. В исследованиях на животных продемонстрировано снижение накопления коллагена и протеогликанов.

Уменьшение содержания коллагена в склере сопровождается уменьшением диаметра коллагеновых фибрилл. Коллаген составляет 85-90% от общего белка склеры, при этом коллаген типа I демонстрирует самую высокую экспрессию ( $> 99\%$ ) из многочисленных подтипов коллагена. Тем не менее, другие подтипы коллагена, такие как тип III, V и VI, также были идентифицированы в склере человека [37, 123, 125, 140, 141]. По-видимому, при близорукости различные подтипы коллагена не одинаково поражены: например, отмечается снижение отношения подтипов коллагена V и I, что может быть важно при определении изменения диаметра фибрилл при миопии [68]. Более высокие уровни активной формы MMP-2, фермента, связанного с расщеплением коллагена и протеогликанов, и снижение уровней TIMP-1 также были обнаружены в склерах при миопии [185]. Кроме того, подавление коллаген-связывающих субъединиц интегрин  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$  и  $\beta 1$ , а также изоформ TGF $\beta$ , в частности TGF $\beta 1$ , и повышенная регуляция FGF рецептора-1, были связаны с развитием миопии [67]. Помимо этих исследований, было обнаружено, что уровни как cAMP в склере, так и cGMP, повышаются при миопии [58, 194]. Большинство молекулярных изменений в склере являются обратимыми [185].

Увеличение количества людей с миопией вызвано стремительной цифровизацией, что приводит к повышению нагрузки на органы зрения. Прогрессирование миопии, усугубляемое высокими зрительными нагрузками, способствует развитию миопии высокой степени в молодом возрасте, и 70% пациентов приходится на лиц в возрасте от 20 до 40 лет [1, 118, 173].

Миопия является одной из ведущих причин функциональной слепоты при отсутствии доступа к оптической коррекции [224]. Миопия несет повышенный риск возникновения различных угрожающих зрению патологий, включая миопическую макулопатию, отслоение сетчатки, неоваскуляризацию хориоидеи, катаракту и глаукому. Миопия высокой

степени ( $\geq -6$  D) приводит к наибольшему риску развития сопутствующей офтальмопатологии [171].

После наступления близорукости у детей нередко отмечается ее быстрое прогрессирование. У детей младшего возраста прогрессирование миопии более выражено, и младший возраст начала симптомов является значительным фактором риска прогрессирования миопии в будущем [47]. Прогрессирование миопии снижается с возрастом и стабилизируется после полового созревания. Однако у взрослых с высокой степенью близорукости из-за тонкой склеры миопия может прогрессировать за счет удлинения передне-задней оси глазного яблока [127, 169]. В целом прогрессирование миопии у монголоидов происходит быстрее, чем у европеоидов [214].

В последнее время из-за быстро распространяющейся миопии ведутся споры относительно того, является ли причина близорукости следствием генетических факторов, как предполагали ранее [70], или факторов окружающей среды [69]. Считается, что близорукость низкой степени в основном определяется факторами риска окружающей среды. Близорукость также рассматривается как генетическая предрасположенность к факторам риска окружающей среды, что означает, что гены, ответственные за рост компонентов глаза, могут быть подвержены влиянию окружающей среды у человека с низкой степенью близорукости [132, 136]. В настоящее время известно более 20 хромосомных локусов и 100 вариантов генов, вызывающих предрасположенность к развитию миопии [214].

Предполагается, что работа на близком расстоянии, такие как чтение, письмо и использование компьютера, могут быть ответственны за значительное увеличение распространенности миопии [107]. Риск зависит от интенсивности и продолжительности чтения, а также от расстояния до объектов [108].

## **1.2. Традиционные методы терапевтического и хирургического лечения миопии**

Из разнообразных методов коррекции близорукости наибольшее распространение получили очковая, контактная, лазерная хирургия и имплантация факичных интраокулярных линз [11, 14].

Ношение очков является наиболее распространенным способом оптической нейтрализации аномалий рефракции низкой и средней степени. Однако очковой коррекцией невозможно устранить выраженную анизометропию и сопутствующую анизейконию. При аметропии высокой степени происходит искажение размера изображения на сетчатке. Кроме того, очки могут создавать препятствия при занятиях спортом [1].

Большинство недостатков очков не характерны для контактных линз. Преимущества контактных линз в сравнении с очками: глаза легко переносят контактные линзы любой силы, они просты в обращении и при соблюдении технологии использования практически не имеют побочных эффектов. Тем не менее, контактные линзы являются инородным телом для глаза, могут вызывать механическое раздражение, на контактных линзах может происходить скопление белковых отложений и микроорганизмов. Осложнениями ношения контактных линз являются синдром сухого глаза, различные формы воспаления роговицы, папиллярный гигантоклеточный конъюнктивит, неоваскуляризация роговицы, истончение роговицы [98].

## **1.3. Лазерные методы коррекции – LASIK и FemtoLASIK**

В последнее время разработан широкий спектр возможных вариантов лазерных рефракционных хирургических вмешательств, которые требуют правильного понимания их рисков и преимуществ, а также тщательного отбора пациентов на операцию. Поскольку роговица

является наиболее доступной частью глаза и обеспечивает две трети его преломляющей способности, хирургия роговицы остается основной рефракционной коррекции.

Лазер-ассистированный кератомилез *in situ* (LASIK) включает в себя абляцию эксимерным лазером под лоскутом роговицы [24]. Ранее в ходе LASIK роговичные лоскуты создавались с помощью осцилляторного микрокератома, а сегодня для создания лоскута роговицы в большинстве случаев используют фемтосекундный лазер [5, 6, 8, 180]. Скорость и точность лазерных платформ значительно улучшились за последнее десятилетие, а успех лазерной коррекции зрения в значительной степени зависит от точности этих платформ [38].

После начала использования фемтосекундного лазера для рефракционной хирургии роговицы [31] удаление линтикулы было разработано в качестве новой формы, так называемой лазерной хирургии глаза без лоскутов. Вместо абляции роговицы в роговице формируется линтикула, требующаяся для нужной коррекции, которая извлекается через минимальный разрез роговицы [30, 32]. В результате развития хирургических техник появился метод «удаление линтикулы с минимальным разрезом» (*small-incision lenticule extraction, SMILE*), одобренный FDA США для лечения миопии и астигматизма [177].

Опубликованный в 2017 году метаанализ 48 рандомизированных исследований показал, что LASIK обеспечивает лучшую предсказуемость, чем другие методы. Уже более 20 лет назад было продемонстрировано, что создание лоскута роговицы при LASIK способствует быстрому восстановлению зрения. LASIK приводит к улучшению качества жизни, повышению трудоспособности и улучшению повседневных способностей [70, 192, 210]. Метод имеет отличные визуальные результаты, что подтверждается большим количеством научных данных. Обзор почти 100 исследований, опубликованных с 2008 года, продемонстрировал, что у 99,5% пациентов после LASIK острота зрения на расстоянии лучше 20/40



(независимость от очков), 98,6% имели целевую рефракцию в пределах  $\pm 1,0$  дптр и почти 98,8% были удовлетворены результатом лечения. Использование фемтосекундного лазера для создания лоскута LASIK позволило еще более улучшить результаты хирургического вмешательства [78, 170].

Поскольку рефракционная хирургия является electiveной хирургической процедурой для улучшения качества жизни путем восстановления некорригированной остроты зрения, любые неблагоприятные явления могут существенно воздействовать на удовлетворенность пациента. О неудовлетворительном исходе часто сообщают пациенты, у которых наблюдаются усиление бликов, ореолов, остаточные ошибки рефракции, нерегулярный астигматизм или рубцевание роговицы [225]. Синдром сухого глаза является одним из наиболее распространенных побочных эффектов и характеризуется снижением образования слезной жидкости вследствие повреждения нерва роговицы и воспаления. К счастью, сухость глаз обычно носит временный характер и может эффективно купироваться с помощью увлажняющих глазных капель или других мер. Однако ранее существовавший синдром сухого глаза может усугубиться без надлежащего лечения [203]. Осложнения, связанные с лоскутом, включают смещение лоскута, диффузный ламеллярный кератит (ДЛК) и врастание эпителия под лоскут [174, 218]. Их можно лечить местно назначением глазных капель или, в некоторых редких случаях хирургически, повторным подъемом лоскута, что может ослабить биомеханическую прочность роговицы и привести к эктазии роговицы [41]. Таким образом, точная предоперационная оценка и адекватное послеоперационное лечение имеют решающее значение.

Удовлетворенность пациентов в раннем послеоперационном периоде после LASIK высока, но необходимо осторожно выбирать кандидатов для этой процедуры, с надлежащей топографической оценкой для уменьшения риска послеоперационной эктазии роговицы и клинического обследования

для определения уже существующего синдрома сухого глаза. Эта процедура может вызвать ослабление биомеханической прочности роговицы и ухудшить состояние сухого глаза [44]. Внедрение использования фемтосекундного лазера для создания лоскута LASIK позволило снизить интраоперационные осложнения, связанные с лоскутом и повысить биомеханическую стабильность роговицы [78, 191]. Эти преимущества связаны с минимальными искажениями положения края лоскута во время его формирования [20].

#### **1.4. Применение метода экстракции лентиккулы роговицы у пациентов с миопией высокой степени**

Технология «Small incision lenticule extraction» (SMILE) – это полностью безлоскутная технология, разработанная после внедрения фемтосекундного лазера VisuMax (Carl Zeiss Meditec, Йена, Германия) под руководством профессора Вальтера Секундо. Она является относительно новой рефракционной методикой, третьим поколением лазерной коррекции зрения, пришедшей на смену методикам LASIK и FemtoLASIK. При ReLEx SMILE фемтосекундный лазер используется для создания роговичной линзы (лентиккулы), которая извлекается через небольшой разрез [176, 177].

Благодаря достижениям в технологии рефракционной хирургии, SMILE становится все более распространенным методом из-за его безопасности и надежного сохранения биомеханики роговицы [131, 200].

##### **1.4.1. Физиологические основы эффективности метода экстракции лентиккулы роговицы у пациентов с миопией**

В последние годы был опубликован ряд работ, описывающих биологические эффекты SMILE [211]. Сообщалось о нескольких исследованиях заживления ран роговицы после операции SMILE. Одно

исследование глаз из глазного банка, на которых были выполнены SMILE или LASIK и которые впоследствии инкубировались в среде для культивирования органов, показало, что апоптоз кератоцитов, пролиферация кератоцитов и инфильтрация иммунных клеток были в целом умеренными и сопоставимыми между FemtoLASIK и SMILE [119]. Однако значимость этих результатов неясна, поскольку глаза были удалены у людей в разное время после смерти и инкубированы в среде для сохранения роговицы до операции, и, следовательно, не могло быть никакого вклада клеток, полученных из костного мозга, в реакцию заживления ран [105]. Кроме того, роговицы помещали в культуру органов на 72 часа после операции до обработки для анализа.

Исследование Dong Z. с соавт., проведенное на кроликах в 2014 г., выявило значительно меньшее количество TUNEL-положительных стромальных клеток роговицы после SMILE через 4 и 24 часа после операции ( $p < 0,01$ ) по сравнению с LASIK. Метод TUNEL – один из наиболее популярных методов определения апоптоза в биопсийном материале, ник-мечение 3'-концов молекулы ДНК, terminal deoxytransferase-mediated dUTP nick-end labeling. Однако не выполнялась дифференциация апоптоза стромальных клеток и некроза, вызванного хирургическим методом. Иммуногистохимия показала значительно меньшее количество Ki-67-положительных клеток в группе SMILE, чем в группе FemtoLASIK через 3 и 7 дней после операции, но экспрессия Ki-67 в строме была низкой через 1 месяц при любой операции (Ki-67 является маркером пролиферации). В этом исследовании CD11b-положительных клеток (моноцитов) было значительно меньше в группе SMILE через 1, 3 и 7 дней после операции (CD11b – интегрин, играющий роль во взаимодействии моноцитов, макрофагов и гранулоцитов) [57].

Sun Y. с соавт. (2019) обнаружили альфа-актин гладких мышц и миофибробласты только на боковом разрезе, а не на поверхности лентикулы через 28 дней после SMILE у кроликов [193].

Необходимы дальнейшие исследования, направленные на изучение ремоделирования стромы на границе раздела, где два разных фемтосекундных лазерных разреза находятся друг напротив друга при SMILE, чтобы оценить, коррелирует ли это с задержкой восстановления зрения, иногда отмечаемой после SMILE по сравнению с LASIK [85]. В одном исследовании была предпринята попытка подойти к этому с помощью анализа снимков [66], однако точного ответа на данный вопрос в настоящее время нет.

#### **1.4.2. Клиническая эффективность применения метода экстракции линтикулы роговицы у пациентов с миопией, в том числе высокой степени**

В настоящее время с помощью ReLEx SMILE корректируют миопию до -10,00 дптр, миопический астигматизм до -5,00 дптр и сферический эквивалент (SE) до -12,5 дптр [93, 200, 202]. На сегодняшний день опубликовано достаточное количество данных о краткосрочных и долгосрочных визуальных и рефракционных результатах SMILE при всех степенях миопии. Большинство опубликованных результатов исследований показывают, что SMILE относительно безопасна, эффективна и дает предсказуемые результаты для лечения пациентов со средней степенью миопией (от -3 до -6 дптр) и астигматизма (от -2 до -4 дптр). Некоторые из основных исследований, сообщающих об этих исходах, представлены в Таблице 1 [19, 40, 65, 76, 80, 146, 117, 179, 219].

Таблица 1 – Визуальные и рефракционные результаты, безопасность и предсказуемость операции SMILE при различных степенях миопии по данным некоторых недавно проведенных исследований

Исследование	Количество глаз и период наблюдения	Сферический эквивалент, дптр		Доля глаз с результатом $\pm 0,50 D$ (%)	Предоперационная некорригированная острота зрения (LogMAR)	Некорригированная острота зрения 20/20 или лучше послеоперационно (%)	Потеря 2 строчек в корригированной остроте зрения (%)
		пред-операционный	после-операционный				
Sekundo W. et al., 2011	91 6 месяцев	-4,75 $\pm$ 1,56	-0,01 $\pm$ 0,49	80	-	84	1,1
Shah R. et al., 2011	51 6 месяцев	-4,87 $\pm$ 2,16	+0,03 $\pm$ 0,30	91	-	67	0,0
Hjortdal J.Ø. et al., 2012	670 3 месяца	-7,19 $\pm$ 1,30	-0,25 $\pm$ 0,44	80	-	61	2,4
Kamiya K. et al., 2014	26 6 месяцев	-4,21 $\pm$ 1,63	+0,01	100	-0,15 $\pm$ 0,10	96	0,0
Ganesh S. et al., 2014	50 3 месяца	-4,95 $\pm$ 2,09	-0,14 $\pm$ 0,28	-	-	96	0,0
Ağca A. et al., 2014	40 1 год	-4,03 $\pm$ 1,61	-0,33 $\pm$ 0,25	95	0,02 $\pm$ 0,06	65	0,0
Pedersen I.B. et al., 2015	87 3 года	-7,30 $\pm$ 1,40	-0,40 $\pm$ 0,60	78	0,03 $\pm$ 0,19	72	0,0
Blum M. et al., 2016	56 5 лет	от -4,89 до -4,97	-0,375	48,2	0,01	-	0,0
Han T. et al., 2016	47 4 года	-6,30 $\pm$ 1,47	-0,09 $\pm$ 0,39	89	-0,04 $\pm$ 0,06	92	0,0
Yıldırım Y. et al., 2016a	45 2 года	-7,10 $\pm$ 0,95	-0,30 $\pm$ 0,50	92	0,03 $\pm$ 0,07	86	0,0

Недавно опубликованные долгосрочные исследования подтверждают, что SMILE является эффективной, стабильной и безопасной процедурой для лечения миопии и миопического астигматизма. Hansen R.S. с соавт. (2016) показали, что после операции у пациентов с миопией 88% глаз были в пределах  $\pm 0,50$  дптр, а 98% – в пределах  $\pm 1,00$  дптр предполагаемой рефракции через 3 месяца после операции [77]. Wu W.C. с соавт. (2016) сравнили стабильность SMILE при миопии высокой степени ( $SE > 6$  дптр) с миопией низкой и средней степени ( $SE < 6$  дптр) и обнаружили значительный регресс в группе миопии высокой степени [215]. Это может быть связано либо с изменениями эпителия, либо с прогрессированием миопии у лиц с миопией высокой степени. Ganesh S. с соавт. (2018) изучили поведение эпителия после SMILE в группах миопии слабой, средней и высокой степени и отметили статистически значимую гипертрофию эпителия во всех группах через 3 месяца, что также было клинически значимым в группе миопии высокой степени [61, 64]. Следовательно, было рекомендовано, чтобы хирурги использовали персонализированные номограммы на основе исходных рефракционных результатов, чтобы компенсировать потенциальную регрессию, особенно у пациентов с сильной миопией.

Результаты по эффективности SMILE, показанные выше, в значительной степени зависят от точности создания линтикулы с помощью фемтосекундного лазера. Reinstein D.Z. с соавт. (2014) использовали цифровой ультразвук для измерения точности толщины линтикулы при SMILE и обнаружили, что считываемая глубина центральной линтикулы была в среднем на 8,2 мкм толще, чем измеренное изменение толщины стромы. Это различие частично объяснялось ошибками совмещения между до- и послеоперационным сканированием, а частично – расширением центральной стромы, вызванным биомеханическими изменениями, происходящими после SMILE [156, 162, 166].

### 1.4.3. Осложнения SMILE

Несмотря на преимущества, выполнение SMILE требует определенного уровня подготовки хирурга и может иметь различные интра- и послеоперационные осложнения. Раннее выявление и соответствующее лечение этих осложнений необходимы для достижения оптимальных результатов коррекции миопии [35].

#### *Интраоперационные осложнения*

**«Потери вакуума».** Частота данного осложнения при проведении SMILE колеблется от 0,9 до 4,4%. [25, 85, 212]. Однако в последнее время, с использованием современного программного обеспечения у опытных хирургов, она снизилась до 0,17-0,93% [142, 158, 207]. В большинстве случаев (> 50%) потеря вакуума наблюдалась во время создания передней поверхности линтикулы. Факторы риска включают феномен Белла, неправильную фиксацию, беспокойство, боль, «псевдовсасывание», разрывы конъюнктивального мешка, неправильную стыковку, низкое давление в системе стыковки у начинающего хирурга [113, 143, 154, 158, 159]. По рекомендациям производителя, в случае потери вакуума до лазерной инициации или во время создания <10% задней поверхности линтикулы повторное лечение может быть выполнено с теми же параметрами. Если потеря вакуума происходит после создания >10% задней поверхности линтикулы, следует перейти на FemtoLASIK или на SMILE, уменьшить толщину «крышки». В случае потери вакуума во время создания бокового разреза линтикулы, что может привести к гиперкоррекции из-за смещения линтикулы кпереди за счет расширения газового пузыря, повторное лечение проводится после уменьшения ее диаметра на 0,4 мм [143]. Однако если это происходит во время создания передней поверхности крышки или разреза, повторное лечение может быть выполнено с использованием тех же параметров [113]. Проведенное Gab-Alla A.A. с соавт. (2017) исследование продемонстрировало, что послеоперационная острота зрения была лучше, если повторное лечение проводилось через 24

часа, а не сразу в тех случаях, когда потеря вакуума произошла после бокового разреза лентикулы [60]. Для повторного лечения после потери вакуума также может использоваться фоторефракционная кератэктомия (ФРК) со схожими визуальными результатами, но с большим количеством aberrаций высшего порядка (НОА), особенно сферических aberrаций [48].

***Непрозрачный пузырьковый слой.*** При обработке стромы роговицы фемтосекундными лазерными импульсами образуется плазма и возникает кавитация, которая способствует разделению тканей. Захват кавитационных пузырьков под давлением вакуума приводит к образованию непрозрачного пузырькового слоя (НПС). В ретроспективном исследовании Wang Y. с соавт. (2017) частота данного осложнения составила 0,73% (22/3004 глаза). Факторами риска образования непрозрачного пузырькового слоя являются толстая роговица, тонкая лентикула, «жесткая» роговица, большая энергия лазера и увеличенный интервал между точками воздействия лазера, увеличенная сила во время докинга или повторный докинг [109, 122, 187, 207]. Ma J. с соавт. (2018) выделяет непрозрачный пузырьковый слой на передней и задней поверхностях лентикулы. Непрозрачный слой создает трудности для хирурга при идентификации края лентикулы и иногда может привести к созданию ложных плоскостей. Лечение включает техники прижимания для определения края лентикулы. Для профилактики возможно использование орошения глазной поверхности стерильным раствором для удаления «мусора» с последующим закапыванием искусственной слезы и удалением излишков жидкости; использование техники мягкой стыковки, низкой энергии лазера и более глубокой сепарации лентикулы [72, 103, 121].

***«Черные пятна»*** представляют собой множество небольших темных островков неполного фоторазрушения после воздействия фемтосекундного лазера, и когда эти пятна образуют большую единую сливную черную область, это называется «черным островом». Частота появления «черных пятен» / островков колеблется от 0,33 до 11% в различных исследованиях



[73, 74, 212]. Причиной их возникновения может быть захват таких частиц, как капли воды [152], воздух [197] и секрет мейбомиевых желез [207], на границе между лазером и поверхностью роговицы. Мелкие пятна затрудняют выполнение процедуры, но не ухудшают результаты лечения. В случае появления «черного острова» процедура может быть прервана [35].

***Субконъюнктивальное кровоизлияние*** возникает из-за разрушения кровеносных сосудов конъюнктивы при приложении высокого давления вакуума. Это редкое осложнение, о котором сообщалось в одном исследовании с частотой 0,67% [207]. Лечение включает надавливание стерилизованными ватными палочками и интраоперационное использование сосудосуживающих глазных капель [35].

***Осложнения, связанные с разрезом – кровотечение и разрыв тканей***

Частота кровотечения колеблется от 0,93 до 7,45%. Эксцентричная стыковка с поверхностью роговицы и наличие паннуса роговицы заставляет лазерные импульсы пересекать сосуды и вызывать кровотечение. Лечение включает надавливание стерилизованными ватными палочками и интраоперационное использование сосудосуживающих глазных капель вместе с промыванием сбалансированным солевым раствором под роговичной «крышкой» [73, 74, 207].

Причины разрывов, частота которых колеблется от 2,09 до 11,05%, – это усиление манипуляций во время рассечения, меньшее место разреза и феномен Белла вместе с движением головы пациента, пока инструмент все еще находится на поверхности глаза [85, 197].

***Осложнения при диссекции лентиккулы***

***Дефекты эпителия*** при SMILE могут возникать в месте разреза или в центре. Частота возникновения дефектов эпителия в месте разреза колеблется от 0,17 до 11,25%. У некоторых хирургов эпителиальный дефект может возникнуть из-за чрезмерных хирургических манипуляций в месте разреза [152]. В одном исследовании сообщалось о дефекте центрального

эпителия у 0,3% пациентов. Однако наличие дефекта эпителия в месте разреза не влияет на визуальный результат. У пациентов с дефектом центрального эпителия в послеоперационном периоде отмечалось поверхностное воспаление [85]. Лечение включает наложение бандажной контактной линзы и использование препаратов, стимулирующих эпителизацию [74, 197, 207].

***Непреднамеренное рассечение задней плоскости и адгезия «крышки» лентикулы с невозможностью её отделения.*** Обычно сначала рассекают переднюю плоскость, а затем – заднюю. В случае непреднамеренной диссекции задней плоскости, идентификация края лентикулы становится затруднительной, что может привести к созданию ложной плоскости или адгезии «крышки» лентикулы. Частота непреднамеренного рассечения задней плоскости варьируется от 0,33 до 7% [73, 197, 207]. Были описаны различные признаки, такие как знак белого кольца, знак мениска, мерцающий знак и знак остановки, которые помогают определить правильную плоскость рассечения [87, 168, 182, 196].

***Проблемы при извлечении лентикулы*** возникают от 2,16 до 9% случаев [85, 197]. Оставшуюся лентикулу можно идентифицировать различными методами: использованием ретро-освещения с полностью расширенным зрачком, интраоперационным применением триамцинолона ацетонида, который выделяет край лентикулы [62], и проведением оптической когерентной томографии (ОКТ). Удаление остатка лентикулы может быть выполнено сразу или при повторном вмешательстве. Для удаления полностью сохраненной лентикулы могут быть выполнены ФРК или LASIK [139, 198, 199].

***Перфорация «крышки»*** (или ее разрыв) возникают из-за чрезмерного манипулирования на переднем крае лентикулы во время диссекции. Вероятность данного осложнения колеблется от 0,25 до 4,38% [73, 152, 207]. Лечение обычно консервативное, так как заживление происходит с минимальным рубцеванием с незначительным влиянием на визуальный

результат [85, 197].

**Децентрация расположения линтикулы.** Децентрированная зона абляции может привести к нежелательным абберациям и снижению остроты зрения, что может быть связано с неопытностью хирурга, интраоперационным произвольным смещением глаз и астигматизмом свыше 2,5 дптр [74, 82, 111]. Многие исследования связывают наличие ком и сферических аббераций в послеоперационном периоде с децентрацией. Предоперационная маркировка на щелевой лампе в случае астигматизма более -1,0 дптр может помочь в лучшем центрировании [35].

### ***Послеоперационные осложнения***

**Синдром сухого глаза** является наиболее частым осложнением после операции LASIK в раннем послеоперационном периоде, но его частота значительно ниже (95% против 56% через 1 неделю) после операции SMILE. У большинства пациентов, перенесших SMILE, симптомы вернулись к исходному уровню через 3 месяца [151]. Это различие может быть связано с меньшим разрезом и меньшим повреждением нервного сплетения, что приводит к уменьшению воздействия на чувствительность роговицы и выработку слезы после SMILE [42, 83]. Однако Cetinkaya S. с соавт. (2019) [43] показали, что величина разрезов в SMILE (2-, 3-, 4-мм) не влияла на симптомы сухого глаза. Уменьшение площади контакта вакуумного кольца с перилимбальной конъюнктивой во время процедуры SMILE может привести к меньшему повреждению бокаловидных клеток и меньшей выработке муцина [39, 130]. Величина применяемого во время SMILE отрицательного давления намного ниже, чем при LASIK. Это вызывает меньшее повреждение эпителиальных клеток роговицы, способствующее быстрому заживлению с уменьшением воспалительной реакции. Для профилактики синдрома сухого глаза важно провести тщательное предоперационное обследование для выявления признаков и симптомов сухости глаз. SMILE можно рекомендовать вместо LASIK, особенно у пациентов с наличием начальных явлений синдрома сухого

глаза. В послеоперационном периоде следует назначать капли без консервантов. У пациентов с тяжелыми симптомами следует назначать окклюзию слезных точек или низкую концентрацию циклоспорина [35].

**Диффузный ламеллярный кератит (ДЛК)** – неинфекционное воспалительное заболевание, которое возникает в раннем послеоперационном периоде и может варьироваться от бессимптомного помутнения на границе раздела на крае лоскута до заметного диффузного помутнения, захватывающего центр. В ретроспективном исследовании Reinstein D.Z. с соавт. (2018) частота ДЛК 1-й или 2-й степени составила 0,45% (18/4000 глаз), Wang Y. с соавт. (2019) также ретроспективно обнаружили заболеваемость 2,17% среди 6373 глаз [163, 208]. Этиология или патогенез ДЛК не ясны, но при этом задействованы множественные факторы риска: тальк с перчаток, маркер, высокоэнергетический фемтосекундный лазер, атопия, дефекты эпителия, химический токсин, бактериальный эндотоксин на инструментах и секрет мейбомиевых желез [54, 174]. В исследовании Zhao J. с соавт. (2015) общая заболеваемость составила 1,6%, что ниже, чем при LASIK [224]. Снижение заболеваемости ДЛК при SMILE происходит из-за высокой частоты импульсов и более низкой энергии импульса, используемой во время процедуры, что приводит к снижению повреждения тканей и воспалительной реакции. SMILE имеет гораздо меньший размер разреза с меньшим разрушением поверхности, воспалением и апоптозом кератоцитов [57]. Формирование лентикулы большого диаметра или тонкой лентикулы могут быть причинами развития ДЛК, возможно, из-за большей близости к лимбу, что облегчает диффузию воспалительных клеток из лимбальных сосудов. Лечение заключается в назначении интенсивного курса местных стероидов [35].

**Инфекционный кератит** встречается редко. Факторы риска включают сухость глаз, блефарит, состояние с ослабленным иммунитетом, загрязнение хирургических инструментов или окружающей среды, интраоперационное повреждение эпителия, использование контактных

линз, повторное лечение и травмы [45]. В ретроспективном исследовании Wang Y. с соавт. (2019) частота инфильтратов роговицы составила 0,39% среди 6373 глаз [208]. Для улучшения состояния глаз рекомендуется немедленное назначение антибактериальных препаратов, а также дооперационная обработка повидон-йодом и раствором антибиотика [46].

***Пострефракционная эктазия роговицы*** – серьезное осложнение, приводящее к ухудшению зрения. Теоретически SMILE сохраняет биомеханическую целостность роговицы по сравнению с LASIK, поскольку плоскость удаляемой лентиккулы глубже, чем при LASIK. Передняя строма роговицы, которая физиологически более прочна из-за сильного переплетения волокон коллагена, их повышенной плотности и более острых углов коллагеновых пучков, остается неизменной в ходе SMILE [88, 178]. Зрительная реабилитация при развитии эктазии может быть достигнута путем коррекции рефракции с использованием очков или жестких газопроницаемых контактных линз. Возможно применение кросслинкинга коллагена [3]. В тяжелых случаях может потребоваться передняя ламеллярная кератопластика [35].

***Синдром преходящей светочувствительности*** – это осложнение, связанное с фемтосекундным лазером. Это редкое и незначительное осложнение после SMILE. Обычно возникает в течение 2-8 недель после операции, основные жалобы – повышенная светочувствительность, но хорошая острота зрения и без каких-либо признаков воспаления. Этиология неизвестна, однако миграционная фаза, в которой пузырьки газа, цитокины и клеточный мусор, образующиеся во время воздействия фемтосекундного лазера, перемещаются вбок, раздражая цилиарное тело, может приводить к классическим симптомам. Данное состояние купируется назначением стероидов [71, 135, 191].

***Врастание эпителия*** происходит при попадании эпителиальных клеток во время операции или миграции этих клеток через место разреза в послеоперационном периоде. У пациента может отмечаться нарушение

зрения или ощущение инородного тела. Разрывы и диабет могут быть потенциальными факторами риска врастания эпителия после SMILE. Лечение включает промывание и удаление вросшего эпителия с помощью тупого шпателя и микровитреоретинальных щипцов с последующим зашиванием разреза [94]. В случае упорного врастания эпителия, не поддающегося стандартному лечению, после соскоба эпителия возможно применение гидрогелевого герметика для глаз [195]. В послеоперационном периоде следует назначить местно стероиды и антибиотики.

Врастание эпителия можно успешно лечить, используя неодимовый Nd:YAG-лазер или хирургическим удалением эпителия. Наконец, был разработан ряд вариантов повторного лечения после SMILE, включая поверхностную абляцию, преобразование свода («крышки») в лоскут с использованием технологии «Circle» [184] или выполнением LASIK с тонким лоскутом [161]. SMILE в настоящее время представляет собой современную распространенную технологию [154], которая обеспечивает пациентам безопасный и эффективный результат с высокими зрительными и рефракционными результатами аналогичными LASIK [65, 149, 160, 175].

***Инородные тела.*** В большом ретроспективном исследовании Wang Y. с соавт. (2019) частота данного осложнения составила 0,30% среди 6373 глаз [208]. Обычно инородные тела выявляются после операции при осмотре с помощью щелевой лампы, и их следует тщательно дифференцировать от воспалительной или инфекционной реакции. Это может быть тальк с перчаток, волокна губок, используемых для сушки поверхности глаза, металлические частицы от инструментов, секрет мейбомиевых желез и ресницы [128]. Большая часть указанного «мусора» поддается биологическому разложению и не вызывает воспаления. Однако в случае, если он затрагивает центральную зрительную ось или подозревается, что он вызывает воспаление, лечение включает промывание. Нерегулярный астигматизм и ДЛК являются возможными осложнениями попадания «мусора» [174].

**Точечные эрозии эпителия.** В том же ретроспективном исследовании Wang Y. с соавт. (2019) их частота составила 0,39% среди 6373 глаз. Они могут быть связаны с синдромом сухого глаза. Лечение включает увлажняющие глазные капли, профилактическое назначение антибиотиков и стероидов.

**Микроискажения боуеновой мембраны** выявлялись с помощью ОКТ после SMILE, т.к. более характерны для SMILE, чем для FemtoLASIK [217]. Эти микроискажения чаще встречались в нижнем квадранте в 1-й день после операции и были связаны с увеличением толщины лентикулы или ошибками рефракции. Однако они не оказали значительного влияния на долгосрочные визуальные результаты [150]. Luo J. с соавт. (2015) обнаружили, что пациенты с миопией свыше -6 дптр имели больше микроискажений, чем с миопией от -3 до -6 дптр (65% против 30,8%) [120]. В исследовании Shetty R. с соавт. (2016) установлено, что интраоперационная репозиция «крышки» снижает степень микроискажений [183].

**Измененная биомеханика роговицы.** Биомеханические свойства роговицы очень важны для снижения риска послеоперационной эктазии. Несколько исследований показали, что большее снижение гистерезиса роговицы и фактора сопротивления роговицы наблюдалось после LASIK, чем после SMILE [36, 94, 205, 213], особенно в раннем послеоперационном периоде. В исследовании Kanellopoulos A.J. с соавт. (2018) было обнаружено, что снижение прочности на разрыв, измеренное с помощью экстензиометрии, сравнимо между LASIK и SMILE при коррекции более высокой степени миопии, но наблюдалось меньшее снижение прочности при LASIK, чем при SMILE, для группы с низкой степенью миопии. Это можно объяснить тем, что для достижения той же коррекции SMILE требуется удаление большего количества ткани, чем при LASIK [95].

#### **1.4.4. Новые возможности. Имплантация стромальной лентиккулы**

Растущая популярность SMILE предоставляет хирургам тысячи донорских лентиккул, которые потенциально могут быть использованы для лечения пресбиопии [32, 86], гиперметропии [44, 110, 149] и эктатических заболеваний роговицы, например, кератоконуса [12, 22, 124]. Более высокая точность фемтосекундного лазера позволяет качественно создавать стромальные лентиккулы [17] и имеет преимущества перед коммерчески выпускаемыми синтетическими вкладками в аспекте биосовместимости, сохранении потока питательных веществ в строме и снижении риска экстррузии. С другой стороны, эти биологические вкладки имеют низкий, но потенциальный риск отторжения, не смотря на правила глазных банков и трансплантации роговицы для обеспечения качественного донорского материала и его безопасности. Предоперационная децеллюляризация этих донорских лентиккул может снизить риск отторжения [21, 22, 116, 170].

Предварительные клинические результаты исследования предполагают биосовместимость, безопасность и долгосрочную прозрачность этих имплантатов *in vivo* [22, 86, 110, 124, 149]. Однако одним из основных ограничений является непредсказуемость рефракционного результата, который зависит от ремоделирования стромы как «вкладки», так и стромы реципиента, что приводит к значительной недокоррекции [30, 53, 114, 149]. Требуются дальнейшие исследования с более крупными выборками, более длительное наблюдение, уточнение техники и номограммы лечения. С другой стороны, обнадеживающие результаты сообщаются при запущенном кератоконусе, когда точный результат рефракции не является целью, но стабильность рефракции может отсрочить необходимость трансплантации роговицы [22, 124]. Стромальные лентиккулы (плоской или отрицательной формы мениска) и сегменты аллогенного стромального кольца использовались в клинических испытаниях при кератоконусе, показав умеренное улучшение всех визуальных, рефракционных и кератометрических параметров [33, 49, 210].



#### **1.4.5. Сравнение эффективности LASIK и SMILE**

Существует множество исследований, сравнивающих результаты SMILE и LASIK [42, 56, 96, 99, 101, 108]. Zhang Y. с соавт. (2016) провели систематический обзор и метаанализ 11 исследований, сравнивающих SMILE с LASIK. Авторы не обнаружили существенной разницы между двумя процедурами с точки зрения сферозэквивалента рефракции, процента глаз, теряющих одну или несколько строчек максимально корригируемой остроты зрения (МКОЗ) вдаль или доли глаз, достигающих некорригированной остроты зрения (НКОЗ) 20/20 или 1,0 и выше, и процента глаз в пределах  $\pm 1,00$  дптр от целевых значений [222]. В недавнем исследовании сравнивали 2-летние визуальные и рефракционные результаты между SMILE и операцией LASIK. Точность была значительно выше в группе SMILE: 100% глаз достигли послеоперационного сферозэквивалента в пределах  $\pm 0,5$  дптр по сравнению с 73% глаз в группе LASIK. Более того, была замечена значимая корреляция между регрессом миопии и изменениями в кератометрических показателях от 3 месяцев до 2 лет после LASIK, но не после SMILE, что позволяет сделать вывод, что SMILE предлагает лучшие отдаленные рефракционные результаты, чем LASIK с применением волнового фронта в течение 2-летнего периода наблюдения после коррекции миопии и миопического астигматизма [28, 29].

Исследования, сравнивающие результаты SMILE с другой безопасной процедурой – фоторефракционной кератэктомией (ФРК) или поверхностной абляцией [63, 220], также показали сопоставимые результаты с обеими процедурами с точки зрения визуальных результатов и предсказуемости рефракции при миопии слабой степени. Однако в сравнительном исследовании SMILE показала более высокую безопасность по сравнению с группой ФРК, в которой на 4 глазах была потеря 1 строчки МКОЗ из-за помутнения роговицы (хейза), и лучшую удовлетворенность пациентов из-за минимального послеоперационного дискомфорта и значительно меньшей

индукции aberrаций высокого порядка, что приводило к превосходным результатам качества зрения [61]. Эти результаты были лучше, чем у Yildirim Y. с соавт. (2016) при миопии слабой степени, возможно, по мнению авторов, из-за применения 10% номограммы, использования больших оптических зон и увеличения толщины периферической части линтикулы для облегчения ее безопасного извлечения [220].

SMILE имеет два основных преимущества перед LASIK: более быстрое уменьшение и исчезновение симптомов сухого глаза и меньшая индукция сферической aberrации [75, 134, 175, 200]. Оба эти преимущества являются следствием минимально инвазивного разреза, который обеспечивает максимальное сохранение передней иннервации роговицы, а также ее структурную целостность.

С биомеханической точки зрения SMILE имеет теоретическое преимущество перед LASIK за счет сохранения более «устойчивой» стромы, то есть SMILE приводит к большей биомеханической стабильности. Эта повышенная биомеханическая стабильность объясняется отсутствием лоскута и уменьшением воспалительного ответа [40, 104, 115, 221]. Randleman J.B. с соавт. (2008) и Scarcelli G. с соавт. (2012) продемонстрировали, что прочность стромы уменьшается от передней части к задней в центральной области роговицы [153, 172]. Petsche S.J. с соавт. (2012) также подтвердили, что прочность роговицы уменьшается по мере увеличения глубины стромы [147]. Поскольку при SMILE передняя, самая прочная, часть стромы продолжает обеспечивать прочность роговицы в послеоперационном периоде. Это было оценено с помощью теоретического [157], элементного моделирования [178, 186] и лабораторных экспериментов [188]. Клинический эффект – меньшая индукция сферической aberrации по сравнению с LASIK [145]. Следовательно, можно увеличить диаметр оптической зоны с помощью SMILE, дополнительно уменьшив индукцию сферической aberrации без ущерба для биомеханики роговицы по сравнению с аналогичными исходными данными

при LASIK [52].

Одна из проблем LASIK – повреждение иннервации роговицы, что приводит к синдрому сухого глаза. В таком случае процедура SMILE, которая уменьшает повреждение нервных волокон, может быть предпочтительной [134]. Предыдущие исследования показали небольшое изменение послеоперационной чувствительности роговицы после операции SMILE по сравнению с FemtoLASIK [201, 209]. Доказательства уменьшения синдрома сухого глаза подтвердились дальнейшими исследованиями регенерации роговичного нерва [55] и восстановления чувствительности роговицы [155].

Недавно опубликованный метаанализ показал превосходство SMILE в сравнении с FemtoLASIK с точки зрения времени разрыва слезной пленки, показателей индекса изменения поверхности глаза («ocular surface disease index»), чувствительности роговицы и плотности суббазальных нервов роговицы [26, 102]. Сообщалось также о лучшем качестве зрения после SMILE, чем после LASIK, например, меньшем количестве aberrаций высоких порядков и лучшей контрастной чувствительности [59, 65]. Потенциальные преимущества SMILE перед LASIK также включают меньшие потребности в энергии лазера [164] и более низкое давление во время фемтосекундной лазерной процедуры [25].

Техника без лоскута, меньший разрез, более быстрое восстановление и минимальный послеоперационный синдром сухого глаза дают определенные преимущества SMILE перед LASIK, что может сделать этот метод более популярным в будущем [34, 106]. Однако большинство исследований сообщают о более медленном восстановлении остроты зрения после SMILE по сравнению с LASIK [89, 90]. Тем не менее, послеоперационные исходы SMILE похожи на исходы после FemtoLASIK [222]. Возможно, еще более важно то, что по сообщениям пациентов послеоперационные симптомы и качество жизни, связанные со зрением, схожи после SMILE и LASIK [27, 51].

Стоит учитывать, что операция SMILE технически более сложна, чем LASIK, поскольку включает ручное рассечение ламеллярной оболочки роговицы с последующим плавным удалением линзы. Таким образом, при небольшом опыте хирурга может отмечаться невозможность удаления линтикулы, сохранение фрагментов линтикулы и ятрогенное рубцевание стромы – все это может привести к ухудшению визуальных результатов [104, 197]. Этот аспект мог бы объяснить, почему результаты, полученные из ранних сообщений о SMILE, сильно зависят от хирурга и, как было показано, сильно различаются [52]. Например, в одном исследовании сообщалось, что SMILE уступала топографически ориентированному LASIK с точки зрения визуальных результатов; что отражало и большинство других опубликованных исследований [96, 97]. Дальнейшая корректировка номограмм, усовершенствование программного обеспечения, появление системы слежения (трекинга), компенсация циклоторсии и оптимизация энергии фемтосекундного лазера могли бы улучшить результаты SMILE [2, 13, 52].

Обобщенное сравнение операций SMILE и LASIK представлено в Таблице 2.

Таблица 2 – Сравнение процедур LASIK и SMILE

Операция	Краткое описание методики	Наиболее часто корректируемые ошибки рефракции	Хирургическая техника	Преимущества	Недостатки
Femto LASIK	Создание лоскута роговицы и абляция ткани роговицы под лоскутом с возвращением лоскута на место для завершения процедуры	Близорукость, дальнозоркость, астигматизм, пресбиопия	Лоскут выкраивается с помощью фемтосекундного лазера или микрокера-тома, затем лоскут помещается обратно поверх фотоабляиро-	Быстрое восстановление с минимальной тканевой реакцией и минимальным дискомфортом	Возможны осложнения, связанные с лоскутом, осложнения, связанные с роговицей (такие как инфекция, рубцевание и эктазия) редки

			ванной лазером стромы роговицы		
SMILE	Разрез фемтосекундным лазером и удаление линтикулы через небольшой разрез	Близорукость, астигматизм (в настоящее время изучается гиперметропия)	Фемтосекундный лазер создает линзу в роговице. Пластинчатая диссекция и удаление линтикулы через 2 мм разрез роговицы	Меньше вызывает сухость глаз, безлоскутная, сохраняется структура ткани передней стромы роговицы, минимальное воспаление и дискомфорт	Вмешательство технически более сложное, осложнения включают неполное удаление линтикулы, потерю вакуума

Таким образом, в настоящее время методика SMILE зарекомендовала себя эффективной и безопасной у пациентов с миопией и миопическим астигматизмом благодаря технике без лоскута, минимальному разрезу, быстрому восстановлению и низкой частоте развития синдрома сухого глаза в послеоперационном периоде. Указанные особенности дают определенные преимущества SMILE перед LASIK, что может сделать этот метод более популярным в будущем. Однако требуются дальнейшие исследования для уточнения ниши применения технологии, способов профилактики и устранения возможных осложнений и более точной физиологической, анатомической и функциональной оценки результатов.

Возможность изменения положения и центрирования выкраиваемой линтикулы после достижения вакуума, снижение риска потери вакуума, интраоперационная ОКТ, позволяющая оценить положение линтикулы непосредственно перед её выкраиванием, высокая частота работы лазера для более гладкой поверхности и более простого отделения линтикулы при минимизации тканевых мостиков, побудили перейти к разработке оптимизированной технологии экстракции линтикулы роговицы.

## **ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Дизайн исследования включал в себя экспериментальную часть работы с подбором энергетических параметров лазера для оптимизированной технологии экстракции лентиккулы роговицы (ОТЭЛР) и анализом анатомо-топографических характеристик зоны фемтодиссекции лентиккулы на изолированных глазах животных (50 глаз), а также открытое проспективное рандомизированное клиническое исследование. Выборочная совокупность составила 103 пациента (103 глаза). В исследовании участвовали пациенты, проходящие по стандартным критериям отбора для кераторефракционных операций.

### **2.1. Общая характеристика пациентов**

Клиническое исследование выполнялось на базе отдела лазерной рефракционной хирургии ФГАУ «НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России в период с 2019 по 2021 гг.

Учитывались следующие критерии включения: возраст от 18-40 лет, миопия высокой и средней степени.

Критерии исключения: подозрение на скрытый кератоконус и прочие эктазии роговицы, роговичные рубцы, выраженная патология слезной пленки (при тесте Ширмера менее 10 мм), конъюнктивиты любой этиологии, сопутствующая ретиальная патология (макулопатии, разрывы и отслойки сетчатки), пациенты с системными заболеваниями, принимающие стероидные гормоны и иммунодепрессанты, беременные.

Исследование включило результаты 103 рефракционных операций. Прооперирован 31 мужчина (30,1%) и 72 женщины (69,9%). Средний возраст составил  $29,0 \pm 6,7$  лет. Срок наблюдения после операции – от 6 до 12 месяцев.

Для исключения эффекта «парных глаз» у каждого пациента в исследование были включены результаты лечения одного глаза.

Пациенты были разделены на три группы в зависимости от методики лечения: ОТЭЛР, СТЭЛР (стандартная технология экстракции линтикулы роговицы, ReLEx SMILE) и FemtoLASIK.

Все группы были сопоставимы по возрасту (ANOVA,  $p=0,09$ ). Средний возраст пациентов в группе ОТЭЛР составил  $28,8\pm 6,4$  лет, в группе СТЭЛР (ReLEx SMILE) –  $31,5\pm 7,3$  лет, в группе FemtoLASIK –  $27,6\pm 6,1$  лет. Группы были сравнимы по полу: доля мужчин составила 31,4% (16 из 51) в группе ОТЭЛР, 33,3% (10 из 30) – в группе СТЭЛР (ReLEx SMILE), 22,7% (5 из 22) – в группе FemtoLASIK (Таблица 3). Различия между группами по полу были статистически незначимы (критерий хи-квадрат = 0,757, асимптотическая значимость (2-сторонняя)  $p = 0,685$ ).

Таблица 3 – Соотношение пациентов по полу в группах исследования

Пол		Метод лечения			Всего
		ОТЭЛР	СТЭЛР (ReLEx SMILE)	FemtoLASIK	
мужской	Количество, N	16	10	5	31
	Доля, %	31,4%	33,3%	22,7%	30,1%
женский	Количество, N	35	20	17	72
	Доля, %	68,6%	66,7%	77,3%	69,9%
Всего	Количество, N	51	30	22	103
	Доля, %	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

## 2.2. Методы клинического обследования пациентов

Перед проведением лазерной рефракционной операции всем пациентам выполняли полное офтальмологическое обследование, включающее стандартные и специальные методы диагностики, на базе ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова»

Минздрава России.

**Биомикроскопия** – осмотр переднего отрезка глаза; проводили с помощью щелевой лампы SL 120 («Carl Zeiss Meditec AG», Германия).

**Визометрия** – определение НКОЗ и МКОЗ в естественных условиях и при медикаментозном мидриазе (после 3-кратной инстилляцией комбинированного препарата, содержащего тропикамид 8 мг и фенилэфрина гидрохлорид 50 мг в 1 мл раствора, с интервалом 15 минут); выполняли с использованием проектора знаков (АСР 8, «Торсон», Япония) и фороптера (CV 5000, «Торсон», Япония). За максимальную остроту зрения принимали значение 1,0 по таблице Сивцева-Головина.

**Офтальмометрия** – измерение рефракции роговицы в центральной зоне; проводили с помощью авторефрактометра (KR-8900, «Торсон», Япония).

**Рефрактометрия** – объективное измерение клинической рефракции проводили в естественных условиях и при медикаментозном мидриазе (после 3-кратной инстилляцией комбинированного препарата, содержащего тропикамид 8 мг и фенилэфрина гидрохлорид 50 мг в 1 мл раствора, с интервалом 15 минут) с использованием авторефрактометра (KR-8900, «Торсон», Япония).

**Тонометрия** – измерение роговично компенсированного внутриглазного давления (ВГД); выполняли с помощью бесконтактного авторефкератотонометра с функцией пахиметрии Tonoref III («Nidek Co», LTD, Япония).

**Пахиметрия** – проводили на ультразвуковой установке эхоскан US-1800 («Nidek Co», LTD, Япония).

**Офтальмоскопия** – осмотр глазного дна выполняли с помощью трехзеркальной линзы Гольдмана («Keeler», США).

#### **Специальные методы диагностики**

**Видеокератотопографию роговицы** выполняли с использованием кератотопографа сканирующего типа Pentacam HR («Oculus Optikgerate



GmbH», Германия). Получение изображений на данном приборе основывалось на принципе Шеймпфлюга. За 2 секунды работы вращающихся Шеймпфлюг камер (от 0° до 180° по окружности роговицы) возможно получить до 50 изображений срезов переднего отрезка глаза. После обработки снимков «Pentacam» составляет следующие карты: топографии роговицы с ее преломляющей силой, карты элевации передней и задней поверхностей роговицы, а также пахиметрическую карту.

**ОКТ-исследование** проводили на приборе спектрального принципа действия RTVue-100 (Optovue, США) (Рисунок 1). Регистрировали следующие значения: толщина роговицы в центральной зоне (до 3 мм) и на периферии (9,5-12 мм) до и после операции, толщина сформированного роговичного клапана (начало среза, центральная зона, окончание среза). Исследование проводили по программам Cross-Line Raster (CLR).



Рисунок 1 – Оптический когерентный томограф RTVue-100 («Optovue», США)

Для оценки выраженности интраоперационного осложнения фемтодиссекции роговичного клапана в виде непрозрачного пузырькового слоя (НПС) была предложена оригинальная методика оценки распространённости. На Рисунке 2 схематично изображена роговица, разделённая на восемь секторов по 45°. В зависимости от степени распространённости НПС в роговице данные сектора суммировались. Таким

образом, удалось объективным критерием выразить распространённость НПС в роговице. Пример расположения и распространения НПС в роговице при выполнении FemtoLASIK приведен на Рисунке 3.

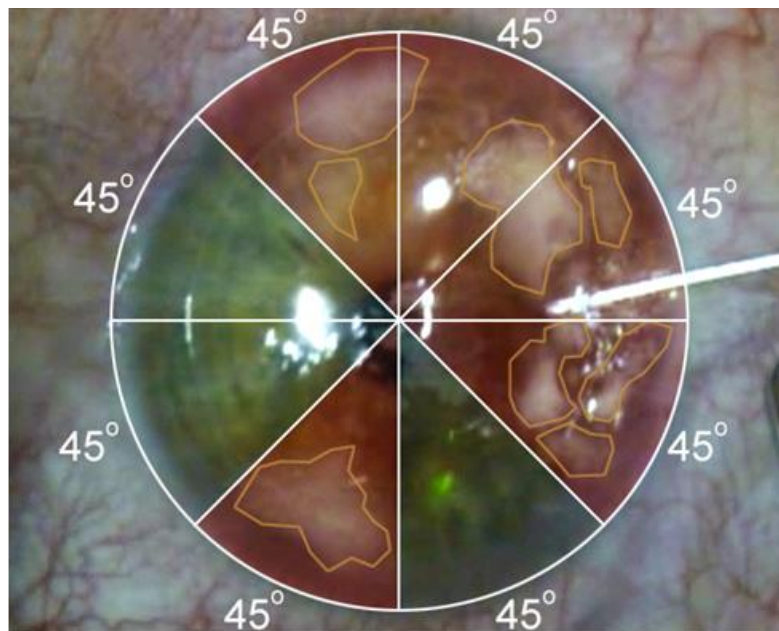


Рисунок 2 – Схема измерения распространённости непрерывного пузырькового слоя в роговице по секторам в 45°

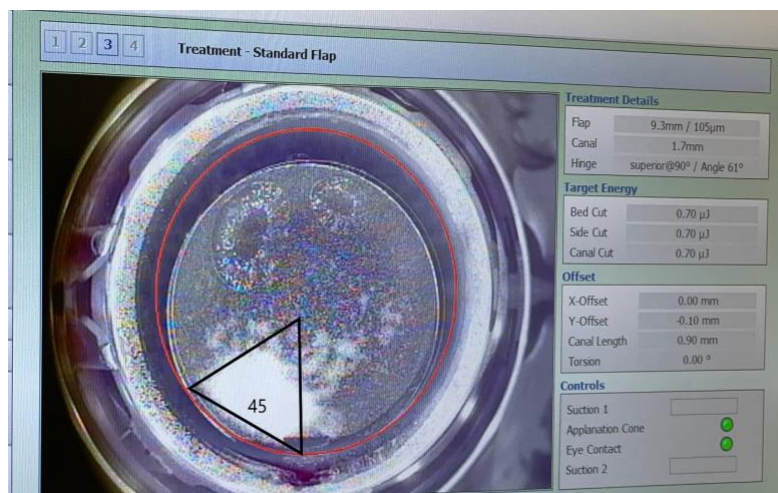


Рисунок 3 – Пример расположения и распространения непрозрачного пузырькового слоя в роговице при выполнении FemtoLASIK

### 2.3. Хирургическое оборудование

**Фемтосекундная лазерная система.** Операции по методу ОТЭЛР выполняли при помощи фемтолазерной системы Femto LDV Z8 («Ziemer», Швейцария) – твердотельный лазер с длиной волны 1045 нм и частотой следования импульсов 5 МГц (Рисунок 4). Установка отличается мобильностью и может перемещаться между операционными, оптическая система устроена особенным, в сравнении с другими лазерными системами, образом: имеется рукоятка, с помощью которой хирург выполняет подведение «стыковочной» платформы лазера (Рисунок 5) для расположения на роговице пациента. На мониторе, установленном на лазере, проводится программирование всех операционных параметров технологии ОТЭЛР (Clear), а также осуществляется визуальный контроль всех этапов операции. Удаление линтикулы (экстракция) выполняется под оптическим увеличением (микроскопом).



Рисунок 4 – Фемтосекундная лазерная установка Femto LDV Z8 («Ziemer», Швейцария)



Рисунок 5 – Оптический тракт и стыковочная платформа фемтосекундной лазерной установки Femto LDV Z8

Во второй группе пациентов выполняли операцию ReLEx SMILE, для чего была использована фемтосекундная лазерная установка VisuMax («Carl Zeiss Meditec», Германия) (Рисунок 6).



Рисунок 6 – Фемтосекундная лазерная установка VisuMax

Перед операцией ReLEx SMILE выполняли местную капельную анестезию. После «стыковки» фемтосекундным лазером VisuMax

выкраивали интрастромальную линтикулу в режиме «fast mode» с энергией в пятне от 130 до 140 нДж. Минимальная толщина линтикулы составила 15 мкм на периферии. Диаметр роговичного кармана – 7,9 мм (применяли Treatment Pack размера «S»), толщина роговичного кармана – 110 или 120 мкм. С помощью специальных шпателей или комбинирования шпателя и пинцета из роговичного «кармана» через малый надреза от 2,0 до 4,0 мм каждый на «10.30» удаляли линтикулу. Оперированный глаз удерживали с контралатеральной стороны от рабочего шпателя фиксационным хирургическим пинцетом.

Операции FemtoLASIK в третьей группе выполняли на фемтосекундной лазерной установке FS200 и эксимерном лазере WaveLight EX 500 («Alcon Laboratories», Inc., США) (Рисунок 7).

Фемтосекундная лазерная установка FS200 имеет следующие физико-технические характеристики: частота следования импульсов – 200 кГц, длина волны – 1030 нм, энергия в импульсе – 0,7 мкДж, фокусировка лазерного пятна – 5 мкм (Рисунок 8). При этом время формирования стандартного роговичного клапана (диаметром 8,0 мм, толщиной 120 мкм) – 6-7 сек. Для этого метода характерны широкие возможности в программировании архитектуры клапана («персонализации» положения ножки, глубины, диаметра, угла формирования края клапана) и в изменении его расположения непосредственно на мониторе лазера после выполненной стыковки, при этом отхождение кавитационных пузырьков происходит по автоматически формируемому каналу в ножке роговичного клапана.



Рисунок 7 – Сплит-система: фемтосекундная лазерная установка FS200 и эксимерный лазер WaveLight EX-500

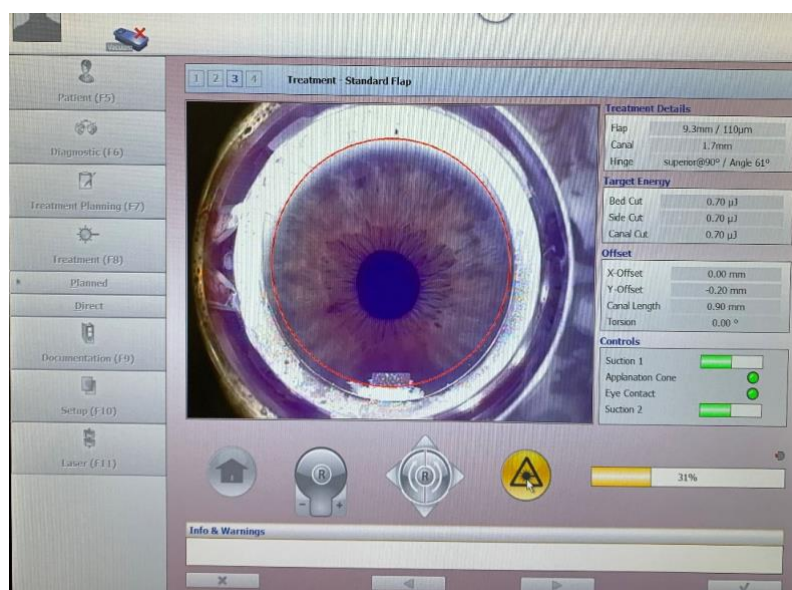


Рисунок 8 – Пример энергетических параметров фемтосекундного лазера FS 200 при формировании клапана роговицы

Клиническое наблюдение в послеоперационном периоде выполняли на 7-й день и через 1, 6 и 12 месяцев после операции. Оценку результатов кераторефракционной операции проводили согласно общепринятым международным стандартам. Оценивали *стабильность* результатов в динамике: сферический компонент рефракции, оптическая сила цилиндра, НКОЗ, МКОЗ, центральная кривизна роговицы, толщина роговицы.

**Предсказуемость** – определение попадания в целевую рефракцию (девиация от запланированного результата по сферическому компоненту рефракции в дптр). **Безопасность** – определение доли глаз в %, которые потеряли строки МКОЗ, численная оценка потерянных строк. **Эффективность** – определение доли глаз в % с НКОЗ 0,5 и выше, 0,8 и выше, 1,0 и выше.

#### **2.4. Методы статистической обработки результатов**

Статистическую обработку данных проводили с использованием компьютерных программ IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM, США) и Microsoft Office Excel 2013 (Microsoft, США). Характер распределения данных определяли при помощи критерия Колмогорова-Смирнова (K). Результаты представлены в виде  $M \pm SD$ , где M (Mean) — среднее арифметическое значение, SD (standard deviation) — стандартное отклонение для данных, имеющих нормальное распределение. Данные, имеющие распределение, отличное от нормального, представлены в виде медианы (25-й перцентиль; 75-й перцентиль) и межквартильного размаха. Различия между группами оценивали методами параметрической (ANOVA) и непараметрической (критерий Краскела-Уоллиса) статистики. Использовали также апостериорные тесты для дальнейшего попарного сравнения групп. Для сравнения данных до и в различные сроки после операции использовали критерий Фридмана. Статистически значимыми различия в оцениваемых показателях признавали при значении  $p < 0,05$ .

##### **Проверка на нормальность распределения**

После проверки на нормальность с использованием критерия Колмогорова-Смирнова (K) были получены следующие результаты (Таблица 4).

Таблица 4 – Значения показателей, отличных от нормального распределения

Показатели	Критерий Колмогорова-Смирнова (K)	Достоверность
До операции		
Сфера	K=0,101	p=0,012
Оптическая сила цилиндра	K=0,212	p<0,001
МКОЗ	K=0,404	p<0,001
НКОЗ	K=0,224	p<0,001
КОЗ	K=0,411	p<0,001
ВГД	K=0,119	p=0,023
Кератометрия k1 ах	K=0,308	p<0,001
Кератометрия k2 ах	K=0,168	p<0,001
Через 7 дней после операции		
Сфера	K=0,179	p<0,001
Оптическая сила цилиндра	K=0,166	p<0,001
НКОЗ	K=0,334	p<0,001
КОЗ	K=0,348	p<0,001
Ось цилиндра	K=0,158	p=0,001
Кератометрия k1 ах	K=0,286	p<0,001
Через 1 месяц после операции		
Сфера	K=0,209	p<0,001
Оптическая сила цилиндра	K=0,163	p<0,001
Толщина роговицы	K=0,108	p=0,008
НКОЗ	K=0,378	p<0,001
КОЗ	K=0,462	p<0,001
Ось цилиндра	K=0,214	p<0,001
Кератометрия k1 ах	K=0,307	p<0,001
Через 6 месяцев после операции		
Сфера	K=0,217	p<0,001
Оптическая сила цилиндра	K=0,179	p<0,001
Толщина роговицы	K=0,136	p=0,002
НКОЗ	K=0,433	p<0,001
КОЗ	K=0,452	p<0,001
Ось цилиндра	K=0,151	p=0,017
Кератометрия k1 ах	K=0,294	p<0,001
Через 12 месяцев после операции		
Сфера	K=0,232	p<0,001
Оптическая сила цилиндра	K=0,209	p<0,001
Толщина роговицы	K=0,138	p=0,002
НКОЗ	K=0,430	p<0,001
КОЗ	K=0,430	p<0,001
Ось цилиндра	K=0,162	p=0,01
Кератометрия k1 ах	K=0,288	p<0,001



Кроме того, отличны от нормального распределения:

- изменения остроты зрения (НКОЗ после операции – МКОЗ до операции) через 7 дней после операции ( $K=0,371$ ,  $p<0,001$ ); потери строчек (МКОЗ до операции – НКОЗ после операции) через 7 дней после операции ( $K=0,374$ ,  $p<0,001$ );

- изменения остроты зрения через 1 месяц после операции ( $K=0,398$ ,  $p<0,001$ ); потери строчек через 1 месяц после операции ( $K=0,398$ ,  $p<0,001$ );

- изменения остроты зрения через 6 месяцев после операции ( $K=0,461$ ,  $p<0,001$ ); потери строчек через 6 месяцев после операции ( $K=0,461$ ,  $p<0,001$ );

- изменения остроты зрения через 12 месяцев ( $K=0,468$ ,  $p<0,001$ ), потери строчек через 12 месяцев ( $K=0,468$ ,  $p<0,001$ ).

Результаты проверки на нормальность показателей, имеющих нормальное распределение, представлены в Таблице 5.

Таблица 5 – Значение показателей, имеющих нормальное распределение

Период	Показатель	Значение показателя	Значение критерия Колмогорова-Смирнова	Уровень значимости, р
-	Возраст, лет	$29\pm 6,7$	0,08	0,11
До операции	Толщина роговицы, мкм	$534,0\pm 34,4$	0,06	0,2
	Центр, D	$43,9\pm 1,2$	0,06	0,2
	Глубина передней камеры, мм	$3,7\pm 0,3$	0,06	0,2
	k1, D	$43,4\pm 1,4$	0,09	0,2
	k2, D	$44,4\pm 1,5$	0,07	0,2
Через 7 дней после операции	Толщина роговицы, мкм	$449,0\pm 30,4$	0,09	0,2
	Центр, D	$38,7\pm 1,8$	0,05	0,2
	k1, D	$38,1\pm 1,8$	0,08	0,2

	k2, D	38,8±1,8	0,07	0,2
	k2 ах, °	92,0±15,4	0,11	0,051
Через 1 месяц после операции	Центр, D	39,0±1,8	0,08	0,2
	k1, D	38,4±1,8	0,08	0,2
	k2, D	39,10±1,8625 1	0,08	0,2
	k2 ах, °	90±14,038	0,11	0,199
Через 6 месяцев после операции	Центр, D	38,99±1,8530 8	0,06	0,2
	k1, D	38,42±1,5992 7	0,08	0,2
	k2, D	39,17±1,5912 8	0,07	0,2
	k2 ах, °	90±14,433	0,10	0,2
Через 12 месяцев после операции	Центр, D	38,72±1,8243 9	0,07	0,2
	k1, D	38,37±1,5667 7	0,08	0,2
	k2, D	39,11±1,5367 0	0,08	0,2
	k2 ах, °	90±14,297	0,09	0,2

## **ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Целью экспериментальной части работы явилось определение предпочтительных физико-технических параметров фемтосекундного лазера, а также оптимальных анатомо-топографических характеристик формируемой линтикулы, позволяющих достичь высокой эффективности и безопасности операций.

Для достижения поставленной цели было необходимо решить следующие задачи:

1) на основании экспериментальных данных формирования линтикулы на кадаверных глазах животных подобрать параметры фемтосекундного лазера (плотность энергии, частота следования импульсов);

2) на основании данных морфометрических параметров линтикулы роговицы кадаверных глаз животных, полученных в процессе интраоперационного ОКТ-контроля, оценить глубину залегания линтикулы;

3) разработать номограмму оптимальных анатомо-топографических значений линтикулы роговицы и рефракционных целевых показателей при коррекции миопии с помощью оптимизированной технологии экстракции линтикулы.

### **3.1. Подбор параметров фемтосекундного лазера в эксперименте на изолированных глазах животных**

Экспериментальные исследования базировались на результатах изучения параметров лазера на 50 изолированных свиных глазах.

В зависимости от исследуемых энергетических параметров лазера изолированные глаза животных были разделены на две группы,

характеристики которых представлены в Таблице 6. Первая группа параметров отличалась использованием импульсов меньшей продолжительности, большей частоты и меньшей энергии. В каждой из групп на 13 глазах создавали газоотводящий канал (ГОК), 12 глаз составили контроль.

Таблица 6 – Распределение изолированных глаз экспериментальных животных в зависимости от параметров лазера

Характеристика	Параметры 1		Параметры 2	
	с ГОК 1	без ГОК 1	с ГОК 2	без ГОК 2
Количество глаз, n	13	12	13	12
Тип лазера	Твердотельный, ИК		Твердотельный, ИК	
Длина волны, нм	1045±10		1045	
Продолжительность импульса, фс	200		300	
Частота повторения импульсов, МГц	5		4	
Энергия импульса, нДж	5		10	
Акустическая энергия	Низкая		Низкая	

На Рисунке 9 приведено изображение роговицы при использовании первой группы энергетических параметров лазера при выполнении операции.

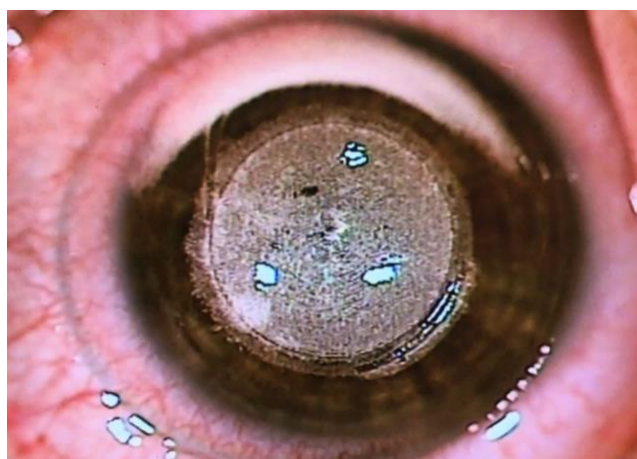


Рисунок 9 – Фото роговицы с использованием первой группы энергетических параметров лазера, с формированием газоотводящего канала

Анализ возникновения НПС показал меньшее значение данного показателя на глазах с газоотводящим каналом –  $35,7^0$ , однако различия были статистически незначимы ( $p>0,05$ ). Со степенью распространения НПС связано исследуемое качество верхней и нижней поверхностей лентикулы, наличие или отсутствие тканевых мостиков и легкость механической сепаровки, которая оценивалась по 5-балльной шкале. При создании газоотводящего канала сепаровка не сопровождалась какими-либо значимыми трудностями и наличием тканевых мостиков и была оценена на 1 балл, в отличие от контроля, где она была оценена в 3 балла, что говорит о предпочтительном использовании газоотводящего канала.

Таким образом, на основании экспериментальных данных формирования лентикулы на кадаверных глазах животных была доказана необходимость создания газоотводящего роговичного канала и были определены следующие энергетические параметры низкоэнергетической высокочастотной фемтосекундной лазерной установки для технологии ОТЭЛР: продолжительность импульса – 200 фс, частота повторения импульсов – 5 МГц, энергия импульсов – 5 нДж.

### **3.2. Оценка глубины залегания лентикулы на основании экспериментальных данных морфометрических параметров лентикулы роговицы кадаверных глаз животных**

Для проведения исследования была выполнена ОКТ роговицы на изолированном кадаверном глазе животного (Рисунок 10).



Рисунок 10 – Выполнение оптической когерентной томографии роговицы на изолированном кадаверном глазе животного

Результаты ОКТ-исследования показали, что значения измеренного полученного угла вреза входного разреза между первой и второй группами статистически значимо не отличаются ( $p > 0,05$ ) (Рисунки 11, 12, Таблица 7).

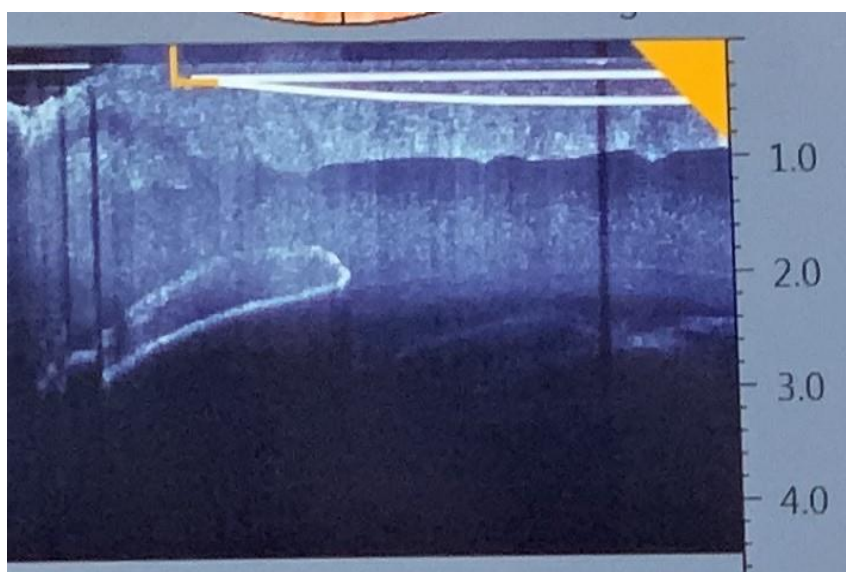


Рисунок 11 – Интраоперационная ОКТ с планированием расположения лентикулы роговицы при технологии ОТЭЛР

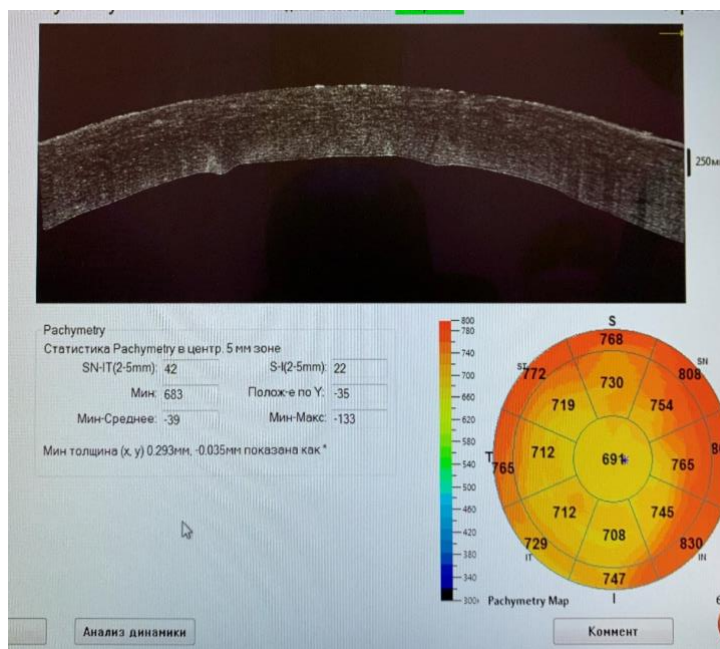


Рисунок 12 – Оптическая когерентная томография роговицы

Таблица 7 – Анатомо-топографические характеристики лентикулы в группах изолированных глаз животных

Характеристика	Параметры 1	Параметры 2
Числовая апертура	Близко к 1	0,7
Размер пятна фокусировки, мкм	0,5	1,0
Время создания лентикулы, сек	15-20	20-30
Размер каверн, создаваемых лазером, мкм	Менее 1,0	2,0
Толщина края лентикулы, мкм	20,0	5,0
Диаметр лентикулы, мм	6,0-7,0	6,5-7,5
Глубина «САР» / Толщина крышки, мкм	110-120	120-140

По результатам анализа анатомо-топографических параметров лентикулы (см. Таблицу 7) имеется статистически незначимая разница в измеренной полученной глубине расположения лентикулы роговицы между группой с энергетическими параметрами 1 и группой с энергетическими параметрами 2 ( $p > 0,05$ ). В первой группе имеется более поверхностное расположение крышки лентикулы (110-120 мкм), чем во второй группе (120-

140 мкм), что соответствует запланированным значениям. Более близкое к заданному параметру значение толщины роговичной лентиккулы также наблюдалось в первой группе (20 мкм против 5 мкм во второй группе). Данное значение было получено путем математического вычитания толщины роговицы до операции по данным ОКТ и определения этих же значений в центре после выполненной операции (экстракции лентиккулы).

Полученные в исследовании значения анатомо-топографических характеристик лентиккулы роговицы (диаметр, толщина) также были более близки к расчетным в группе с энергетическими параметрами 1 (Таблица 8).

Таблица 8 – Результаты оптической когерентной томографии роговицы, интра- и послеоперационные измерения ( $M \pm \sigma$ )

Параметры лентиккулы	Параметры 1	Параметры 2
Количество глаз, n	25	25
Заданная толщина лентиккулы, мкм	100	100
Полученная математически рассчитанная толщина удаленного слоя после операции, мкм	95,42±5,24	91,51±8,46
Заданный диаметр лентиккулы, мм	7,5	7,0
Измеренный диаметр лентиккулы (Пентакам), мм	7,3±0,2	7,2±0,6
Заданный угол вреза входного разреза, град	90	70
Расположение разреза, град	105,39±3,09	105,94±3,08
Полученный угол вреза, град	87,7±3,09	83,06±3,08
Наличие НПС по градусам, град	35,7	56,5
Трудности в сепаровке лентиккулы по 5-балльной шкале	1	3

Примечание: различие между группами статистически недостоверно ( $p > 0,05$ ).



Таким образом, при использовании энергии импульсов, равной 5 нЖд, и частоты импульсов, равной 5 МГц, при технологии ОТЭЛР глубина залегания «крышки» лентикулы и девиация по ее расположению составляет  $117,42 \pm 5,97$  мкм.

### **3.3 Разработка номограммы при оптимальных анатомо-топографических значениях лентикулы роговицы, рефракционных целевых показателей при коррекции миопии с помощью оптимизированной технологии экстракции лентикулы**

В Таблице 9 приведена номограмма технологии ОТЭЛР с установками диаметра лентикулы, глубины расположения «крышки» и толщины края лентикулы в зависимости от сферического компонента рефракции (миопии) и толщины затрачиваемой ткани при расчетной коррекции 1 дптр.

Таблица 9 – Номограмма для технологии ОТЭЛР

Сферозэквивалент рефракции (дптр)*	Диаметр крышки лентикулы (САР) (мкм)	Толщина ткани роговицы, затрачиваемая на 1 дптр (мкм)	Толщина края лентикулы (мкм)	Корректирование (Adjustment) (дптр)*,**
-1,5 до -2,5	7,25	20	10	-0,5
-2,75 до -3,75	7,0	18	10	-0,5
-4,0 до -5,0	7,0	17	15	-0,75
-5,25 до -6,25	6,75	16	17	-0,75
-6,5 до -7,5	6,5	15	20	-1,0
-7,75 до -8,75	6,0	14	20	-1,0

Примечание: \*в зависимости от оптимального сочетания диаметра лентикулы и затрат ткани для коррекции 1 дптр;

\*\*для получения эмметропической рефракции без учета возрастных данных пациента.

Таким образом, в результате проведенного анализа полученных экспериментальных данных была разработана номограмма по анатомо-топографическим характеристикам лентикулы роговицы и целевой рефракции коррекции миопии.

### **Заключение**

В ходе экспериментальных данных по оптимизации энергетических параметров получены следующие значения. Прогнозируемые значения анатомо-топографических характеристик роговичной лентикулы наблюдались в группе с продолжительностью импульса 200 фс, энергией в импульсе 5нДж, частотой более 5 МГц. При создании газоотводящего канала в кадаверных глазах животных (в группе с продолжительностью импульса 200 фс, энергией в импульсе 5нДж, частотой более 5 МГц) наблюдалось значительно меньшее распространение НПС ( $35,7^\circ$ ), что сопровождалось более качественными поверхностями верхнего и нижнего «уровней» лентикулы, наименьшими затруднениями при сепаровке по пятибалльной системе (1 балл – единичные тканевые мостики). На основе анализа полученных результатов экспериментальных исследований была разработана номограмм оптимальных параметров лентикулы роговицы и целевых показателей рефракции. Данные энергетические и технические параметры были рекомендованы для применения разработанной технологии ОТЭЛР в клинической части исследования.

## **ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА ОПТИМИЗИРОВАННОЙ ТЕХНОЛОГИИ ЭКСТРАКЦИИ ЛЕНТИКУЛЫ РОГОВИЦЫ И ОЦЕНКА КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ МЕТОДОВ КОРРЕКЦИИ МИОПИИ СРЕДНЕЙ И ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ**

Целью клинических этапов работы явилась разработка оптимизированной технологии коррекции миопий и анализ клинических и функциональных результатов разработанного метода.

Важной задачей исследования стала разработка хирургического этапа оптимизированной технологии коррекции миопии методом экстракции лентиккулы роговицы с использованием низкоэнергетической высокочастотной фемтолазерной установки. После разработки методики была выполнена оценка ее эффективности и безопасности, а также сравнительный анализ трех технологий: оптимизированной технологии экстракции лентиккулы роговицы (ОТЭЛР), стандартной технологии экстракции лентиккулы роговицы (СТЭЛР, ReLEx SMILE) и эксимерлазерной коррекцией зрения с фемтолазерным сопровождением (FemtoLASIK).

### **4.1. Разработка хирургического этапа оптимизированной технологии интрастромальной экстракции лентиккулы на низкоэнергетическом фемтосекундном лазере**

Перед операцией в программу фемтолазерной системы Femto LDV Z8 («Ziemer», Швейцария) вводили данные рефракции (сфера, цилиндр, ось цилиндра), средней величины кератометрии и толщины роговицы пациента, значение Q-константы, после чего система автоматически проводила расчет глубины выкраивания лентиккулы. В зависимости от клинических данных пациента, а также рефракционных характеристик роговицы (кривизна,

толщина), анатомо-топографические характеристики лентикулы варьировали, однако во всех случаях значения параметров находились в следующих диапазонах: диаметр «крышки» – 7,0-7,5 мм, толщина «крышки» – 110-120 мкм, угол бокового реза – 120-130 градусов, диаметр лентикулы (оптическая зона) – 6,0-7,25 мм с переходной зоной 0,1 мм, угол входного реза – 90 градусов, положение входного реза – 130 градусов, длина входного реза – 2,7-3,5 мм (Рисунок 12).

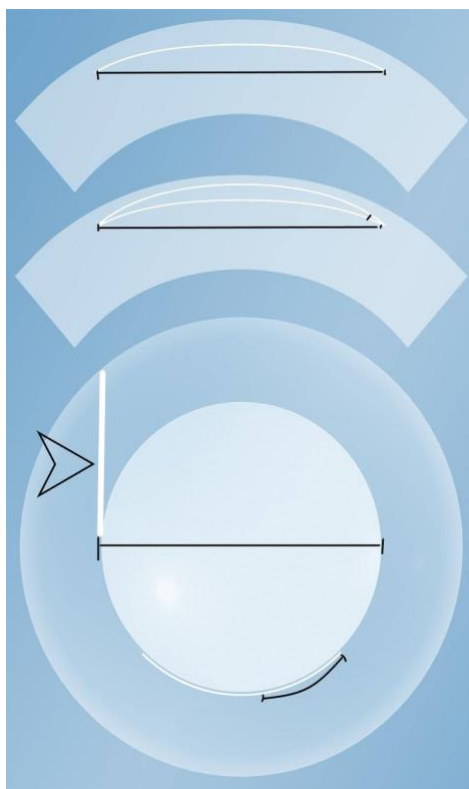


Рисунок 12 – Анатомо-топографические характеристики планируемой технологии ОТЭЛР – диаметр «крышки» и основание лентикулы, расположение и количество входных разрезов, толщина края лентикулы, наличие газоотводящего канала

Перед началом операции было выполнено программирование целевых данных рефракции по методике ОТЭЛР (Рисунок 13).

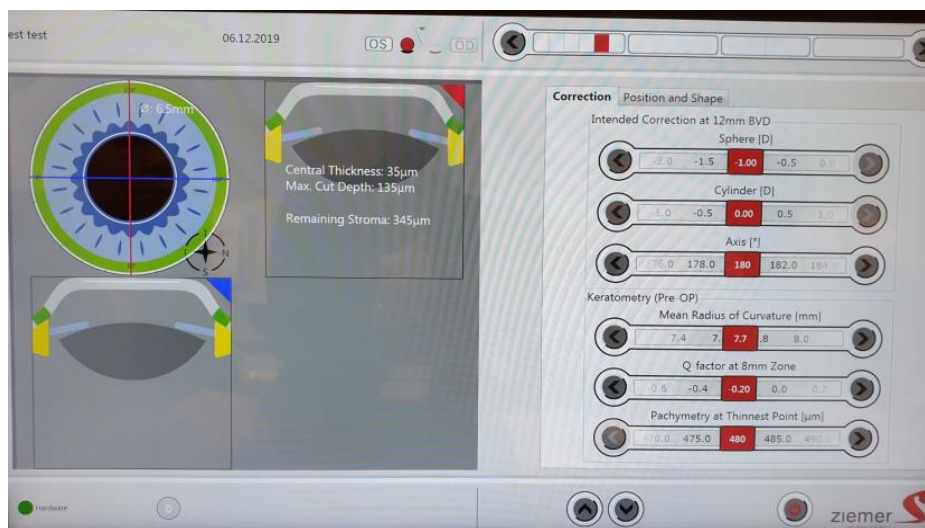


Рисунок 13 – Экран фемтосекундной лазерной установки Femto LDV Z8 при программировании целевых данных рефракции операции ОТЭЛР

Перед операцией выполняли антисептическую обработку лица и кожи век (повидон-йод 10%). Для анестезии в конъюнктивальную полость инстиллировали 0,5% раствор проксиметокaina 3-кратно с интервалом в 1 минуту. Операционное поле накрывали стерильной салфеткой, устанавливали векорасширитель. Поверхность глаза увлажняли сбалансированным солевым раствором (BSS).

Операция ОТЭЛР включала следующие этапы: стыковку (докинг, Рисунок 14), фемтолазерное формирование лентиккулы (фемтодиссекция), ее последующую механическую сепаровку и удаление.



Рисунок 14 – Правильное позиционирование оптического пути и «докирующей» системы лазера с роговицей пациента

После проведения стыковки лазер сигнализирует о достижении определенной компрессии и вакуума. Далее проводится центрация по оптической оси, при необходимости позиция планируемой лентикулы выставляется на экране лазера мануально. Если у пациента имеется астигматизм, и выполнялась разметка роговицы, проводится контроль циклоторсии глазного яблока (Рисунок 15). Затем выполняется следующий этап – интраоперационная ОКТ для контроля положения глубины залегания лентикулы. При принятии всех вышеперечисленных параметров хирургом выполняется этап фемтодиссекции лентикулы.

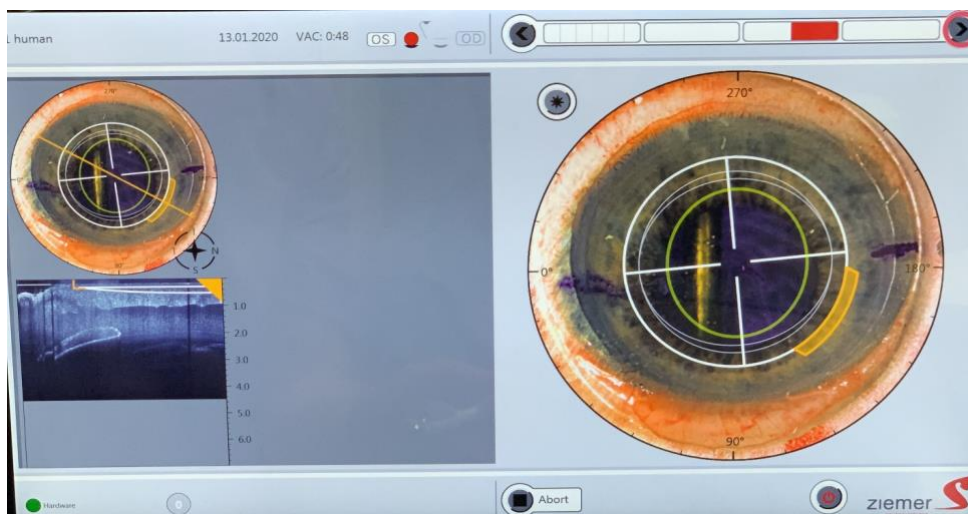


Рисунок 15 – Этап проведения интраоперационного ОКТ-контроля и учета циклоторсии

Во время фемтодиссекции сканирующий луч движется по спирали от периферии к центру при формировании дна лентикулы и от центра к периферии при формировании крышки лентикулы. Время, затрачиваемое на формирование лентикулы, составляет 29 секунд. После завершения формирования лентикулы вакуум автоматически снимается, происходит отстыковка глаза пациента от аппланационного кольца фемтолазерной системы. В строме роговицы наблюдается однородный пузырьковый слой, в котором различаются два кольца, соответствующие диаметру крышки и

лентикулы. Эти кольца являются визуальными ориентирами для идентификации краев линзы и направления дальнейшей диссекции.

На Рисунках 16-20 представлено поэтапное выполнение технологии ОТЭЛР, включающее вскрытие входного разреза, определение края лентикулы путем идентификации «крышки» и дна лентикулы, выполнение сепаровки двух уровней лентикулы и ее экстракцию с помощью цангового пинцета.

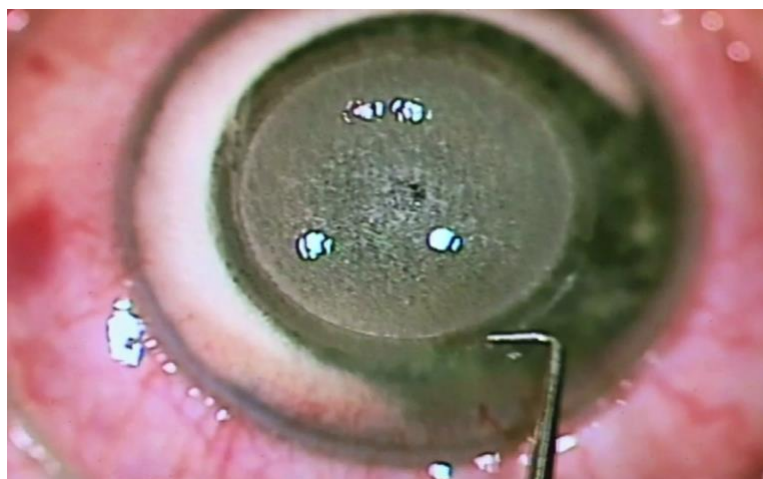


Рисунок 16 – Этап мануального проведения сепаровки лентикулы при операции ОТЭЛР – вскрытие входного разреза

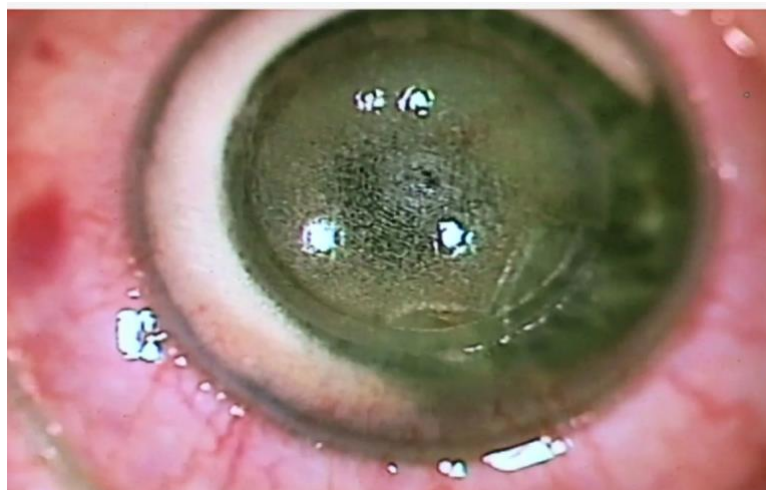


Рисунок 17 – Определение и сепаровка «крышки» лентикулы и основания лентикулы



Рисунок 18 – Сепаровка двух «этажей» лентикулы

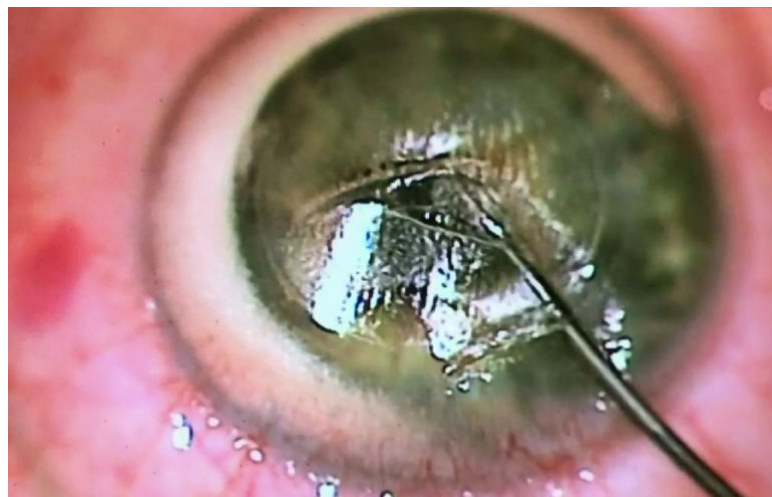


Рисунок 19 – Этап экстракции лентикулы цанговым пинцетом

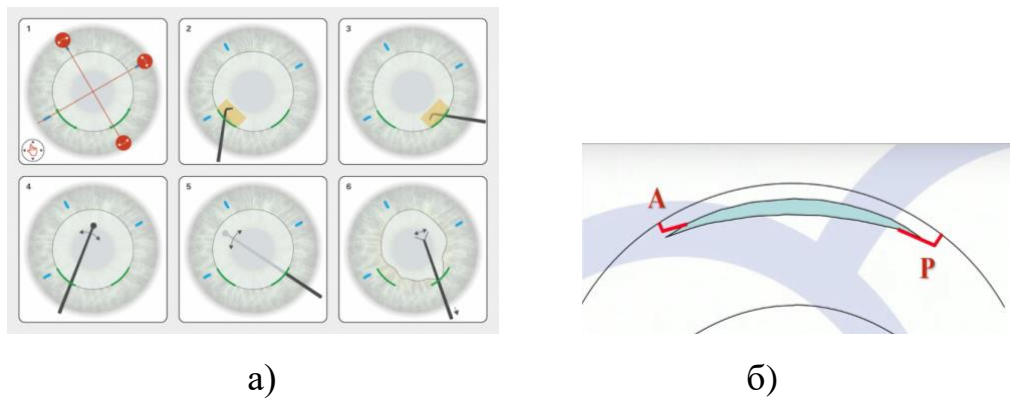


Рисунок 20 –Схема выполнения технологии ОТЭЛР: а) с использованием двух входных разрезов (с программируемым входом в основание и «крышку» лентикулы); б) схематическое изображение разрезов



Промывание роговичного кармана сбалансированным солевым раствором (BSS) не является обязательным, но рекомендовано для удаления возможных эпителиальных клеток и выделений секрета мейбомевых желез. По окончании операции разглаживали роговицу при помощи тупфера, а также оценивали прилегание крышки к стромальному ложу в щелевом свете операционного микроскопа. В глаз закапывали антисептик (пиклоксидина дигидрохлорид 0,05%), снимали векорасширитель. В послеоперационном периоде всем пациентам назначали инстилляцию антисептика (бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмоний 0,01%) 3 раза в день одну неделю, антибиотика (тобрамицин 0,3%) 3 раза в день одну неделю, глюкокортикостероида (дексаметазон 0,1%) по схеме: 1-я неделя – 3 раза в день, 2-я неделя – 2 раза в день, 3-я неделя – 1 раз в день, слезозаместитель (натрия гиалуронат 0,1% -0,24% (0,3%) до 8 раз в день 6 месяцев.

Таким образом, основу хирургического этапа составляют следующие особенности:

1) используемые параметры: диаметр крышки – 7,0-7,5 мм, толщина крышки – 110-120 мкм, угол бокового реза – 120-130 градусов, диаметр лентиккулы (оптическая зона) – 6,0-7,25 мм с переходной зоной 0,1 мм, угол входного реза – 90 градусов, положение входного реза – 130 градусов, длина входного реза – 2,7-3,5 мм;

2) система распознавания центра зрачка, позволяющая при необходимости выставлять позицию планируемой лентиккулы на экране лазера мануально после этапа докинга;

3) возможность интраоперационного ОКТ-контроля.

## 4.2. Клинико-функциональные результаты применения оптимизированной технологии экстракции линтикулы роговицы

Ниже представлены клинико-функциональные результаты применения методики ОТЭЛР.

### 4.2.1. Клинико-функциональные результаты методики ОТЭЛР

Далее представлены результаты, полученные при оценке внутригрупповой динамики с использованием двухфакторного рангового дисперсионного анализа Фридмана для связанных выборок.

#### *Сферический компонент рефракции*

Значения сферического компонента рефракции до операции, через 7 дней после операции, через 1, 6 и 12 месяцев после операции (Таблица 10) статистически значимо различались у пациентов при применении метода ОТЭЛР (критерий Фридмана=50,5,  $p<0,001$ ).

Таблица 10 – Значения сферического компонента рефракции при применении методики ОТЭЛР

Сроки наблюдения	Сферический компонент рефракции, дптр
До операции	-5,5 (-6,5; -3,8)
7 дней после операции	0 (-0,5; 0,3)
1 месяц после операции	-0,5 (-0,5; 0)
6 месяцев после операции	-0,5 (-0,5; -0,3)
12 месяцев после операции	-0,5 (-0,5; -0,1)

По результатам попарного сравнения (Таблица 11) сферический компонент рефракции до операции статистически значимо меньше, чем через 7 дней, 1, 6 и 12 месяцев после операции ( $p<0,001$  по всем парам сравнения). То есть, после операции происходило статистически значимое уменьшение сферического компонента рефракции с -5,5 до 0 дптр, а затем

его величина оставалась стабильной до 12 месяцев после операции.

Таблица 11 – Результаты сравнения измерений сферического компонента рефракции в группе ОТЭЛР в разные временные точки

Сравниваемые временные точки	Скорректированная значимость
До операции – Через 7 дней после	<b>&lt;0,001</b>
До операции – Через 1 месяц после	<b>&lt;0,001</b>
До операции – Через 6 месяцев после	<b>&lt;0,001</b>
До операции – Через 12 месяцев после	<b>&lt;0,001</b>
Через 7 дней – Через 1 месяц после операции	1,0
Через 7 дней – Через 6 месяцев после операции	1,0
Через 7 дней - Через 12 месяцев после операции	1,0
Через 1 месяц – Через 6 месяцев после операции	1,0
Через 1 месяц – Через 12 месяцев после операции	1,0
Через 6 месяцев – Через 12 месяцев после операции	1,0

#### ***Оптическая сила цилиндра***

Значения оптической силы цилиндра до операции (-0,75 дптр (-1,0;-0,25)), через 7 дней после операции (-0,25 (-0,5;0)), через 1 (-0,5 (-0,5;0)), 6 (-0,25 (-0,5;0)) и 12 (-0,25дптр (-0,5;0)) месяцев после операции статистически значимо не различались в группе ОТЭЛР (критерий Фридмана=6,5, p=0,168).

#### ***Некорригированная острота зрения (НКОЗ)***

Значения НКОЗ до операции, через 7 дней после операции, через 1, 6 и 12 месяцев после операции (Таблица 12) статистически значимо различались в группе ОТЭЛР (критерий Фридмана=71,7, p<0,001).

Таблица 12 – Динамика НКОЗ при проведении ОТЭЛР

Сроки наблюдения	Некорригированная острота зрения, дптр
До операции	0,04 (0,03; 0,05)
7 дней после операции	0,9 (0,9; 1)

1 месяц после операции	1 (0,9; 1)
6 месяцев после операции	1 (0,9; 1)
12 месяцев после операции	1 (0,98; 1)

По результатам попарного сравнения (Таблица 13) НКОЗ до операции статистически значимо меньше, чем через 7 дней, 1, 6 и 12 месяцев после операции ( $p=0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$  соответственно). Таким образом, после операции наблюдалось улучшение НКОЗ, сохранявшееся в течение 12 месяцев после операции без статистически значимой миопизации в динамике.

Таблица 13 – Результаты сравнения измерений НКОЗ в группе ОТЭЛР в разные временные точки

Сравниваемые измерения НКОЗ	Скорректированная значимость
До операции – Через 7 дней после	<b>0,001</b>
До операции – Через 1 месяц после	<b>&lt;0,001</b>
До операции – Через 6 месяцев после	<b>&lt;0,001</b>
До операции – Через 12 месяцев после	<b>&lt;0,001</b>
Через 7 дней – Через 1 месяц после операции	1,0
Через 7 дней – Через 6 месяцев после операции	0,565
Через 7 дней - Через 12 месяцев после операции	0,404
Через 1 месяц – Через 6 месяцев после операции	1,0
Через 1 месяц – Через 12 месяцев после операции	1,0
Через 6 месяцев – Через 12 месяцев после операции	1,0

### ***Корригированная острота зрения (КОЗ)***

Значения КОЗ до операции, через 7 дней после операции, через 1, 6 и 12 месяцев после операции (Таблица 14) статистически значимо различались в группе ОТЭЛР (критерий Фридмана=14,2,  $p=0,007$ ), однако по результатам дальнейшего попарного сравнения (Таблица 15) различий КОЗ обнаружено не было.

Таблица 14 – Динамика КОЗ при применении методики ОТЭЛР

Сроки наблюдения	Корригированная острота зрения, дптр
До операции	1 (1; 1)
7 дней после операции	1 (0,9; 1)
1 месяц после операции	1 (0,9; 1)
6 месяцев после операции	1 (0,9; 1)
12 месяцев после операции	1 (0,98; 1)

Таблица 15 – Результаты сравнения измерений КОЗ в группе ОТЭЛР в разные временные точки

Сравниваемые измерения КОЗ	Скорректированная значимость
До операции – Через 7 дней после	1,0
До операции – Через 1 месяц после	1,0
До операции – Через 6 месяцев после	0,701
До операции – Через 12 месяцев после	0,506
Через 7 дней – Через 1 месяц после операции	1,0
Через 7 дней – Через 6 месяцев после операции	1,0
Через 7 дней - Через 12 месяцев после операции	1,0
Через 1 месяц – Через 6 месяцев после операции	1,0
Через 1 месяц – Через 12 месяцев после операции	1,0
Через 6 месяцев – Через 12 месяцев после операции	1,0

### ***Центральная кривизна роговицы***

Значения центральной кератометрии до операции, через 7 дней после операции, через 1, 6 и 12 месяцев после операции (Таблица 16) статистически значимо различались в группе ОТЭЛР (критерий Фридмана=52,8,  $p<0,001$ ).

Таблица 16 – Динамика значений центральной кератометрии при применении методики ОТЭЛР

Сроки наблюдения	Центральная кривизна роговицы, дптр
До операции	43,7±1,0

7 дней после операции	39,1±1,9
1 месяц после операции	39,2±1,8
6 месяцев после операции	39,6±2,2
12 месяцев после операции	39,5±2,1

По итогам попарного сравнения (Таблица 17) центральная кератометрия до операции статистически значимо больше, чем через 7 дней, 1, 6 и 12 месяцев после операции ( $p < 0,001$  по всем парам сравнения).

Таблица 17 – Результаты сравнения центральной кривизны роговицы в группе ОТЭЛР в разные временные точки

Сравниваемые временные точки	Значимость
До операции – Через 7 дней после	<b>&lt;0,001</b>
До операции – Через 1 месяц после	<b>&lt;0,001</b>
До операции – Через 6 месяцев после	<b>&lt;0,001</b>
До операции – Через 12 месяцев после	<b>&lt;0,001</b>
Через 7 дней – Через 1 месяц после операции	0,167
Через 7 дней – Через 6 месяцев после операции	0,198
Через 7 дней - Через 12 месяцев после операции	0,505
Через 1 месяц – Через 6 месяцев после операции	0,924
Через 1 месяц – Через 12 месяцев после операции	0,475
Через 6 месяцев – Через 12 месяцев после операции	0,535

### ***Толщина роговицы***

Толщина роговицы до операции, через 7 дней после операции, через 1, 6 и 12 месяцев после операции (Таблица 18) статистически значимо различалась в группе ОТЭЛР (критерий Фридмана=54,2,  $p < 0,001$ ).

Таблица 18 – Динамика значений толщины роговицы при применении метода ОТЭЛР

Сроки наблюдения	Толщина роговицы, мкм
До операции	527,9±33,0
7 дней после операции	449,0±30,4

1 месяц после операции	457,9±29,3
6 месяцев после операции	455,9±33,4
12 месяцев после операции	454,0±32,7

По итогам попарного сравнения (Таблица 19) толщина роговицы до операции статистически значимо больше, чем через 7 дней, 1, 6 и 12 месяцев после операции ( $p < 0,001$  по всем парам сравнения). Через 7 дней после операции толщина роговицы статистически значимо меньше, чем через 6 и 12 месяцев после операции ( $p = 0,006$  и  $p = 0,010$  соответственно). Таким образом, в ходе операции ОТЭЛР толщина роговицы статистически значимо уменьшалась с  $527,9 \pm 33,0$  мкм до операции до  $449,0 \pm 30,4$  на 7-й день после операции, затем статистически значимо увеличивалась через 6 месяцев после операции до  $455,9 \pm 33,4$  мкм и далее выходила на плато.

Таблица 19 – Результаты сравнения измерений толщины роговицы в группе ОТЭЛР в разные временные точки

Сравниваемые измерения толщины роговицы	Значимость
До операции – Через 7 дней после	<b>&lt;0,001</b>
До операции – Через 1 месяц после	<b>&lt;0,001</b>
До операции – Через 6 месяцев после	<b>&lt;0,001</b>
До операции – Через 12 месяцев после	<b>&lt;0,001</b>
Через 7 дней – Через 1 месяц после операции	0,088
Через 7 дней – Через 6 месяцев после операции	<b>0,006</b>
Через 7 дней – Через 12 месяцев после операции	<b>0,010</b>
Через 1 месяц – Через 6 месяцев после операции	0,306
Через 1 месяц – Через 12 месяцев после операции	0,380
Через 6 месяцев – Через 12 месяцев после операции	0,884

### ***Предсказуемость коррекции миопии***

На Рисунках 21-22 представлены данные о предсказуемости послеоперационного результата коррекции миопии у пациентов при применении метода ОТЭЛР, девиация от запланированного результата по сферическому компоненту рефракции составила  $\pm 0,499$  дптр.

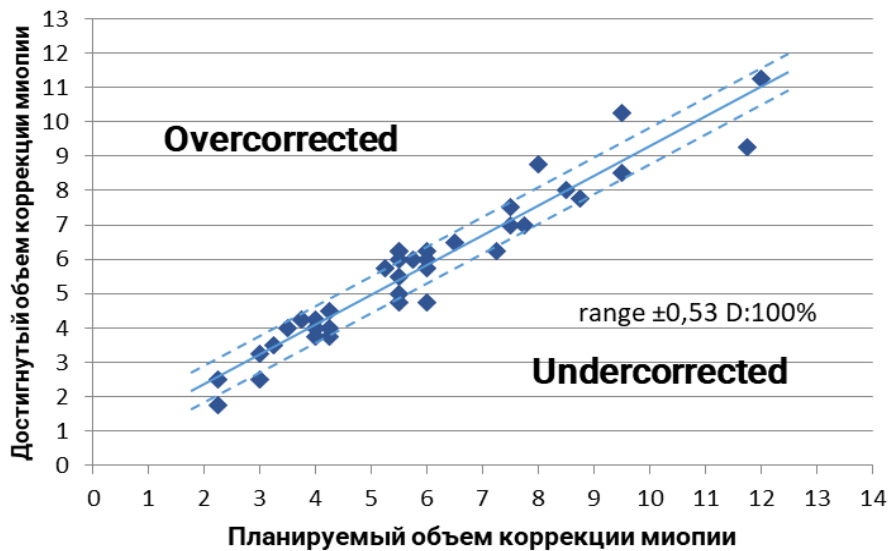


Рисунок 21 – Предсказуемость результатов операции ОТЭЛР

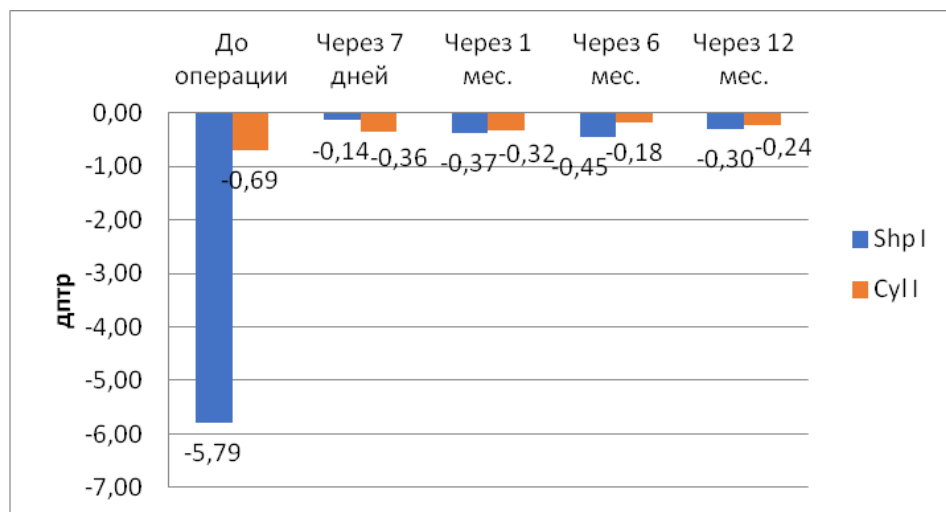


Рисунок 22 – Рефракционные изменения по сферическому и цилиндрическому компоненту рефракции у пациентов группы ОТЭЛР

Эффективность проведенной операции ОТЭЛР представлена в Таблице 20. У пациентов после проведенной операции в 100% случаев были получены показатели НКОЗ, больше либо равные 0,8 строчек таблицы, в 77,3% случаев НКОЗ была выше или равна 1,0 через 12 месяцев после операции.



Таблица 20 – Эффективность операции ОТЭЛР

Острота зрения	МКОЗ до операции	НКОЗ после операции			
		7 дней	1 месяц	6 месяцев	12 месяцев
0,5 и выше	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
0,8 и выше	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
1,0 и выше	83,3%	49,0%	72,7%	72,7%	77,3%

Глубина залегания «крышки» лентикулы и девиация по ее расположению после технологии ОТЭЛР составили  $117,42 \pm 5,97$  мкм.

Интраоперационная частота встречаемости НПС у пациентов из группы ОТЭЛР составила 17%, распространённость НПС по секторам роговицы –  $35,46^\circ$ . Не отмечалось зависимости между кератометрией с выраженностью и частотой встречаемости НПС. Коэффициент корреляции составил 0,12.

При анализе корреляционной зависимости между толщиной сформированного роговичного клапана и центральной кривизной роговицы было получено, что при ОТЭЛР практически отсутствует корреляционная зависимость ( $r=-0,06$ , Рисунок 23).

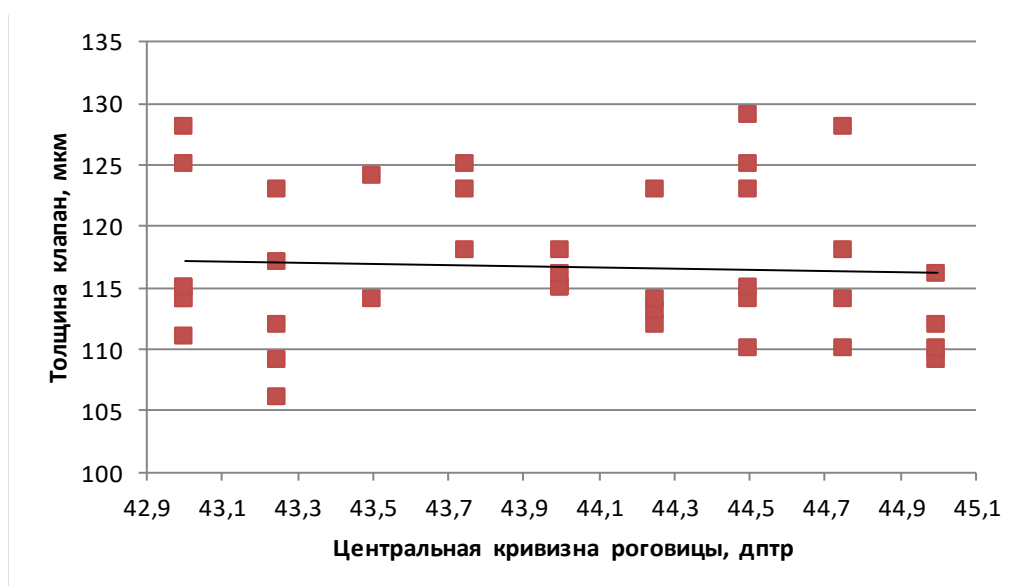


Рисунок 23 – Линейная корреляция между толщиной сформированного клапана и центральной кривизной роговицы ( $r=-0,06$ )

Также у пациентов, прооперированных по методу ОТЭЛР, отсутствовала связь между выраженностью НПС и центральной кривизной роговицы ( $r=0,1$ ,  $p<0,05$ , Рисунок 24).

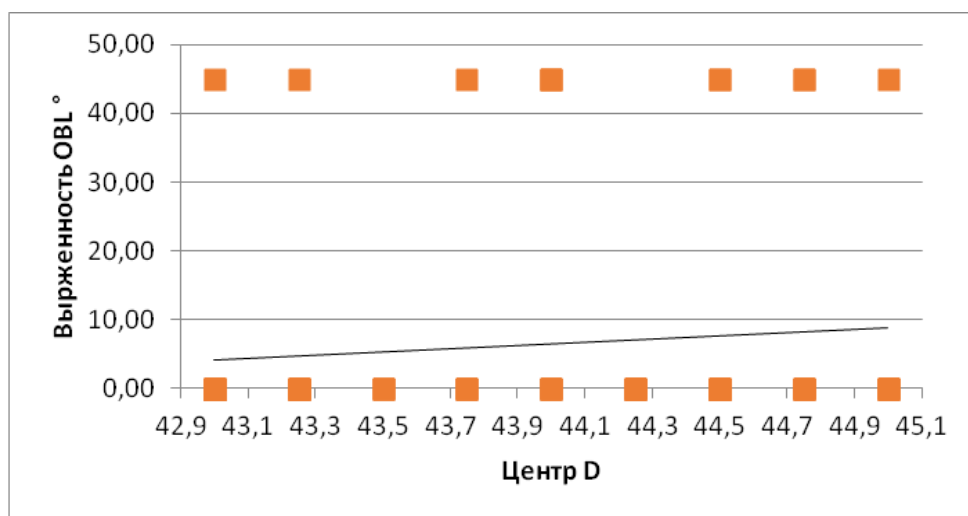


Рисунок 24 – Линейная корреляция между выраженностью НПС и центральной кривизной роговицы ( $r=0,1$ ,  $p<0,05$ )

При анализе интраоперационных и послеоперационных осложнений было выявлено следующее. При выполнении исследуемой технологии ОТЭЛР отмечался 1 случай диффузного ламелярного кератита, что, возможно, объясняется реакцией на занос продуктов мейбомевых желез или на механические сепарационные действия, оказываемые при удалении линтукулы. В данном случае назначение глюкокортикостероидов в инстилляциях в послеоперационном периоде позволило купировать данное осложнение без потери строчек МКОЗ. Также наблюдались 5 случаев НПС, 1 случай дезадаптации роговичного входного разреза и 2 случая синдрома сухого глаза.

### **Клинический пример (методика ОТЭЛР)**

Пациентка М., 27 лет, обратилась в ФГАУ НМНЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени акад. С.Н. Федорова» Минздрава России в

отдел рефракционной лазерной хирургии с целью решения вопроса о возможности проведения рефракционной лазерной коррекции зрения. Слов пациентки: низкое зрение вдаль на обоих глазах со школьного возраста. Информирована о различных кераторефракционных технологиях, настояла на проведении операции ОТЭЛР.

Данные авторефрактометрии до операции: правый глаз sph -4,25 cyl -0,50 ax 55°, левый глаз sph -4,0 cyl -0,50 ax 10°.

Данные кератометрии до операции: правый глаз k1 46,00 дптр, k1 ax 175°, k2 46,75 дптр, k2 ax 85°; левый глаз k1 45,75 дптр, k1 ax 25°, k2 46,50 дптр, k2 ax 115° (Таблица 21).

Таблица 21 – Данные кератометрии для клинического примера

Правый глаз:	Левый глаз:
K1: 46,00 ax 175°	K1: 45,75 ax 25°
K2: 46,75 ax 85°	K2: 46,50 ax 115°
cyl: -0,75 ax 175°	cyl: -0,75 ax 25°

Рефрактометрия:

Правый глаз: sph -4,25, cyl -0,50, ax 55°;

Левый глаз: sph -4,0, cyl -0,50, ax 10°.

Визометрия:

Правый глаз: 0,04 sph -4,25 cyl -0,50 ax 175° = 0,9

Левый глаз: 0,04 sph -4,0 cyl -0,50 ax 25° = 0,9

Пахиметрия (толщина роговицы в центре):

Правый глаз: 533 мкм

Левый глаз: 535 мкм

ВГД (Пневмотонометрия):

Правый глаз: 13 мм рт. ст.

Левый глаз: 12 мм рт. ст.

По данным проведенного скрининга путем анализа информационного окна BAD (Belin Ambrosio Display), и кератометрических индексов, наличие задней элевации роговицы и кератоконуса у пациентки исключено. Был поставлен диагноз: Миопия средней степени обоих глаз, стационарная Н52.1

Проведен программный расчет операции, при котором в лазер заложены следующие параметры линтикулы: диаметр линтикулы 6,5 мм, толщина линтикулы 75 мкм, толщина края линтикулы 20 мкм (использовано значение из предложенной номограммы). При этом расположение входного разреза («Site cut») стандартное, соответствует 240 градусам, длина разреза 3,5 мм.

Через 1 сутки после операции: глаз спокоен, роговица прозрачная. Пациенту назначена стандартная схема лечения после операции ОТЭЛР.

Сравнительные данные кератотопографии (Pentacam) (до и после операции ОТЭЛР) представлены на Рисунках 25-30.

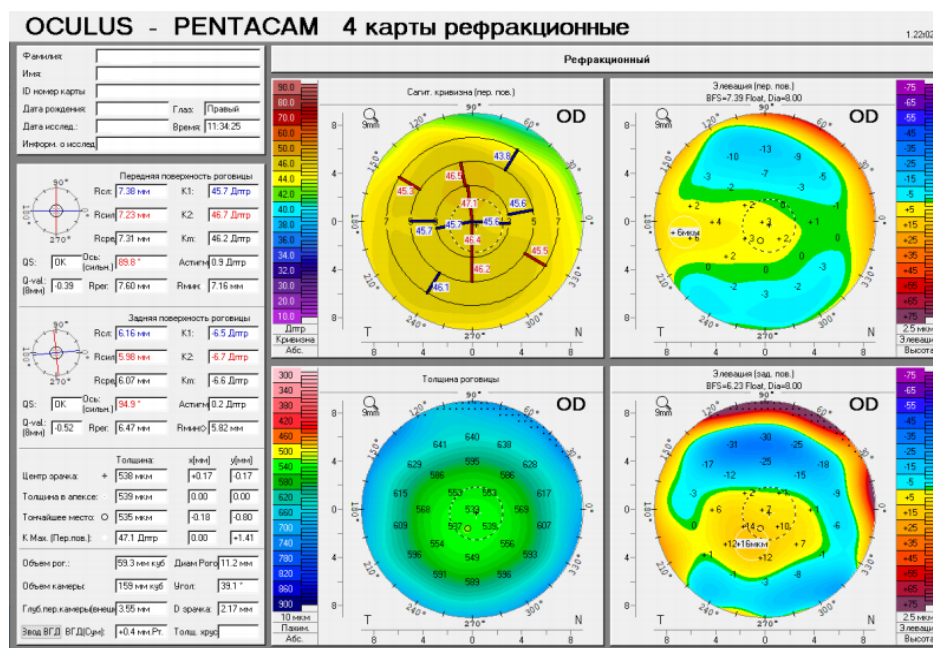


Рисунок 25 – Кератотопография роговицы правого глаза пациентки М. до операции



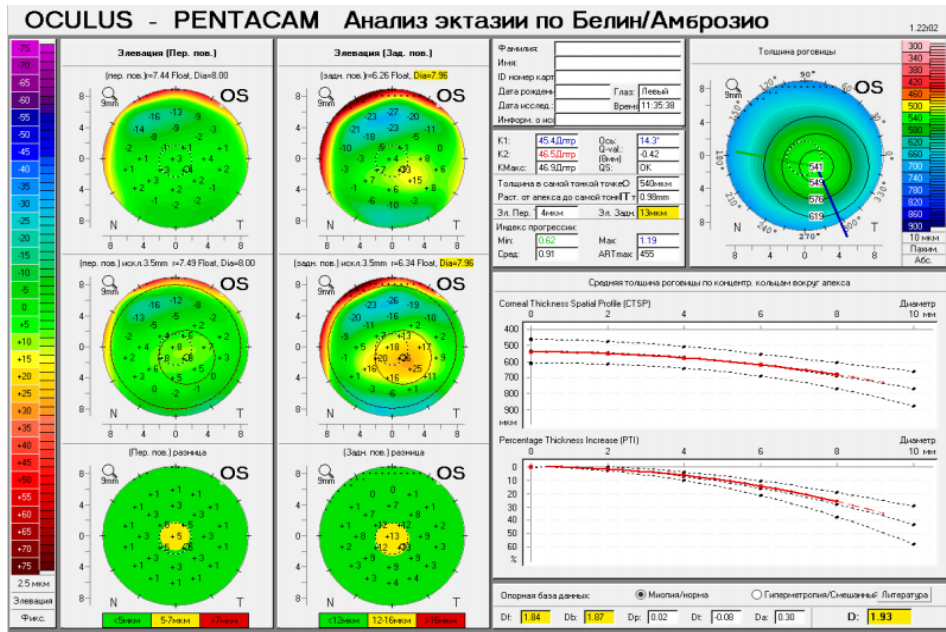


Рисунок 28 – Анализ эктазии роговицы правого глаза по Белин/Амброзио до операции

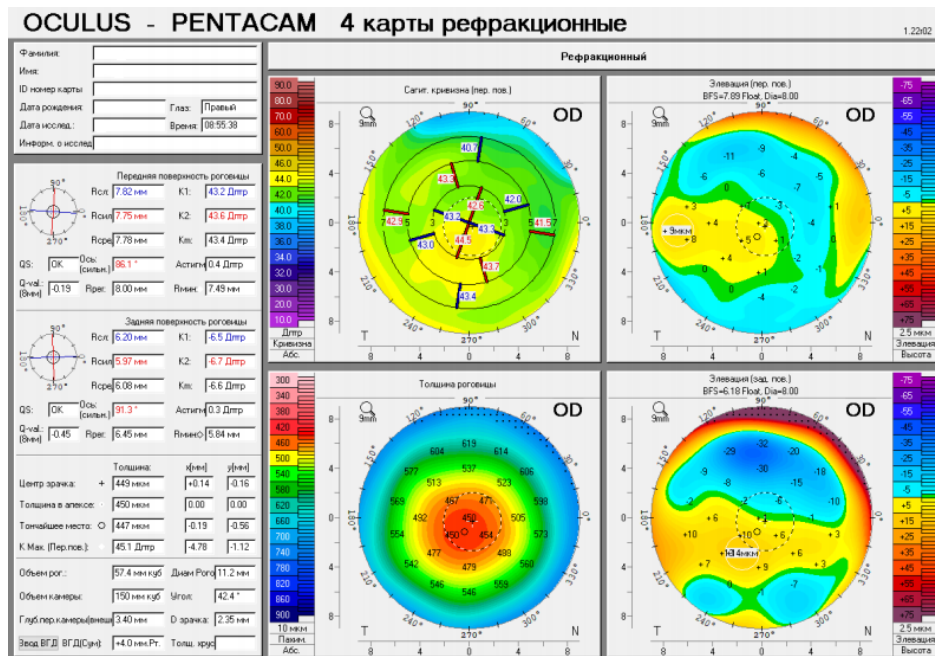


Рисунок 29 – Кератография роговицы правого глаза пациентки М. после операции

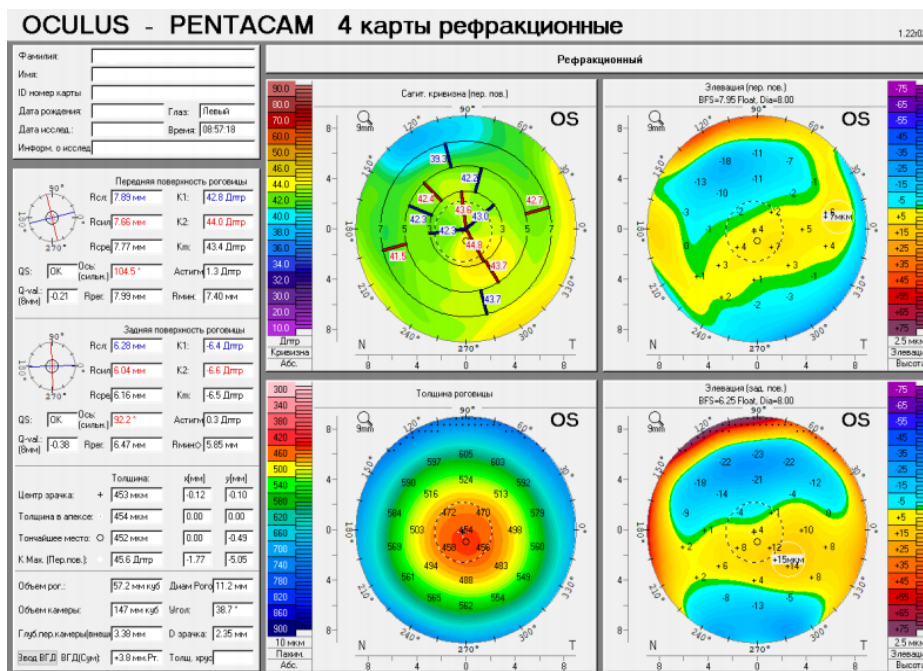


Рисунок 30 – Кератотография роговицы левого глаза пациентки М. после операции

Данные пациентки после операции:

Рефрактометрия:

Правый глаз: sph -0 cyl -0,25 ax 70°

Левый глаз: sph -0,25 cyl -0,25 ax 50°

Визометрия:

Правый глаз: 0,9

Левый глаз: 0,9

По данным авторефрактометрии после операции: правый глаз sph -0 cyl -0,25 ax 70°, левый глаз sph -0,25 cyl -0,25 ax 50°.

По данным кератометрии после операции: правый глаз K1 43,00 ax 10° дптр K2 43,50 дптр ax 100°; левый глаз K1 43,00 дптр ax 15° K2 43,75 дптр ax 105° (Таблица 22).

Таблица 22 – Данные кератометрии для клинического примера (после операции)

Правый глаз:	Левый глаз:
K1 43,00 ах 10°	K1 43,00 ах 15°
K2 43,50 ах 100°	K2 43,75 ах 105°
cyl -0,5 ах 10°	cyl -0,75 ах 15°

По данным кератотопографии на 7-й день кератометрия роговицы составила 42,0 дптр. При этом послеоперационный цилиндр соответствует физиологической норме 0,4 дптр. Толщина роговицы по пахиметрической карте составила 440 мкм, что соответствует дооперационной расчетной толщине удаленной ткани 75 мкм. Также эти данные коррелировали со снимками ОКТ.

На следующий день после операции отсутствовал роговичный синдром, а также отек роговицы и патологические включения.

Таким образом, на основании разработанной технологии коррекции миопии по методу ОТЭЛР для платформы низкоэнергетического фемтолазера создано новое приложение для коррекции миопии и астигматизма – CLEAR (Corneal Lenticule Extraction for Advanced Refractive Correction = «удаление роговичной лентикулы для усовершенствованной рефракционной коррекции»). Достоинством данного метода является возможность определения диаметра зрачка и возможности без «редокирования» изменения положения лентикулы (относительно центра зрачка и анатомического центра роговицы), а также контроль и учет возможной циклоторсии и опциональное ОКТ, что увеличивает прецизионность и безопасность выполняемого метода коррекции миопии.

Фемтосекундная лазерная технология ОТЭЛР (Clear) обеспечивает предсказуемое, эффективное и безопасное проведение малоинвазивного кератофрекцияльного вмешательства, что позволяет рассматривать данную



технологию как новое направление офтальмохирургии, обеспечивающее достижение высокого клинического эффекта при восстановлении зрения у пациентов с миопией различной степени. Высокие стабильные функциональные результаты в сочетании с комфортным течением раннего послеоперационного периода повышают качество современных лазерных технологий кераторефракционной хирургии.

Продемонстрированный клинический пример на основе пред- и послеоперационных значений всех современных диагностических методов также подтверждает высокую эффективность и безопасность разработанной и предложенной технологии ОТЭЛР.

Было получено стойкое повышение НКОЗ в послеоперационном периоде после коррекции миопии средней и высокой степени методом ОТЭЛР. Достоинством данного метода является возможность определения диаметра зрачка, компенсации циклоторсии и её интраоперационного контроля. Медиана НКОЗ уже через 1 неделю после операции составила 0,9 и оставалась стабильной на протяжении 1 месяца после операции. Через 12 месяцев после операции НКОЗ была на уровне 1,0.

Выявив стойкую положительную динамику остроты зрения в послеоперационном периоде, низкую частоту интра- и послеоперационных осложнений, значимое снижение сферического компонента рефракции, отсутствие потери НКОЗ и МКОЗ у большинства пациентов, мы можем говорить о том, что коррекция миопии средней и высокой степени методом ОТЭЛР является перспективной методикой, применение которой высокоэффективно и обладает достаточной безопасностью.

Отдельно стоит упомянуть о минимальных затратах ткани при коррекции миопии средней и высокой степени методом ОТЭЛР. Затраты ткани составляют от 14 до 20 мкм на одну диоптрию, что позволяет использовать данный метод при соответствующей толщине роговицы.

### **4.3. Сравнительная оценка эффективности трех методов коррекции миопии средней и высокой степени**

В данной части работы оценивались клинично-функциональные результаты коррекции миопии средней и высокой степени тремя методиками: ОТЭЛР, стандартной технологии экстракции линтикулы роговицы (СТЛЭР, ReLEx SMILE) и эксимерной коррекции зрения с фемтолазерным сопровождением (FemtoLASIK). Для этого сначала выполнено сравнение групп в предоперационном периоде, а далее клинично-функциональные результаты сравнивались между группами. Отдельно выполнена оценка эффективности и безопасности каждой из трех методик: ОТЭЛР, СТЛЭР (ReLEx SMILE) и эксимерной коррекции зрения с фемтолазерным сопровождением (FemtoLASIK).

#### **4.3.1. Сравнительный анализ исходных данных до проведения вмешательств**

В группах исследования был проведен анализ по толщине роговицы, глубине передней камеры, показателям кератометрии.

Группы статистически значимо не различались по толщине роговицы перед операцией (ANOVA,  $p=0,138$ ). Средняя толщина роговицы до операции в группе ОТЭЛР составила  $527,9 \pm 33,0$  мкм, в группе FemtoLASIK –  $535,1 \pm 40,7$  мкм, в группе СТЭЛР (ReLEx SMILE) –  $543,7 \pm 30,4$  мкм.

Группы также не различались по глубине передней камеры глаза (ANOVA,  $p=0,671$ ). Глубина передней камеры глаза до операции в группе ОТЭЛР составила  $3,7 \pm 0,3$  мм, в группе СТЭЛР (ReLEx SMILE) –  $3,7 \pm 0,27$  мм, а в группе FemtoLASIK –  $3,7 \pm 0,4$  мм.

Не было статистически значимых различий между группами и по результатам средней кератометрии до операции (ANOVA,  $p=0,307$ ),  $k_1$  до операции (ANOVA,  $p=0,083$ ),  $k_2$  до операции (ANOVA,  $p=0,603$ ),  $k_2$  до операции (ANOVA,  $p=0,038$ , однако при дальнейшем попарном сравнении

статистически значимых различий между группами обнаружено не было). Средние значения этих показателей для групп, включенных в исследование, приведены в Таблице 23.

Таблица 23 – Данные кератометрии до операции

Показатели	Группы	Значения
Средняя кератометрия, дптр	ОТЭЛР	43,7±1,0
	СТЭЛР (ReLEx SMILE)	44,1±1,4
	FemtoLASIK	44,0±1,4
k1, дптр	ОТЭЛР	42,5±1,2
	СТЭЛР (ReLEx СТЭЛР (ReLEx SMILE)	43,6±1,4
	FemtoLASIK	43,5±1,5
k2, дптр	ОТЭЛР	43,4±1,3
	S СТЭЛР (ReLEx SMILE)	44,6±1,5
	FemtoLASIK	44,6±1,4
k2 ах, °	ОТЭЛР	91,3±28,7
	СТЭЛР (ReLEx SMILE)	87,7±13,5
	FemtoLASIK	92,7±14,2

Группы пациентов до операции также не различались по уровню внутриглазного давления (ВГД) (критерий Краскела-Уоллиса для независимых выборок,  $p=0,390$ ), МКОЗ, ( $p=0,490$ ), КОЗ ( $p=0,417$ ), оптической силе цилиндра ( $p=0,543$ ), оси цилиндра ( $p=0,490$ ), k1 ах ( $p=0,967$ ).

Статистически значимые различия в группах исследования выявлены по НКОЗ до операции (критерий Краскела-Уоллиса для независимых выборок,  $p<0,001$ ). НКОЗ до операции в группе ОТЭЛР составила 0,04 (0,03; 0,05), в группе СТЭЛР (ReLEx SMILE) – 0,03 (0,0275; 0,03), в группе FemtoLASIK – 0,03 (0,02; 0,03) (Рисунок 31).

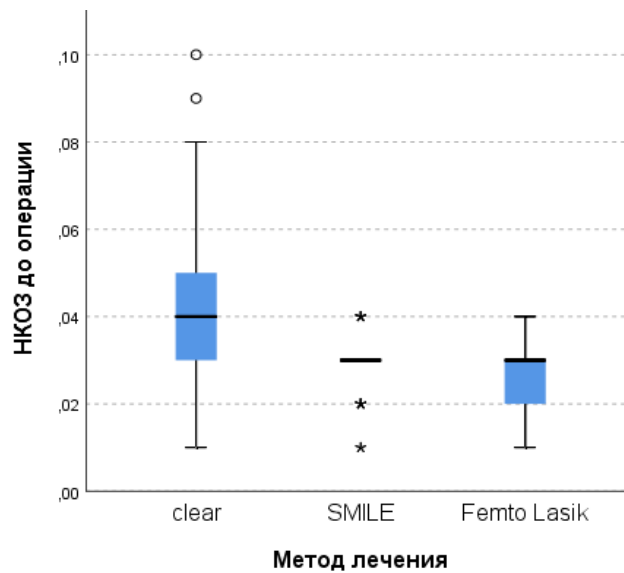


Рисунок 31 – НКОЗ до операции в группах, включенных в исследование

При попарном сравнении было получено, что НКОЗ в группе ОТЭЛР до операции была статистически значимо лучше, чем в группе СТЭЛР (ReLEx SMILE) ( $p < 0,001$ ) и группе FemtoLASIK ( $p < 0,001$ ), различия НКОЗ в группах SMILE и FemtoLASIK были статистически незначимы ( $p = 0,581$ ).

Группы также статистически значимо различались по сферическому компоненту рефракции до операции (критерий Краскела-Уоллиса для независимых выборок,  $p = 0,001$ , Рисунок 32).

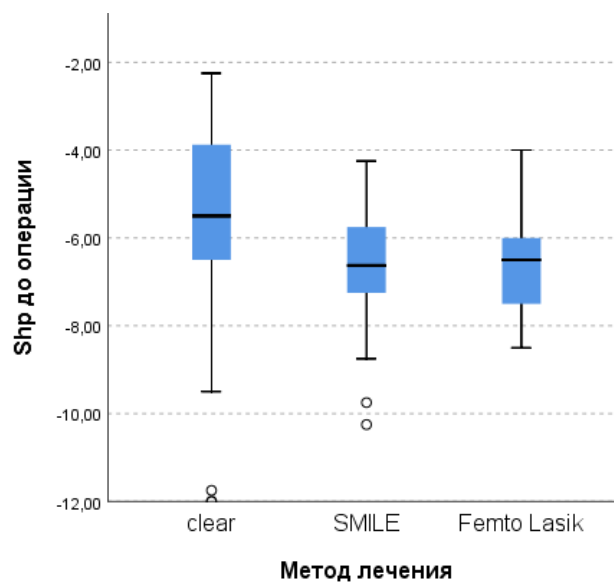


Рисунок 32 – Сферический компонент рефракции до операции

При попарном сравнении было получено, что сферический компонент рефракции в группе ОТЭЛР до операции был статистически значимо больше, чем в группе СТЭЛР (ReLEx SMILE) ( $p=0,001$ ) и группе FemtoLASIK ( $p=0,004$ ), различия сферического компонента рефракции в группах СТЭЛР (ReLEx SMILE) и FemtoLASIK были статистически незначимы ( $p=0,915$ ).

#### **4.3.2. Сравнительный анализ эффективности методов коррекции миопии средней и высокой степени**

Через 7 дней после операции ухудшение зрения наблюдалось у 2 из 30 пациентов (6,7%) после операции СТЭЛР (ReLEx SMILE) и у 1 пациента из 22 (4,5%) из группы FemtoLASIK. Различия между группами были статистически незначимы (точный критерий Фишера, точная двусторонняя значимость  $p>0,05$ ). В группе ОТЭЛР ухудшения зрения не выявлено.

Через 7 дней после операции в группах, включенных в исследование, не различались центральная кривизна роговицы (ANOVA,  $p=0,142$ ), k1 (ANOVA,  $p=0,754$ ), k2 (ANOVA,  $p=0,746$ ), k2 ax (ANOVA,  $p=0,340$ ). Через 1 месяц после операции тенденция сохранилась: группы не различались по центральной кривизне роговицы (ANOVA,  $p=0,374$ ), k1 (ANOVA,  $p=0,854$ ), k2 (ANOVA,  $p=0,759$ ), k2 ax (ANOVA,  $p=0,599$ ). Через 6 месяцев после операции группы снова не различались по центральной кривизне роговицы (ANOVA,  $p=0,063$ ), k1 (ANOVA,  $p=0,177$ ), k2 (ANOVA,  $p=0,239$ ), k2 ax (ANOVA,  $p=0,177$ ). Через 12 месяцев после операции отсутствие различий сохранилось по k1 (ANOVA,  $p=0,094$ ), k2 (ANOVA,  $p=0,129$ ), k2 ax (ANOVA,  $p=0,106$ ).

Различия между группами зафиксированы по толщине роговицы: через 1 месяц после операции (ANOVA,  **$p<0,001$** ), через 6 месяцев (ANOVA,  **$p=0,007$** ), через 12 месяцев после операции (ANOVA,  **$p=0,010$** ), а также по центральной кривизне роговицы через 12 месяцев после операции (ANOVA,  **$p=0,018$** ).

По результатам апостериорных множественных сравнений (Бонферрони) было получено, что через 1 месяц после операции толщина роговицы в группе ОТЭЛР ( $457,9 \pm 29,3$  мкм) была статистически значимо больше, чем в группе СТЭЛР (ReLEx SMILE) ( $432,4 \pm 36,1$  мкм,  $p=0,013$ ) и в группе FemtoLASIK ( $416,9 \pm 48,1$  мкм,  $p < 0,001$ ).

По результатам апостериорных множественных сравнений (Бонферрони) через 6 месяцев после операции толщина роговицы в группе ОТЭЛР ( $455,9 \pm 33,4$  мкм) была статистически значимо больше, чем в группе FemtoLASIK ( $416,9 \pm 48,1$  мкм,  $p=0,005$ ). В группе СТЭЛР (ReLEx SMILE) толщина роговицы составила  $432,4 \pm 36,1$  мкм и статистически значимо не отличалась ни от ОТЭЛР, ни от FemtoLASIK.

По результатам апостериорных множественных сравнений (Бонферрони) через 12 месяцев после операции толщина роговицы в группе ОТЭЛР ( $454,0 \pm 32,7$ ) также была статистически значимо больше, чем в группе FemtoLASIK ( $416,9 \pm 48,1$  мкм,  $p=0,007$ ). В группе СТЭЛР (ReLEx SMILE) толщина роговицы через 12 месяцев после операции составила  $432,4 \pm 36,1$  мкм и статистически значимо не отличалась ни от ОТЭЛР, ни от FemtoLASIK.

Динамика толщины роговицы при выполнении методов ОТЭЛР, СТЭЛР (ReLEx SMILE) и FemtoLASIK представлена в Таблице 24.

Таблица 24 – Средняя толщина роговицы в группах исследования до операции, через 1, 6 и 12 месяцев после операции

Толщина роговицы, мкм	Группы исследования	Среднее ± Стандартное отклонение
До операции	ОТЭЛР	$527,9 \pm 33,0$
	СТЭЛР (ReLEx SMILE)	$543,7 \pm 30,4$
	FemtoLASIK	$535,1 \pm 40,7$
	Всего	$534,2 \pm 34,4$
Через 1 месяц после операции	ОТЭЛР	$457,9 \pm 29,3$
	СТЭЛР (ReLEx SMILE)	$432,4 \pm 36,1$
	FemtoLASIK	$416,9 \pm 48,1$
	Всего	$440,6 \pm 39,9$

через 6 месяцев после операции	ОТЭЛР	455,9±33,4
	СТЭЛР (ReLEx SMILE)	432,4±36,1
	FemtoLASIK	416,9±48,1
	Всего	434,5±41,8
через 12 месяцев после операции	ОТЭЛР	454,0±32,7
	СТЭЛР (ReLEx SMILE)	432,4±36,1
	FemtoLASIK	416,9±48,1
	Всего	434,2±41,3

По результатам апостериорных множественных сравнений (Бонферрони) через 12 месяцев после операции центральная кривизна роговицы в группе ОТЭЛР ( $39,5 \pm 2,1$  дптр) была статистически значимо больше, чем в группе FemtoLASIK ( $37,9 \pm 1,8$  дптр,  $p=0,014$ ). В группе СТЭЛР (ReLEx SMILE) центральная кривизна роговицы через 12 месяцев после операции составила  $38,7 \pm 1,3$  дптр и статистически значимо не отличалась от результатов в группах ОТЭЛР и FemtoLASIK.

Подробные результаты попарного сравнения (средние разности и 95% доверительные интервалы) приведены в Таблице 25.

Таблица 25 – Множественные попарные сравнения между группами исследования

Зависимая переменная	(I) Метод лечения	(J) Метод лечения	Средняя разность (I-J)	Значимость	95% доверительный интервал	
					нижняя граница	верхняя граница
k2, D	ОТЭЛР	ReLEx SMILE	-1,19583	0,050	-2,3914	-0,0003
		FEMTOLASIK	-1,19811	0,066	-2,4543	0,0580
	ReLEx SMILE	ОТЭЛР	1,19583	0,050	0,0003	2,3914
		FEMTOLASIK	-,00227	1,000	-0,9848	0,9802
	FEMTOLASIK	ОТЭЛР	1,19811	0,066	-0,0580	2,4543
		ReLEx SMILE	0,00227	1,000	-0,9802	0,9848
Толщина роговицы после операции через 1 месяц	ОТЭЛР	ReLEx SMILE	25,518	<b>0,013</b>	4,27	46,76
		FEMTOLASIK	41,068	<b>&lt;0,001</b>	17,88	64,26
	ReLEx SMILE	ОТЭЛР	-25,518	<b>0,013</b>	-46,76	-4,27
		FEMTOLASIK	15,550	0,403	-9,56	40,66
	FEMTOLASIK	ОТЭЛР	-41,068	<b>&lt;0,001</b>	-64,26	-17,88
		ReLEx SMILE	-15,550	0,403	-40,66	9,56
Толщина роговицы после операции через 6 месяцев	ОТЭЛР	ReLEx SMILE	23,491	0,124	-4,24	51,22
		FEMTOLASIK	39,041	<b>0,005</b>	9,51	68,57
	ReLEx SMILE	ОТЭЛР	-23,491	0,124	-51,22	4,24
		FEMTOLASIK	15,550	0,503	-11,81	42,92
	FEMTOLASIK	ОТЭЛР	-39,041	<b>0,005</b>	-68,57	-9,51
		ReLEx SMILE	-15,550	0,503	-42,92	11,81
Толщина роговицы после	ОТЭЛР	ReLEx SMILE	21,541	0,168	-5,64	48,73
		FEMTOLASIK	37,091	<b>0,007</b>	8,10	66,08



операции через 12 месяцев	ReLEx SMILE	ОТЭЛР	-21,541	0,168	-48,73	5,64
		FEMTOLASIK	15,550	0,495	-11,63	42,74
	FEMTOLASIK	ОТЭЛР	-37,091	<b>0,007</b>	-66,08	-8,10
		ReLEx SMILE	-15,550	0,495	-42,74	11,63
Центр D после операции через 12 месяцев	ОТЭЛР	ReLEx SMILE	,78948	0,359	-,4404	2,0193
		FEMTOLASIK	1,55271	<b>0,014</b>	,2463	2,8591
	ReLEx SMILE	ОТЭЛР	-,78948	0,359	-2,0193	0,4404
		FEMTOLASIK	,76323	0,412	-,4827	2,0091
	FEMTOLASIK	ОТЭЛР	-1,55271	<b>0,014</b>	-2,8591	-0,2463
		ReLEx SMILE	-,76323	0,412	-2,0091	0,4827

Различия между группами были статистически не значимы через 7 дней после операции (критерий Краскела-Уоллиса для независимых выборок) по сферическому компоненту рефракции ( $p=0,396$ ), оптической силе цилиндра ( $p=0,375$ ), оси цилиндра ( $p=0,186$ ),  $k1$  ах ( $p=0,638$ ); через 1 месяц после операции (критерий Краскела-Уоллиса для независимых выборок) по сферическому компоненту рефракции ( $p=0,809$ ), оптической силе ( $p=0,498$ ), изменениям остроты зрения ( $p=0,214$ ), оси цилиндра ( $p=0,975$ ),  $k1$  ах ( $p=0,356$ ), через 6 месяцев после операции (критерий Краскела-Уоллиса для независимых выборок) по оптической силе цилиндра, ( $p=0,451$ ), изменениям остроты зрения ( $p=0,647$ ), потере строчек ( $p=0,647$ ), оси цилиндра ( $p=0,380$ ),  $k1$  ах ( $p=0,163$ ), через 12 после операции (критерий Краскела-Уоллиса для независимых выборок) по оптической силе цилиндра ( $p=0,360$ ), изменению остроты зрения ( $p=0,576$ ), потере строчек ( $p=0,576$ ),  $k1$  ах ( $p=0,498$ ).

Статистически значимые различия между группами через 7 дней после операции (критерий Краскела-Уоллиса для независимых выборок) зафиксирован по НКОЗ ( $p<0,001$ , Рисунок 33).

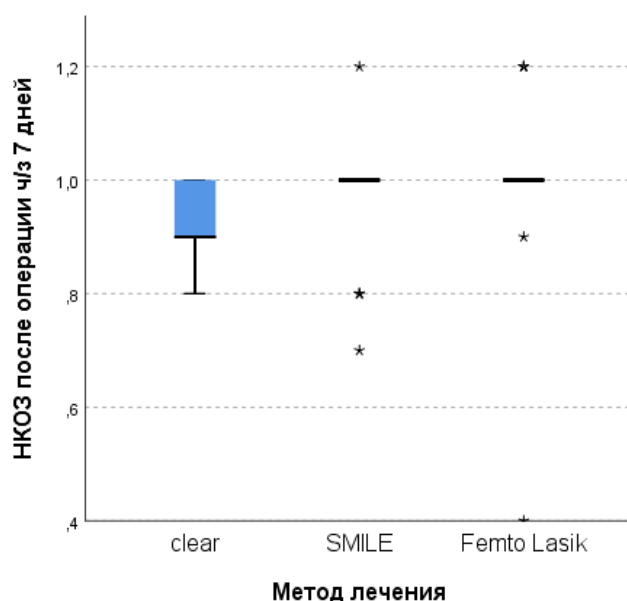


Рисунок 33 – НКОЗ через 7 дней после операции

При попарном сравнении было получено, что НКОЗ в группе ОТЭЛР через 7 дней после операции была статистически значимо ниже, чем в группе СТЭЛР (ReLEx SMILE) ( $p=0,009$ ) и группе FemtoLASIK ( $p<0,001$ ), различия НКОЗ в группах SMILE и FemtoLASIK были статистически незначимы ( $p=0,744$ ).

Группы также статистически значимо различались по НКОЗ через 1 месяц после операции (критерий Краскела-Уоллиса для независимых выборок,  $p=0,027$ , Рисунок 34).

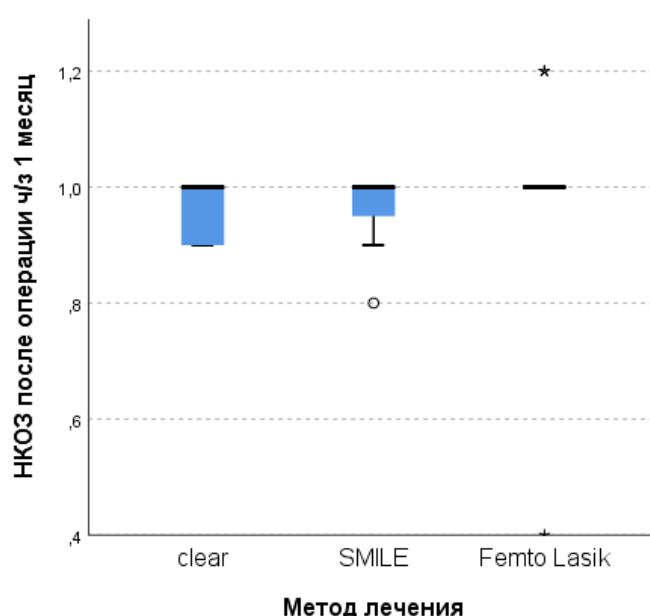


Рисунок 34 – НКОЗ через 1 месяц после операции

При попарном сравнении было получено, что НКОЗ в группе ОТЭЛР через 1 месяц после операции была статистически значимо ниже, чем в группе FemtoLASIK ( $p=0,029$ ), различия НКОЗ в группах ОТЭЛР и СТЭЛР (ReLEx SMILE), а также СТЭЛР (ReLEx SMILE) и FemtoLASIK были статистически незначимы ( $p=1,0$  и  $p=0,093$ , соответственно).

Группы статистически значимо различались по НКОЗ и через 6 месяцев после операции (критерий Краскела-Уоллиса для независимых выборок,  $p=0,017$ , Рисунок 35).

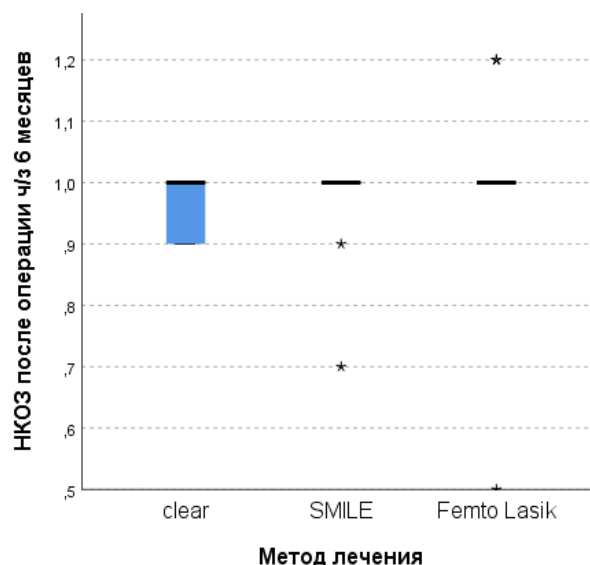


Рисунок 35 – НКОЗ через 6 месяцев после операции

При попарном сравнении было получено, что НКОЗ в группе ОТЭЛР через 6 месяцев после операции была статистически значимо ниже, чем в группе FemtoLASIK ( $p=0,013$ ), различия НКОЗ в группах ОТЭЛР и СТЭЛР (ReLEx SMILE) и СТЭЛР (ReLEx SMILE) и FemtoLASIK были статистически незначимы ( $p=0,263$  и  $p=0,566$ , соответственно).

Статистически значимые различия по НКОЗ сохранились между группами через 12 месяцев после операции (критерий Краскела-Уоллиса для независимых выборок,  $p=0,006$ , Рисунок 36).

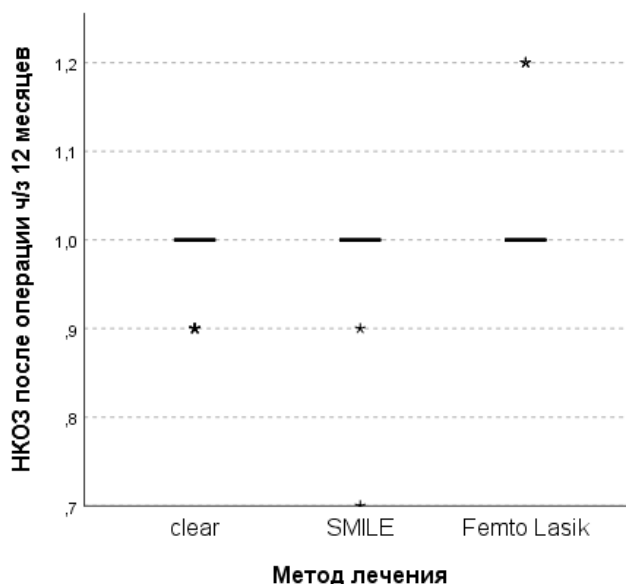


Рисунок 36 – НКОЗ через 12 месяцев после операции

При попарном сравнении было получено, что НКОЗ в группе ОТЭЛР через 12 месяцев после операции была статистически значимо меньше, чем в группе FemtoLASIK ( $p=0,004$ ), различия НКОЗ в группах ОТЭЛР и СТЭЛР (ReLEx SMILE) и СТЭЛР (ReLEx SMILE) и FemtoLASIK были статистически незначимы ( $p=0,497$  и  $p=0,148$ , соответственно).

Таким образом, на протяжении исследования функциональные результаты ОТЭЛР были сопоставимы с результатами СТЭЛР (ReLEx SMILE), но незначительно отличались в сравнении с FemtoLASIK. Однако результаты ОТЭЛР, как было показано выше, являются удовлетворительными, а сама методика – эффективной.

Группы статистически значимо различались по сферическому компоненту рефракции через 6 месяцев после операции (критерий Краскела-Уоллиса для независимых выборок,  $p=0,004$ , Рисунок 37).

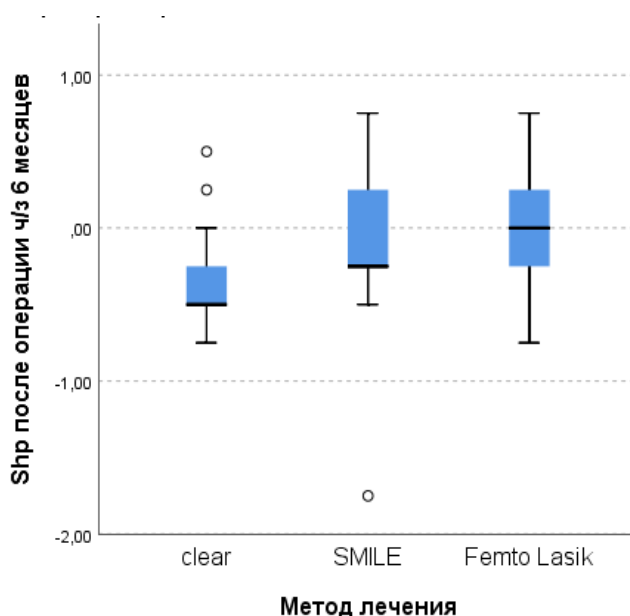


Рисунок 37 – Сферический компонент рефракции через 6 месяцев после операции

При попарном сравнении было получено, что сферический компонент рефракции в группе ОТЭЛР через 6 месяцев после операции был статистически значимо ниже, чем в группе FemtoLASIK ( $p=0,011$ ) и в

группе СТЭЛР (ReLEx SMILE) ( $p=0,014$ ), различия сферического компонента в группах СТЭЛР (ReLEx SMILE) и FemtoLASIK были статистически незначимы ( $p=1,0$ ).

Статистически значимые различия между группами по сферическому компоненту рефракции сохранились и через 12 месяцев после операции (критерий Краскела-Уоллиса для независимых выборок,  $p=0,009$ , Рисунок 38).

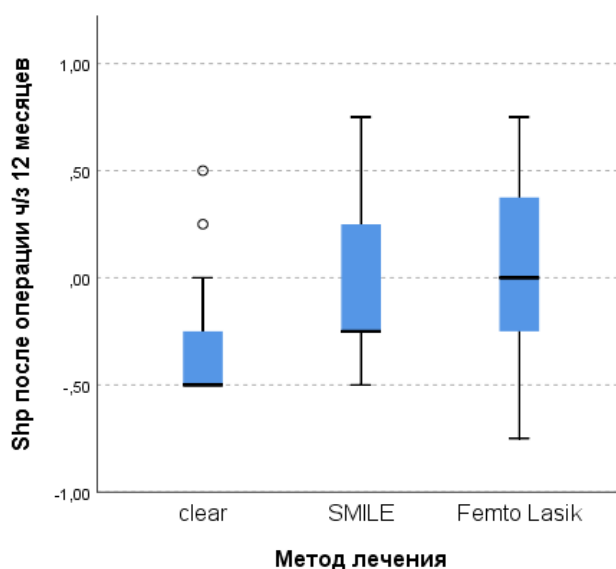


Рисунок 38 – Сферический компонент рефракции через 12 месяцев после операции

При попарном сравнении было получено, что сферический компонент рефракции в группе ОТЭЛР через 12 месяцев после операции была статистически значимо меньше, чем в группе FemtoLASIK ( $p=0,016$ ) и в группе СТЭЛР (ReLEx SMILE) ( $p=0,039$ ), различия сферического компонента в группах СТЭЛР (ReLEx SMILE) и FemtoLASIK были статистически незначимы ( $p=1,0$ ).

Группы статистически значимо различались по оси цилиндра через 12 месяцев после операции (критерий Краскела-Уоллиса для независимых выборок,  $p=0,035$ , Рисунок 39).

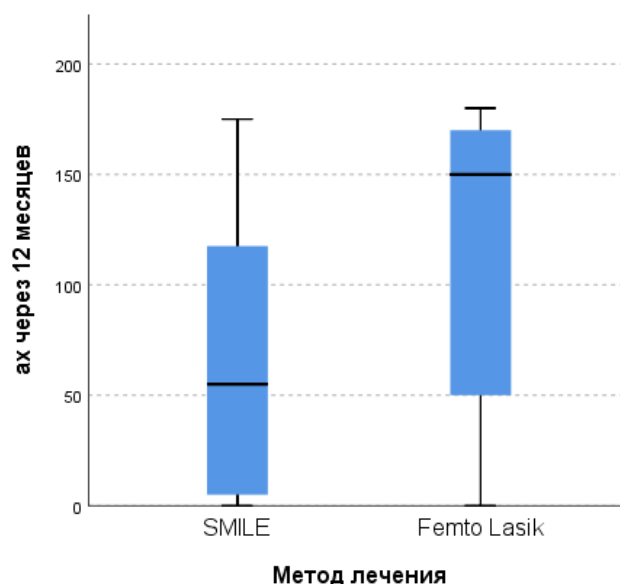


Рисунок 39 – Ось цилиндра через 12 месяцев после операции

Ось цилиндра в группе СТЭЛР (ReLEx SMILE) была статистически значимо меньше, чем в группе FemtoLASIK.

В Таблицах 26 и 27 представлены сводные результаты по группам исследования до лечения и по всем срокам наблюдения.

Таблица 26 – Результаты исследований в группах ОТЭЛР, СТЭЛР (ReLEx SMILE) и FemtoLASIK

Показатель	ОТЭЛР	СТЭЛР (ReLEx SMILE)	FemtoLASIK
До операции			
ВГД	16,0 (14,0; 17,0)	16,5 (14,0; 19,0)	15,0 (12,0; 19,0)
МКОЗ	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 1,0)
НКОЗ	0,04 (0,03; 0,05)	0,03 (0,03; 0,03)	0,03 (0,02; 0,03)
КОЗ	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 1,0)
Сфера	-5,5 (-6,5; -3,8)	-6,6 (-7,3; -5,8)	-6,5 (-7,6; -6,0)
Оптическая сила цилиндра	-0,8 (-1,0; -0,3)	-0,8 (-1,0; -0,5)	-0,6 (-1,0; -0,5)
Ось цилиндра	130,0 (67,5; 175,0)	117,5 (23,8; 170,0)	92,5 (6,3; 170,0)
K1 ах	155,0 (15,0; 168,8)	97,5 (5,0; 175,0)	161,0 (10,0; 170,0)
Через 7 дней после операции			
Сфера	0 (-0,5; 0,3)	0,3 (-0,3; 0,3)	0 (-0,4; 0,5)
Оптическая сила цилиндра	-0,25 (-0,5; 0)	-0,5 (-0,5; -0,3)	-0,3 (-0,5; 0)

Ось цилиндра	115,0 (36,3; 175,0)	80,0 (45,0; 142,5)	56,5 (9,8; 121,3)
K1 ах	20,0 (10,0; 155,0)	30,0 (10,0; 170,0)	20,5 (5,0; 161,3)
НКОЗ	0,9 (0,9; 1,0)	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 1,0)
КОЗ	1,0 (0,9; 1,0)	-	-
Изменение ОЗ	-0,1 (-0,1; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Потеря строчек	0,1 (0; 0,1)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Через 1 месяц после операции			
Сфера	-0,5 (-0,5; 0)	-0,3 (-0,7; 0,3)	-0,3 (-0,6; 0,1)
Оптическая сила цилиндра	-0,5 (-0,5; 0)	-0,4 (-0,7; -0,1)	-0,3 (-0,5; 0,1)
Ось цилиндра	135,0 (7,5; 162,5)	108,5 (35,0; 163,8)	107,5 (5,0; 169,3)
k1 ах	82,5 (16,25; 177,5)	170,0 (16,5; 177,8)	162,5 (8,8; 171,3)
НКОЗ	1,0 (0,9; 1,0)	1,0 (0,9; 1,0)	1,0 (1,0; 1,0)
КОЗ	1,0 (0,9; 1,0)	-	-
Изменение ОЗ	0 (-0,1; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Потеря строчек	0 (0; 0,1)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Через 6 месяцев после операции			
Сфера	-0,5 (-0,5; -0,25)	-0,25 (-0,25; 0,25)	0 (-0,25; 0,25)
Оптическая сила цилиндра	-0,25 (-0,5; 0)	-0,4 (-0,5; -0,3)	-0,25 (-0,5; 0,25)
Ось цилиндра	-	65,0 (6,3; 157,5)	100,0 (17,5; 158,0)
k1 ах	-	167,5 (15,5; 175,0)	152,5 (10,0; 166,3)
НКОЗ	1,0 (0,9; 1,0)	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 1,0)
КОЗ	1,0 (0,9; 1,0)	-	-
Изменение ОЗ		0 (0; 0)	0 (0; 0)
Потеря строчек		0 (0; 0)	0 (0; 0)
Через 12 месяцев после операции			
Сфера	-0,5 (-0,5; -0,1)	-0,25 (-0,25; 0,25)	0 (-0,25; 0,44)
Оптическая сила цилиндра	--0,25 (-0,5; 0)	-0,5 (-0,5; -0,25)	-0,25 (-0,5; 0,25)
Ось цилиндра	-	55,0 (5,0; 120,0)	150,0 (35,0; 170,0)
k1 ах	-	160,0 (15,0; 170,0)	155,0 (7,5; 167,5)
НКОЗ	1,0 (0,98; 1,0)	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 1,0)
КОЗ	1,0 (0,98; 1,0)	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 1,0)
Изменение ОЗ	-	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Потеря строчек	-	0 (0; 0)	0 (0; 0)

\* Потеря строчек = МКОЗ до операции – НКОЗ после операции



Таблица 27 – Средние значения показателей по группам

Показатели	Группы исследования	N	Среднее	Стандартное отклонение
Возраст	ОТЭЛР	51	28,78	6,444
	ReLEx SMILE	30	31,51	7,264
	FEMTOLASIK	22	27,63	6,072
	Всего	103	29,31	6,707
Толщина роговицы до операции	ОТЭЛР	51	527,90	32,945
	ReLEx SMILE	30	543,73	30,423
	FEMTOLASIK	22	535,05	40,680
	Всего	103	534,16	34,407
Длина глаза	ОТЭЛР	51	25,6280	1,04116
	ReLEx SMILE	30	25,9390	,98458
	FEMTOLASIK	22	25,5832	1,20204
	Всего	103	25,7098	1,06164
Глубина передней камеры	ОТЭЛР	48	3,6669	,25032
	ReLEx SMILE	30	3,7180	,26405
	FEMTOLASIK	22	3,6577	,35113
	Всего	100	3,6802	,27741
Центр D до операции	ОТЭЛР	51	43,6847	,97426
	ReLEx SMILE	30	44,0113	1,40049
	FEMTOLASIK	22	44,1000	1,42799
	Всего	103	43,8685	1,21540
k1	ОТЭЛР	12	42,5208	1,20349
	ReLEx SMILE	30	43,4833	1,49415
	FEMTOLASIK	22	43,6136	1,38600
	Всего	64	43,3477	1,44380
k2	ОТЭЛР	12	43,4042	1,33697
	ReLEx SMILE	30	44,6000	1,39055
	FEMTOLASIK	22	44,6023	1,50527
	Всего	64	44,3766	1,47619
k2 ах	ОТЭЛР	12	91,25	28,693
	ReLEx SMILE	30	92,67	14,247
	FEMTOLASIK	22	87,73	13,530
	Всего	64	90,70	17,413
Толщина роговицы после операции через 7 дней	ОТЭЛР		449,0	30,4
	ReLEx SMILE		-	-
	FEMTOLASIK		-	-
	Всего		-	-
Центр D после операции через 7 дней	ОТЭЛР	51	39,0765	1,90390
	ReLEx SMILE	29	38,5207	1,32230
	FEMTOLASIK	22	38,2636	1,84895
	Всего	102	38,7431	1,76363

k1 через 7 дней	ОТЭЛР	12	38,4167	2,24199
	ReLEx SMILE	29	38,1207	1,52892
	FEMTOLASIK	22	37,9318	1,86155
	Всего	63	38,1111	1,77504
k2 через 7 дней	ОТЭЛР	12	39,1458	2,46903
	ReLEx SMILE	29	38,8190	1,54095
	FEMTOLASIK	22	38,6364	1,84959
	Всего	63	38,8175	1,82898
k2 ах через 7 дней	ОТЭЛР	12	95,00	19,886
	ReLEx SMILE	29	93,90	12,827
	FEMTOLASIK	22	88,27	15,676
	Всего	63	92,14	15,363
Толщина роговицы после операции через 1 месяц	ОТЭЛР	44	457,93	29,319
	ReLEx SMILE	29	432,41	36,092
	FEMTOLASIK	22	416,86	48,118
	Всего	95	440,63	39,895
Центр D после операции через 1 месяц	ОТЭЛР	44	39,1932	1,75849
	ReLEx SMILE	18	38,9806	1,56404
	FEMTOLASIK	18	38,4833	2,08848
	Всего	80	38,9856	1,79712
k1 через 1 месяц	ОТЭЛР	8	38,4688	1,85856
	ReLEx SMILE	18	38,5000	1,63824
	FEMTOLASIK	18	38,1667	2,10915
	Всего	44	38,3580	1,84611
k2 через 1 месяц	ОТЭЛР	8	39,2500	1,98656
	ReLEx SMILE	18	39,2917	1,65220
	FEMTOLASIK	18	38,8472	2,07424
	Всего	44	39,1023	1,86251
k2 ах через 1 месяц	ОТЭЛР	8	91,88	20,518
	ReLEx SMILE	18	91,72	11,910
	FEMTOLASIK	18	87,33	13,074
	Всего	44	89,95	14,038
Толщина роговицы после операции через 6 месяцев	ОТЭЛР	21	455,90	33,363
	ReLEx SMILE	29	432,41	36,092
	FEMTOLASIK	22	416,86	48,118
	Всего	72	434,51	41,782
Центр D после операции через 6 месяцев	ОТЭЛР	22	39,6136	2,24235
	ReLEx SMILE	28	39,0304	1,29903
	FEMTOLASIK	22	38,3114	1,87616
	Всего	72	38,9889	1,85308
k1 через 6 месяцев	ОТЭЛР	0	-	-
	ReLEx SMILE	28	38,6875	1,23720
	FEMTOLASIK	22	38,0682	1,94291

	Всего	50	38,4150	1,59927
k2 через 6 месяцев	ОТЭЛР	0	-	-
	ReLEx SMILE	28	39,4018	1,40162
	FEMTOLASIK	22	38,8636	1,79239
	Всего	50	39,1650	1,59128
k2 ах через 6 месяцев	ОТЭЛР	0	-	-
	ReLEx SMILE	28	92,50	13,262
	FEMTOLASIK	22	86,91	15,544
	Всего	50	90,04	14,433
Толщина роговицы после операции через 12 месяцев	ОТЭЛР	22	453,95	32,707
	ReLEx SMILE	29	432,41	36,092
	FEMTOLASIK	22	416,86	48,118
	Всего	73	434,22	41,307
Центр D после операции через 12 месяцев	ОТЭЛР	22	39,4932	2,12968
	ReLEx SMILE	27	38,7037	1,25391
	FEMTOLASIK	21	37,9405	1,83866
	Всего	70	38,7229	1,82439
k1 через 12 месяцев	ОТЭЛР	0	-	-
	ReLEx SMILE	27	38,7037	1,25391
	FEMTOLASIK	21	37,9405	1,83866
	Всего	48	38,3698	1,56677
k2 через 12 месяцев	ОТЭЛР	0	-	-
	ReLEx SMILE	27	39,4074	1,42800
	FEMTOLASIK	21	38,7262	1,62000
	Всего	48	39,1094	1,53670
k2 ах через 12 месяцев	ОТЭЛР	0	-	-
	ReLEx SMILE	27	92,78	13,432
	FEMTOLASIK	21	86,05	14,800
	Всего	48	89,83	14,297

#### 4.3.3. Анализ динамики показателей в группах FemtoLASIK и СТЭЛР (ReLEx SMILE)

При оценке внутригрупповой динамики с использованием двухфакторного рангового дисперсионного анализа Фридмана для связанных выборок были получены следующие результаты.

##### *Сферический компонент*

В группе СТЭЛР (ReLEx SMILE) значения сферического компонента рефракции до операции, через 7 дней, через 1, 6 и 12 месяцев после операции статистически значимо различались (критерий Фридмана=37,4,

$p < 0,001$ ) (Таблица 28). По результатам попарного сравнения сферический компонент рефракции до операции статистически значимо меньше, чем сферический компонент через 7 дней, 1, 6 и 12 месяцев после операции ( $p < 0,001$  по всем парам сравнения, Таблица 29).

Таблица 28 – Сферический компонент рефракции в группе СТЭЛР (ReLEx SMILE)

Период	Результат
До операции	-6,6 (-7,3; -5,8)
Через 7 дней после операции	0,3 (-0,3; 0,3)
Через 1 месяц после операции	-0,3 (-0,7; 0,3)
Через 6 месяцев после операции	-0,25 (-0,25; 0,25)
Через 12 месяцев после операции	-0,25 (-0,25; 0,25)

Таблица 29 – Результаты сравнения измерений сферического компонента рефракции в группе СТЭЛР (ReLEx SMILE) в разные временные точки

Сравниваемые измерения	Значимость
До операции – Через 7 дней после	<b>&lt;0,001</b>
До операции – Через 1 месяц после	<b>&lt;0,001</b>
До операции – Через 6 месяцев после	<b>&lt;0,001</b>
До операции – Через 12 месяцев после	<b>&lt;0,001</b>
Через 7 дней – Через 1 месяц после операции	0,209
Через 7 дней – Через 6 месяцев после операции	0,310
Через 7 дней - Через 12 месяцев после операции	0,403
Через 1 месяц – Через 6 месяцев после операции	0,811
Через 1 месяц – Через 12 месяцев после операции	0,676
Через 6 месяцев – Через 12 месяцев после операции	0,858

В группе FemtoLASIK значения сферического компонента рефракции до операции, через 7 дней, через 1, 6 и 12 месяцев после

операции статистически значимо различались (критерий Фридмана=35,7,  $p<0,001$ ) (Таблица 30). По результатам попарного сравнения (Таблица 31) сферический компонент рефракции до операции статистически значимо меньше, чем сферический компонент через 7 дней, 1, 6 и 12 месяцев после операции ( $p<0,001$  по всем парам сравнения).

Таблица 30 – Сферический компонент рефракции в группе FemtoLASIK

Период	Результат
До операции	-6,5 (-7,6; -6,0)
Через 7 дней после операции	0 (-0,4; 0,5)
Через 1 месяц после операции	-0,3 (-0,6; 0,1)
Через 6 месяцев после операции	0 (-0,25; 0,25)
Через 12 месяцев после операции	0 (-0,25; 0,44)

Таблица 31 – Результаты сравнения измерений сферического компонента рефракции в группе FemtoLASIK в разные временные точки

Сравниваемые измерения	Значимость
До операции – Через 7 дней после	<b>&lt;0,001</b>
До операции – Через 1 месяц после	<b>&lt;0,001</b>
До операции – Через 6 месяцев после	<b>&lt;0,001</b>
До операции – Через 12 месяцев после	<b>&lt;0,001</b>
Через 7 дней – Через 1 месяц после операции	0,664
Через 7 дней – Через 6 месяцев после операции	0,951
Через 7 дней - Через 12 месяцев после операции	0,620
Через 1 месяц – Через 6 месяцев после операции	0,710
Через 1 месяц – Через 12 месяцев после операции	0,352
Через 6 месяцев – Через 12 месяцев после операции	0,577

### **Оптическая сила цилиндра**

В группе СТЭЛР (ReLEx SMILE) значения оптической силы цилиндра до операции, через 7 дней, 1, 6 и 12 месяцев после операции статистически значимо различались (критерий Фридмана=15,8,  $p=0,003$ ) (Таблица 32). По результатам попарного сравнения (Таблица 33) оптическая сила цилиндра до операции статистически значимо меньше, чем через 7 дней, 1, 6 и 12 месяцев после операции ( $p=0,003$ ;  $p=0,007$ ;  $p=0,017$ ;  $p=0,017$  соответственно).

Таблица 32 – Оптическая сила цилиндра в группе СТЭЛР (ReLEx SMILE)

Период	Результат
До операции	-0,8 (-1,0; -0,5)
Через 7 дней после операции	-0,5 (-0,5; -0,3)
Через 1 месяц после операции	-0,4 (-0,7; -0,1)
Через 6 месяцев после операции	-0,4 (-0,5; -0,3)
Через 12 месяцев после операции	-0,5 (-0,5; -0,25)

Таблица 33 – Результаты сравнения измерений оптической силы цилиндра в группе СТЭЛР в разные временные точки

Сравниваемые измерения оптической силы цилиндра	Значимость
До операции – Через 7 дней после	<b>0,003</b>
До операции – Через 1 месяц после	<b>0,007</b>
До операции – Через 6 месяцев после	<b>0,017</b>
До операции – Через 12 месяцев после	<b>0,017</b>
Через 7 дней – Через 1 месяц после операции	0,766
Через 7 дней – Через 6 месяцев после операции	0,551
Через 7 дней - Через 12 месяцев после операции	0,551
Через 1 месяц – Через 6 месяцев после операции	0,766
Через 1 месяц – Через 12 месяцев после операции	0,766
Через 6 месяцев – Через 12 месяцев после операции	1,000

В группе FemtoLASIK значения оптической силы цилиндра до операции, через 7 дней, 1, 6 и 12 месяцев после операции (Таблица 34) статистически значимо различались (критерий Фридмана=17,3,  $p=0,002$ ). По результатам попарного сравнения (Таблица 35) оптическая сила цилиндра до операции статистически значимо меньше, чем через 7 дней, 1, 6 и 12 месяцев после операции ( $p=0,039$ ;  $p=0,002$ ;  $p=0,002$ ;  $p=0,007$  соответственно).

Таблица 34 – Оптическая сила цилиндра в группе FemtoLASIK

Период	Результат
До операции	-0,6 (-1,0; -0,5)
Через 7 дней после операции	-0,3 (-0,5; 0)
Через 1 месяц после операции	-0,3 (-0,5; 0,1)
Через 6 месяцев после операции	-0,25 (-0,5; 0,25)
Через 12 месяцев после операции	-0,25 (-0,5; 0,25)

Таблица 35 – Результаты сравнения измерений оптической силы цилиндра в группе FemtoLASIK в разные временные точки

Сравниваемые измерения оптической силы цилиндра	Значимость
До операции – Через 7 дней после	<b>0,039</b>
До операции – Через 1 месяц после	<b>0,002</b>
До операции – Через 6 месяцев после	<b>0,002</b>
До операции – Через 12 месяцев после	<b>0,007</b>
Через 7 дней – Через 1 месяц после операции	0,272
Через 7 дней – Через 6 месяцев после операции	0,333
Через 7 дней - Через 12 месяцев после операции	0,519
Через 1 месяц – Через 6 месяцев после операции	0,897
Через 1 месяц – Через 12 месяцев после операции	0,651
Через 6 месяцев – Через 12 месяцев после операции	0,747

### ***Некорригированная острота зрения (НКОЗ)***

В группе СТЭЛР (ReLEx SMILE) значения НКОЗ до операции, через 7 дней, 1, 6 и 12 месяцев после операции (Таблица 36) статистически значимо различались (критерий Фридмана=63,3,  $p<0,001$ ). По результатам попарного сравнения (Таблица 37) НКОЗ до операции статистически значимо меньше, чем через 7 дней, 1, 6 и 12 месяцев после операции ( $p<0,001$  по всем парам сравнения).

Таблица 36 – НКОЗ в группе СТЭЛР (ReLEx SMILE)

Период	Результат
До операции	0,03 (0,03; 0,03)
Через 7 дней после операции	1,0 (1,0; 1,0)
Через 1 месяц после операции	1,0 (0,9; 1,0)
Через 6 месяцев после операции	1,0 (1,0; 1,0)
Через 12 месяцев после операции	1,0 (1,0; 1,0)

Таблица 37 – Результаты сравнения измерений НКОЗ в группе СТЭЛР (ReLEx SMILE) в разные временные точки

Сравниваемые измерения НКОЗ	Скорректированная значимость
До операции – Через 7 дней после	<b>&lt;0,001</b>
До операции – Через 1 месяц после	<b>&lt;0,001</b>
До операции – Через 6 месяцев после	<b>&lt;0,001</b>
До операции – Через 12 месяцев после	<b>&lt;0,001</b>
Через 7 дней – Через 1 месяц после операции	1,000
Через 7 дней – Через 6 месяцев после операции	1,000
Через 7 дней - Через 12 месяцев после операции	1,000
Через 1 месяц – Через 6 месяцев после операции	1,000
Через 1 месяц – Через 12 месяцев после операции	1,000
Через 6 месяцев – Через 12 месяцев после операции	1,000



В группе FemtoLASIK значения НКОЗ до операции, через 7 дней, 1, 6 и 12 месяцев после операции (Таблица 38) статистически значимо различались (критерий Фридмана=61,6,  $p<0,001$ ). По результатам попарного сравнения (Таблица 39) НКОЗ до операции статистически значимо меньше, чем через 7 дней, 1, 6 и 12 месяцев после операции ( $p<0,001$  по всем парам сравнения).

Таблица 38 – НКОЗ в группе FemtoLASIK

Период	Результат
До операции	0,03 (0,02; 0,03)
Через 7 дней после операции	1,0 (1,0; 1,0)
Через 1 месяц после операции	1,0 (1,0; 1,0)
Через 6 месяцев после операции	1,0 (1,0; 1,0)
Через 12 месяцев после операции	1,0 (1,0; 1,0)

Таблица 39 – Результаты сравнения измерений НКОЗ в группе FemtoLASIK в разные временные точки

Сравниваемые измерения НКОЗ	Значимость
До операции – Через 7 дней после	<b>&lt;0,001</b>
До операции – Через 1 месяц после	<b>&lt;0,001</b>
До операции – Через 6 месяцев после	<b>&lt;0,001</b>
До операции – Через 12 месяцев после	<b>&lt;0,001</b>
Через 7 дней – Через 1 месяц после операции	0,828
Через 7 дней – Через 6 месяцев после операции	0,828
Через 7 дней - Через 12 месяцев после операции	0,828
Через 1 месяц – Через 6 месяцев после операции	1,000
Через 1 месяц – Через 12 месяцев после операции	1,000
Через 6 месяцев – Через 12 месяцев после операции	1,000

### ***Центральная кератометрия***

В группе СТЭЛР (ReLEx SMILE) центральная кератометрия до операции, через 7 дней, 1, 6 и 12 месяцев после операции (Таблица 40) статистически значимо различалась (критерий Фридмана=41,4,  $p<0,001$ ). По итогам попарного сравнения (Таблица 41) центральная кератометрия до операции статистически значимо больше, чем через 7 дней ( $p<0,001$ ), 1 ( $p<0,001$ ), 6 ( $p=0,001$ ) и 12 ( $p<0,001$ ) месяцев после операции. Через 12 месяцев после операции центральная кератометрия статистически значимо меньше, чем через 1 и 6 месяцев после операции ( $p=0,018$  и  $p=0,004$  соответственно).

Таблица 40 – Центральная кератометрия, дптр, в группе СТЭЛР (ReLEx SMILE)

Период	Результат
До операции	44,6 (43,1; 45,3)
Через 7 дней после операции	38,6 (37,7; 39,8)
Через 1 месяц после операции	39,0 (38,1; 40,0)
Через 6 месяцев после операции	39,0 (37,8; 39,8)
Через 12 месяцев после операции	38,8 (37,5; 39,3)

Таблица 41 – Сравнение центральной кератометрии в группе СТЭЛР (ReLEx SMILE) в разные временные точки

Сравниваемые временные точки	Значимость
До операции – Через 7 дней после	<b>&lt;0,001</b>
До операции – Через 1 месяц после	<b>&lt;0,001</b>
До операции – Через 6 месяцев после	<b>0,001</b>
До операции – Через 12 месяцев после	<b>&lt;0,001</b>
Через 7 дней – Через 1 месяц после операции	0,488
Через 7 дней – Через 6 месяцев после операции	0,225

Через 7 дней - Через 12 месяцев после операции	0,094
Через 1 месяц – Через 6 месяцев после операции	0,603
Через 1 месяц – Через 12 месяцев после операции	<b>0,018</b>
Через 6 месяцев – Через 12 месяцев после операции	<b>0,004</b>

В группе FemtoLASIK центральная кератометрия до операции, через 7 дней, 1, 6 и 12 месяцев после операции (Таблица 42) статистически значимо различалась (критерий Фрийдмана=48,1,  $p<0,001$ ). По итогам попарного сравнения (Таблица 43) центральная кератометрия до операции статистически значимо больше, чем через 7 дней ( $p<0,001$ ), 1 ( $p<0,001$ ), 6 ( $p<0,001$ ) и 12 ( $p<0,001$ ) месяцев после операции. Через 12 месяцев после операции центральная кератометрия статистически значимо меньше, чем через 7 дней, 1 и 6 месяцев после операции ( $p=0,09$ ,  $p=0,018$  и  $p=0,004$  соответственно).

Таблица 42 – Центральная кератометрия, дптр в группе FemtoLASIK

Период	Результат
До операции	43,8 (42,8; 45,0)
Через 7 дней после операции	38,1 (36,8; 39,6)
Через 1 месяц после операции	38,0 (36,6; 40,0)
Через 6 месяцев после операции	38,0 (36,6; 39,6)
Через 12 месяцев после операции	37,8 (36,3; 39,6)

Таблица 43 – Сравнение центральной кривизны роговицы в группе FemtoLASIK в разные временные точки

Сравниваемые временные точки	Значимость
До операции – Через 7 дней после	<b>&lt;0,001</b>
До операции – Через 1 месяц после	<b>&lt;0,001</b>
До операции – Через 6 месяцев после	<b>&lt;0,001</b>

До операции – Через 12 месяцев после	<b>&lt;0,001</b>
Через 7 дней – Через 1 месяц после операции	0,664
Через 7 дней – Через 6 месяцев после операции	0,828
Через 7 дней - Через 12 месяцев после операции	<b>0,009</b>
Через 1 месяц – Через 6 месяцев после операции	0,828
Через 1 месяц – Через 12 месяцев после операции	<b>0,002</b>
Через 6 месяцев – Через 12 месяцев после операции	<b>0,005</b>

### *Ось цилиндра*

В группе СТЭЛР ось цилиндра до операции, через 7 дней, 1, 6 и 12 месяцев после операции (Таблица 44) статистически значимо различалась (ReLEx SMILE) (критерий Фридмана=17,9,  $p=0,001$ ). По итогам попарного сравнения (Таблица 45) ось цилиндра до операции статистически значимо больше, чем через 6 ( $p=0,044$ ) и 12 ( $p=0,031$ ) месяцев после операции. Через 7 дней после операции ось цилиндра статистически значимо больше, чем через 6 и 12 месяцев после операции ( $p=0,006$  и  $p=0,004$  соответственно). Через 1 месяц после операции ось цилиндра статистически значимо больше, чем через 6 и 12 месяцев после операции ( $p=0,014$  и  $p=0,009$  соответственно).

Таблица 44 – Ось цилиндра в группе СТЭЛР (ReLEx SMILE)

Период	Значение
До операции	100,0 (12,5; 172,5)
Через 7 дней после операции	114,0 (62,5; 172,5)
Через 1 месяц после операции	145,0 (48,0; 172,5)
Через 6 месяцев после операции	70,0 (2,5; 102,5)
Через 12 месяцев после операции	51,0 (2,5; 86,0)

Таблица 45 – Сравнение оси цилиндра в группе СТЭЛР (ReLEx SMILE) в разные временные точки

Сравниваемые временные точки	Значимость
До операции – Через 7 дней после	0,456
До операции – Через 1 месяц после	0,655
До операции – Через 6 месяцев после	<b>0,044</b>
До операции – Через 12 месяцев после	<b>0,031</b>
Через 7 дней – Через 1 месяц после операции	0,766
Через 7 дней – Через 6 месяцев после операции	<b>0,006</b>
Через 7 дней - Через 12 месяцев после операции	<b>0,004</b>
Через 1 месяц – Через 6 месяцев после операции	<b>0,014</b>
Через 1 месяц – Через 12 месяцев после операции	<b>0,009</b>
Через 6 месяцев – Через 12 месяцев после операции	0,881

В группе FemtoLASIK ось цилиндра до операции, через 7 дней, 1, 6 и 12 месяцев после операции (Таблица 46) статистически значимо не различалась (критерий Фридмана=4,4,  $p=0,357$ ).

Таблица 46 – Ось цилиндра в группе FemtoLASIK

Период	Значение
До операции	95,0 (75,0; 165,0)
Через 7 дней после операции	55,0 (30,0; 115,0)
Через 1 месяц после операции	155,0 (50,0; 170,0)
Через 6 месяцев после операции	100,0 (55,0; 170,0)
Через 12 месяцев после операции	155,0 (95,0; 170,0)

### ***Предсказуемость коррекции при FemtoLASIK***

На Рисунке 40 представлены данные о предсказуемости послеоперационного результата коррекции миопии у пациентов при применении метода FemtoLASIK. Девиация от запланированного

результата по сферическому компоненту рефракции составила  $\pm 0,53$  дптр, и была больше, чем при методе ОТЭЛР, хотя результаты не были статистически значимы  $\pm 0,499$  дптр (t-критерий Стьюдента,  $p > 0,05$ ).

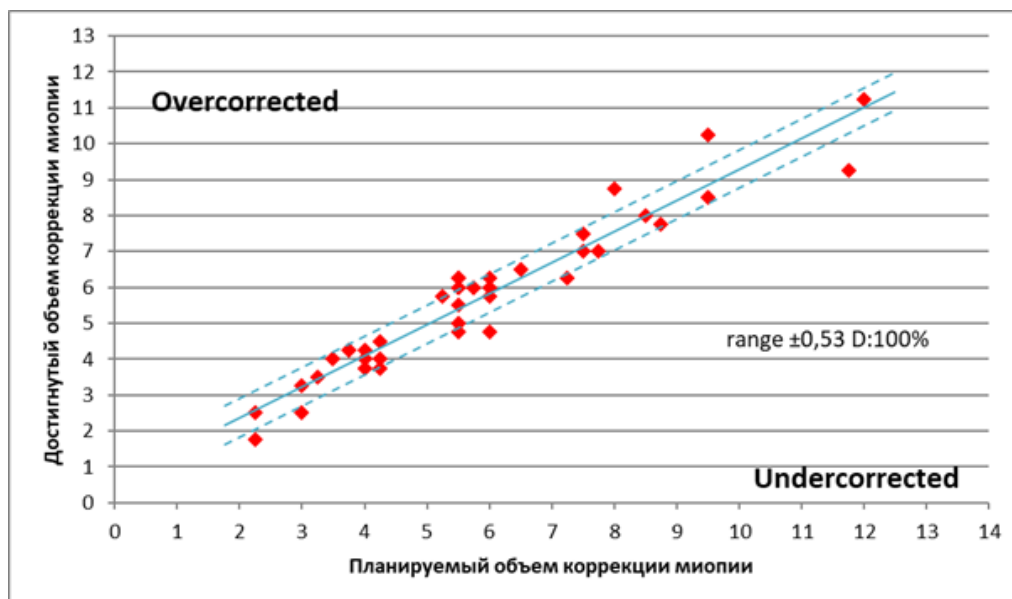


Рисунок 40 – Предсказуемость результатов операции FemtoLASIK

Эффективность проведенной операции FemtoLASIK представлена в Таблице 47. У пациентов через 6 месяцев после проведенной операции в 95,5% случаев были получены показатели НКОЗ больше либо равные 1,0 строчек таблицы (1 пациент со зрением ниже 0,8 выбыл из исследования после 6 месяцев наблюдения).

Таблица 47 – Эффективность операции FemtoLASIK

Острота зрения	МКОЗ до операции	НКОЗ через 7 дней после операции	НКОЗ через 1 месяц после операции	НКОЗ через 6 месяцев после операции	НКОЗ через 12 месяцев после операции
0,5 и выше	100,0%	95,5%	94,4%	100,0%	100,0%
0,8 и выше	95,5%	95,5%	94,4%	95,5%	100,0%
1,0 и выше	86,4%	90,9%	94,4%	95,5%	100,0%

Глубина расположения «крышки» лентикулы у пациентов, которым выполнялся FemtoLASIK, составила  $123,14 \pm 10,3$  мкм (против  $117,42 \pm 6,0$  мкм при методе ОТЭЛР, t-критерий Стьюдента,  $p > 0,05$ ).

Частота встречаемости и распространённость НПС по секторам в группе FemtoLASIK составили 30% и  $55,72^\circ$  соответственно, что статистически значимо больше, чем при выполнении ОТЭЛР (17% и  $35,46^\circ$  соответственно, критерий хи-квадрат с поправкой Йейтса на непрерывность,  $p < 0,05$ , Рисунок 41).

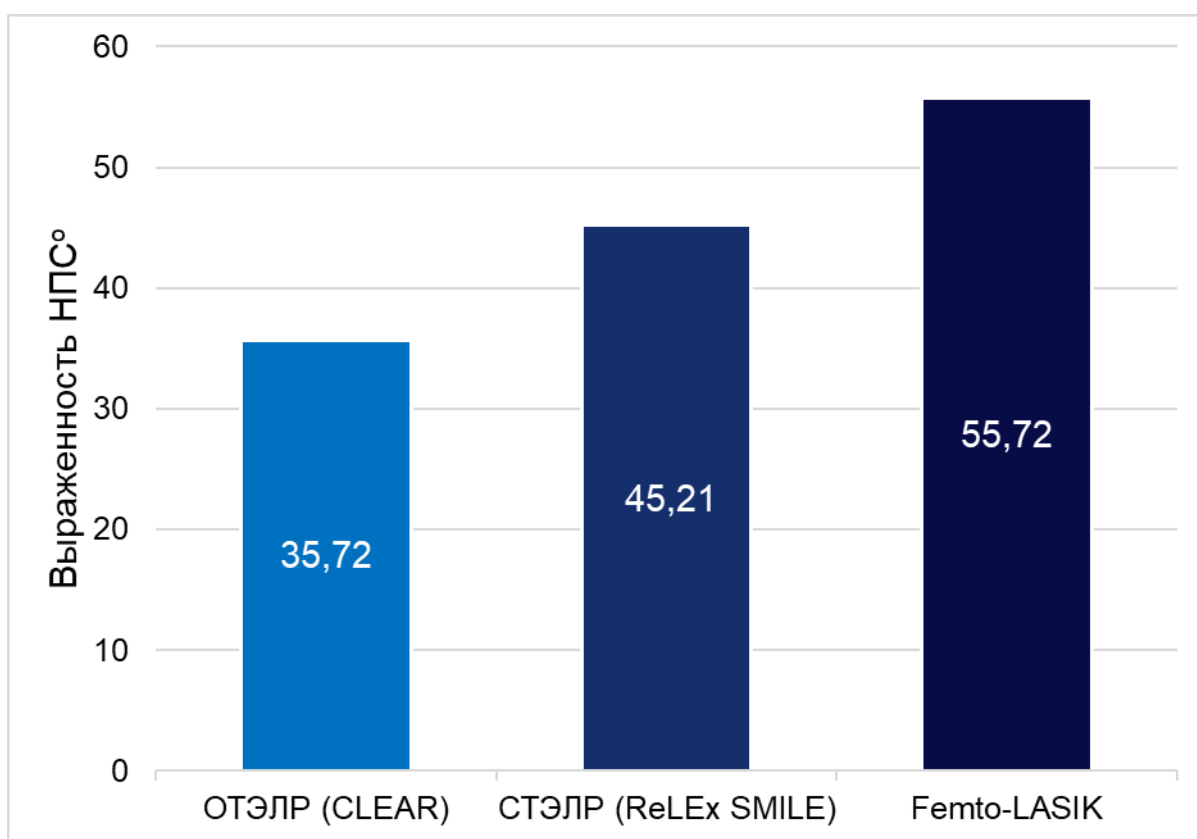


Рисунок 41 – Распространенность НПС при ОТЭЛР, СТЭЛР и FemtoLASIK ( $p < 0,05$ )

Наблюдалась слабая положительная корреляция между центральной кривизной роговицы и выраженностью проявления НПС: чем выше кривизна роговицы, тем более выражено проявление НПС. Коэффициент корреляции составил 0,27.

Наблюдалась также слабая положительная корреляция между

толщиной сформированного роговичного клапана и центральной кривизной роговицы ( $r=0,21$ ,  $p<0,05$ , Рисунок 42), которой не наблюдалось при ОТЭЛР. Была также выявлена линейная корреляция выраженности НПС и центральной кривизны роговицы у пациентов при выполнении FemtoLASIK ( $r=0,27$ ,  $p<0,05$ , Рисунок 43).

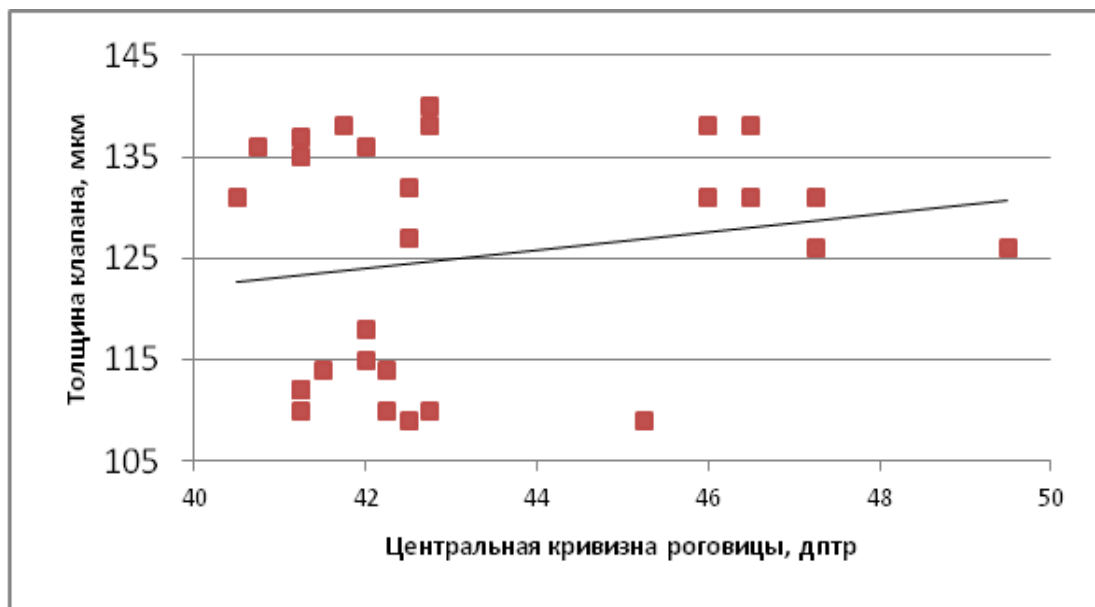


Рисунок 42 – Линейная корреляция изучаемых показателей у пациентов группы FemtoLASIK ( $r= 0,21$ ,  $p<0,05$ )

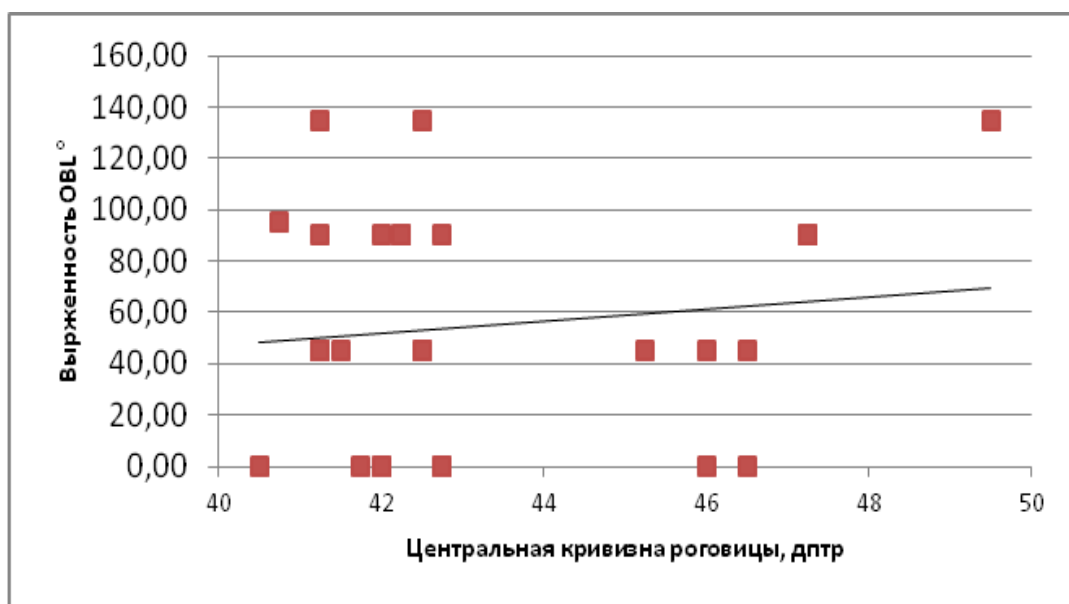


Рисунок 43 – Линейная корреляция выраженности НПС и центральной кривизны роговицы у пациентов при выполнении FemtoLASIK ( $r=0,27$ ,  $p<0,05$ )



При анализе интраоперационных и послеоперационных осложнений было выявлено, что в группе ОТЭЛР осложнений было меньше, чем в остальных группах исследования (Таблице 48).

Таблица 48 – Осложнения интраоперационные и раннего послеоперационного периода при ОТЭЛР, СТЭЛР (ReLEx SMILE) и FemtoLASIK

Осложнение	Число случаев		
	ОТЭЛР (N=51)	СТЭЛР (ReLEx SMILE) (N=30)	FemtoLASIK (N=22)
НПС, тканевые мостики	4	4	7
Разрыв лентикулы или повреждение клапана	0	0	1
Потеря вакуума или прекращение формирование лентикулы или роговичного лоскута	0	1	2
Деадаптация роговичного входного разреза	1	1	0
Диффузный ламеллярный кератит	1	1	0
Децентрация	0	1	0
Синдром сухого глаза	2	2	5
Всего	8	10	15

Таким образом, на основании анализа клинико-функциональных результатов оптимизированной технологии коррекции миопии методом экстракции лентикулы роговицы на низкоэнергетической высокочастотной фемтосекундной лазерной установке показаны ее эффективность, безопасность и стабильность.

Сравнительный анализ групп пациентов, которым выполнялись ОТЭЛР, СТЭЛР (ReLEx SMILE) и FemtoLASIK, выполненный нами, показал высокие функциональные результаты применения всех трех методов лечения. Применение метода ОТЭЛР является

высокоэффективным, он сравним по эффективности с методом СТЭЛР (ReLEx SMILE), однако уступает по эффективности (по влиянию на НКОЗ) FemtoLASIK.

Тем не менее, метод ОТЭЛР обладает такими преимуществами, как меньшие затраты ткани роговицы, и, соответственно, меньшие требования к исходной пахиметрии роговицы в центре, лучшая предсказуемость коррекции и высокий профиль безопасности. В результате исследования можно констатировать большую зависимость от исходных данных роговицы пациента при FemtoLASIK, чем при ОТЭЛР.

Девиация от запланированного результата по сферическому компоненту рефракции была больше при FemtoLASIK, чем при ОТЭЛР ( $\pm 0,53$  дптр в сравнении с  $\pm 0,499$  соответственно), что указывает на высокую предсказуемость результата.

При выполнении технологии FemtoLASIK возможен больший риск срыва кольца и потери вакуума, что приводит к незавершенному процессу формирования роговичного клапана, а также большей частоте возникновения случаев синдрома сухого глаза в послеоперационном периоде в сравнении с ОТЭЛР, что согласуется с нашими результатами, показавшими меньшую частоту осложнений при применении указанного метода.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новая эра в офтальмохирургии обусловлена фемтоассистенцией в различных аспектах. Новая форма фемтолазерного воздействия позволяет с высокой долей прецизионности выполнять разрезы для разных целей.

Применение нового направления данной технологии с фемтоассистенцией позволяет формировать роговичный клапан и роговичные туннели. В течение нескольких лет были оптимизированы энергетические параметры, технические характеристики и эргономика фемтосекундных лазерных установок. Накопление клинического опыта применения фемтосекундных лазеров для коррекции рефракционных нарушений позволило разработать новые пути профилактики осложнений. Наиболее массово выполняемая операция – преемник технологии LASIK – FemtoLASIK. Данная операция имеет все преимущества своего предшественника (LASIK) и безусловные дополнительные плюсы: большую точность в толщине клапана, меньшую болезненность. Таким образом, данная технология имеет повышенную безопасность и предсказуемость, являющиеся основными критериями оценки любой рефракционной операции. На сегодняшний день технологию FemtoLASIK можно считать эталонной и универсальной технологией коррекции различных видов аномалий рефракции.

«Бесклапанная» технология получила свое развитие после выпуска и освоения технологии Flex и приобрела техническое решение в виде технологии ReLEx SMILE. Данный метод был окончательно сформирован в 2008 году, когда были даны основные анатомо-томографические характеристики формируемой роговичной линтикулы и используемые параметры лазера.

Дальнейшее длительное клиническое применение технологии ReLEx SMILE позволило констатировать как определенные преимущества данной

технологии (меньший «роговичный» послеоперационный синдром, меньшая частота возникновения синдрома сухого глаза), так и сравнительные недостатки (отсутствие возможности центрирования положения линтикулы относительно зрачка и центра роговицы, отсутствие контроля циклоторсии). Многие зарубежные и отечественные исследователи проводили сравнительные исследования различных рефракционных технологий с фемтосопровождением и предпринимали попытки оптимизации технологии линтикулярной технологии только в аспекте учета контроля циклоторсии, так как это принципиально необходимый элемент при коррекции миопического астигматизма [Шилова Т.Ю., 2020; Деревцова А.А. и др., 2020; Neuhann I.M. et al., 2010; Alio J.L. et al., 2013].

Однако сам принцип и энергетические параметры фемтосекундной лазерной установки не подвергались оптимизации. Это и послужило основой для проведения нашего научно-клинического исследования, конечной целью которого стала разработка современной технологии экстракции линтикулы роговицы для коррекции миопии с помощью использования низкоэнергетического высокочастотного фемтосекундного лазера.

Для достижения указанной цели были поставлены следующие задачи: на основании экспериментальных данных формирования линтикулы на кадаверных глазах животных подобрать параметры фемтосекундного лазера (плотность энергии, частота импульсов); на основании данных морфометрических параметров линтикулы роговицы кадаверных глаз животных, полученных в процессе интраоперационного контроля с помощью оптической когерентной томографии, оценить глубину залегания линтикулы; разработать номограмму оптимальных анатомо-топографических значений линтикулы роговицы и рефракционных целевых показателей для коррекции миопии с помощью оптимизированной технологии экстракции линтикулы; разработать

хирургический этап оптимизированной технологии коррекции миопии методом экстракции лентиккулы роговицы с использованием низкоэнергетической высокочастотной фемтолазерной установки; на основании анализа клиничко-функциональных результатов оптимизированной технологии коррекции миопии методом экстракции лентиккулы роговицы на низкоэнергетической высокочастотной фемтосекундной лазерной установке доказать её эффективность, безопасность и стабильность.

Материалом нашего исследования стали результаты экспериментальной части работы по оптимизации энергетических параметров лазера и формированию лентиккулы с наименьшим появлением НПС и, как следствие, роговичных «мостиков». Отдельным блоком в работе проводилось сравнительное клиническое исследование оптимизированной технологии экстракции лентиккулы (ОТЭЛР), наиболее часто выполняемой «эталонной технологии» (FemtoLASIK), которая учитывала контроль центрации абляции по оптической оси, контроль циклоторсии, и стандартной технологии экстракции лентиккулы роговицы (ReLEx SMILE). Клиническая часть исследования проводилась на базе отдела рефракционной лазерной хирургии ФГАУ «НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России в период с 2019 по 2022 гг.

В дизайн исследования включены: экспериментальная часть – 50 изолированных кадаверных глаз животных, клиническая часть – 103 пациента (103 глаза), проходящие по стандартным критериям отбора к кераторефракционной операции.

В ходе первой части работы на основании экспериментальных данных по оптимизации энергетических параметров получены следующие значения. Прогнозируемые значения анатомо-топографических характеристик роговичной лентиккулы наблюдались в группе с продолжительностью импульса 200 фс, энергией в импульсе 5нДж,

частотой более 5 мГц. Более качественные поверхности верхнего и нижнего «уровня» лентикулы, наименьшие затруднения при сепаровке по пятибальной системе (1 балл – единичные тканевые мостики), значительно меньшее распространение НПС (35<sup>0</sup>) ввиду наличия газоотводящего канала также констатированы в группе кадаверных глаз с продолжительностью импульса 200 фс, энергией в импульсе 5нДж, частотой более 5 МГц. Данные энергетические и технические параметры были рекомендованы для применения разработанной технологии ОТЭЛР в дальнейших этапах исследования.

Следующий этап научной работы включал клиническую часть исследования. В зависимости от методики выполнения операции пациенты были разделены на три группы: группа оптимизированной технологии экстракции лентикулы роговицы (ОТЭЛР – 51 глаз) группа стандартной технологии экстракции лентикулы роговицы (СТЭЛР, ReLEx SMILE – 30 глаз) и группа стандартного фемтосекундного лазерного кератомилеза *in situ* (FemtoLASIK – 22 глаза).

Пациентам, вошедшим в данное исследование, проводили офтальмологическое обследование стандартными и специальными методами диагностики: биомикроскопия (щелевая лампа SL 120, «Carl Zeiss Meditec AG», Германия), визометрия в естественных условиях и в условиях миопии (проектор знаков АСР 8, «Торсон», Япония; фороптер CV 5000, «Торсон», Япония), офтальмометрия и рефрактометрия (авторефрактометр KR-8900, «Торсон», Япония), тонометрия (авторефкератотонометр с функцией пахиметрии – Tonoref III, «Nidek Co, LTD», Япония), пахиметрия (ультразвуковой пахиметр «Nidek Co, LTD», Япония), офтальмоскопия (линза Гольдмана «Keeler», США), кератотопография роговицы (кератотопограф «Pentacam HR», «Oculus Optikgerate GmbH», Германия).

Операцию ОТЭЛР выполняли с использованием фемтосекундной лазерной системы «Femto LDV Z8» («Ziemer», Швейцария).

На 7-е сутки после операции всем пациентам всех групп проводили анализ клинико-функциональных результатов при помощи стандартных методов диагностики. Те же исследования повторяли через 1, 3, 6 и 12 месяцев после операции. Через 12 месяцев после операции оценивали эффективность, безопасность, предсказуемость и стабильность операции ОТЭЛР.

Статистическую обработку данных проводили с использованием компьютерных программ Statistica 10.0 (StatSoft, США), Microsoft Office Excel 2013 (Microsoft, США) и IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM, США).

Были получены следующие клинико-функциональные результаты применения методики ОТЭЛР. После операции происходило статистически значимое уменьшение сферического компонента рефракции с  $-5,5$  до  $0$  дптр, а затем сферический компонент оставался стабильным до 12 месяцев после операции. Также наблюдалось улучшение НКОЗ, сохранявшееся в течение 12 месяцев после операции без статистически значимой миопизации в динамике. Центральная кривизна роговицы статистически значимо снижалась после операции ОТЭЛР. Толщина роговицы статистически значимо уменьшалась с  $527,9 \pm 33,0$  мкм до операции до  $449,0 \pm 30,4$  на 7-й день после операции, затем статистически значимо увеличивалась через 6 месяцев после операции до  $455,9 \pm 33,4$  мкм, и далее выходила на плато. Девиация от запланированного результата по сферическому компоненту рефракции составила  $\pm 0,499$  дптр. У пациентов после проведенной операции ОТЭЛР в 100% случаев были получены показатели НКОЗ более или равные  $0,8$  таблицы, в 77,3% случаев НКОЗ была выше или равна  $1,0$  через 12 месяцев после операции. Глубина залегания «крышки» лентикулы и девиация по ее расположению после технологии ОТЭЛР составили  $117,42 \pm 5,97$  мкм.

Интраоперационная частота встречаемости НПС у пациентов из группы ОТЭЛР составила 17%, распространённость НПС по секторам роговицы –  $35,46^\circ$ . Не отмечалось зависимости между кривизной роговицы

и выраженностью и частотой встречаемости НПС. Практически отсутствовала корреляционная связь между толщиной сформированного роговичного клапана и центральной кривизной роговицы. Также у пациентов, которым выполнялся метод ОТЭЛР, отсутствовала связь между выраженностью НПС и центральной кривизной роговицы.

Анализируя интраоперационные и послеоперационные осложнения, были отмечены следующие наблюдения. При выполнении исследуемой технологии ОТЭЛР отмечался 1 случай диффузного ламелярного кератита, что, возможно, объясняется реакцией на занос продуктов мейбомевых желез или на механические сепарационные действия, оказываемые при удалении лентикулы. Назначение глюкокортикостероидов в каплях в послеоперационном периоде позволило купировать данное осложнение без потери строк МКОЗ. Также наблюдались 5 случаев НПС, 1 случай дезадаптации роговичного входного разреза и 2 случая синдрома сухого глаза.

При сравнительном анализе клинико-функциональных результатов у пациентов исследуемых групп после выполненных операций получены следующие результаты.

Через 1 месяц после операции толщина роговицы в группе ОТЭЛР ( $457,9 \pm 29,3$  мкм) была статистически значимо больше, чем в группе СТЭЛР (ReLEx SMILE) ( $432,4 \pm 36,1$  мкм,  $p=0,013$ ) и в группе FemtoLASIK ( $416,9 \pm 48,1$  мкм,  $p < 0,001$ ). Через 6 месяцев после операции толщина роговицы в группе ОТЭЛР ( $455,9 \pm 33,4$  мкм) также была статистически значимо больше, чем в группе FemtoLASIK ( $416,9 \pm 48,1$  мкм,  $p=0,005$ ), однако статистически значимо не различалась с группой СТЭЛР (ReLEx SMILE,  $432,4 \pm 36,1$ ). Через 12 месяцев после операции тенденция сохранилась: толщина роговицы в группе ОТЭЛР ( $454,0 \pm 32,7$ ) также была статистически значимо больше, чем в группе FemtoLASIK ( $416,9 \pm 48,1$  мкм,  $p=0,007$ ), и не отличалась от СТЭЛР (ReLEx SMILE,  $432,4 \pm 36,1$ ).

Через 12 месяцев после операции центральная кривизна роговицы в



группе ОТЭЛР ( $39,5 \pm 2,1$  дптр) была статистически значимо больше, чем в группе FemtoLASIK ( $37,9 \pm 1,8$  дптр,  $p=0,014$ ) и не отличалась от группы СТЭЛР (ReLEx SMILE,  $38,7 \pm 1,3$  дптр).

НКОЗ в группе ОТЭЛР через 7 дней после операции была статистически значимо ниже, чем в группе СТЭЛР (ReLEx SMILE) ( $p=0,009$ ) и группе FemtoLASIK ( $p<0,001$ ). Через 1 месяц после операции НКОЗ в группе ОТЭЛР была статистически значимо ниже, чем в группе FemtoLASIK ( $p=0,029$ ), различия НКОЗ в группах ОТЭЛР и СТЭЛР (ReLEx SMILE) были статистически незначимы ( $p=0,093$ ). Через 6 месяцев после операции результаты аналогичны: НКОЗ в группе ОТЭЛР была статистически значимо ниже, чем в группе FemtoLASIK ( $p=0,013$ ), но не отличалась от СТЭЛР (ReLEx SMILE) ( $p=0,263$ ). Через 12 месяцев после операции НКОЗ в группе ОТЭЛР также была статистически значимо меньше, чем в группе FemtoLASIK ( $p=0,004$ ), и не отличалась от СТЭЛР (ReLEx SMILE) ( $p=0,497$ ).

Таким образом, на протяжении исследования функциональные результаты ОТЭЛР были сопоставимы с результатами СТЭЛР (ReLEx SMILE), но несколько отличались в сравнении с FemtoLASIK, тем не менее, результаты выполнения ОТЭЛР являлись удовлетворительными.

Сферический компонент рефракции в группе ОТЭЛР через 6 месяцев после операции был статистически значимо ниже, чем в группе FemtoLASIK ( $p=0,011$ ) и в группе ОТЭЛР (ReLEx SMILE) ( $p=0,014$ ). Через 12 месяцев после операции сферический компонент рефракции в группе ОТЭЛР был также статистически значимо меньше, чем в группе FemtoLASIK ( $p=0,016$ ) и в группе ОТЭЛР (ReLEx SMILE) ( $p=0,039$ ).

Девиация от запланированного результата по сферическому компоненту рефракции при FemtoLASIK составила  $\pm 0,53$  дптр, и была больше, чем при методе ОТЭЛР, хотя результаты не были статистически значимы  $\pm 0,499$  дптр ( $p>0,05$ ).

Наименьшая частота и выраженность проявлений НПС, а также

связанные с этим нарушения качества фемтодиссекции наблюдались у пациентов, которым выполнялась ОТЭЛР. Пограничные значения анатомических характеристик роговицы являлись наиболее проблемными для проведения этапа стыковки фемтосекундного лазера.

Интраоперационная частота встречаемости (17%) и распространённость по секторам роговицы НПС ( $35,46^\circ$ ) были статистически значимо ниже при применении ОТЭЛР, чем при FemtoLASIK (30%,  $55,72^\circ$  соответственно,  $p < 0,05$ ). Отмечалась положительная корреляция между центральной кривизной роговицы и выраженностью проявления НПС в группе FemtoLASIK, данная зависимость не наблюдалась при ОТЭЛР. Возможно, данное явление связано с более качественным отведением избытка кавитационных пузырьков через газоотводящий канал при ОТЭЛР, а также с более низкой энергией лазера.

Сравнительные анатомо-топографические характеристики параметров положения свода линтикулы продемонстрировали, что наименьшая девиация по ее расположению была отмечена после технологии ОТЭЛР и составила  $117,42 \pm 5,97$  мкм, в группе после операции FemtoLASIK –  $123,14 \pm 10,30$  мкм ( $p < 0,05$ ).

Стабильные высокие результаты коррекции миопии, полученные в ходе настоящего исследования, сохранялись в течение 12 месяцев после выполнения хирургических вмешательств, что согласуется с данными литературы [Asif M.I. et al., 2020]. В представленной работе сферический компонент рефракции через 6 месяцев после операции с применением методики ОТЭЛР составил  $-0,5$  ( $-0,5$ ;  $-0,3$ ), что согласуется с данными литературы [Taneri S et al., 2020].

В представленной работе выполнено сравнение клинических исходов ReLEx SMILE, FemtoLASIK и ОТЭЛР, показавшее высокие функциональные результаты применения всех трех методов лечения. Применение метода ОТЭЛР было сравнимо по эффективности с методом

СТЭЛР (ReLEx SMILE), однако уступало по эффективности (по влиянию на НКОЗ) FemtoLASIK. Тем не менее метод ОТЭЛР обладает такими преимуществами, как меньшие затраты ткани роговицы, и, соответственно, меньшие требования к исходной пахиметрии роговицы в центре, лучшая предсказуемость коррекции и высокий профиль безопасности. В результате исследования можно констатировать большую зависимость от исходных данных роговицы пациента при FemtoLASIK, чем при ОТЭЛР. В литературе подобных данных нет, по некоторым данным, послеоперационные исходы СТЭЛР (ReLEx SMILE) аналогичны исходам после FemtoLASIK [Zhang Y. et al., 2016a].

Таким образом, можно резюмировать, что разработанная технология ОТЭЛР для коррекции миопии с использованием низкоэнергетического высокочастотного фемтосекундного лазера продемонстрировала эффективность и безопасность выполнения, в сравнительном аспекте с «эталонными» и «универсальными» технологиями. При сравнении с технологией, имеющей все технические инструменты контроля за центрацией и циклоторсией (FemtoLASIK), операция ОТЭЛР показала сопоставимые высокие рефракционные результаты, с меньшим количеством интраоперационных осложнений и отрицательных послеоперационных симптомов в виде краткосрочного «роговичного» синдрома и синдрома сухого глаза.

## ВЫВОДЫ

1. Экспериментально подобранные на кадаверных глазах животных энергетические параметры низкоэнергетической высокочастотной фемтосекундной лазерной установки для оптимизированной технологии экстракции лентикулы роговицы включают продолжительность импульса 200 фс, частоту повторения импульсов 5 МГц, энергию импульсов 5 нДж.

2. На основании экспериментальных данных глубина залегания «крышки» лентикулы и девиация по ее расположению после технологии ОТЭЛР составляет  $117,42 \pm 5,97$  мкм, что сопровождается снижением непрозрачного пузырькового слоя (менее  $35,5^\circ$ ) с учетом формирования газоотводящего роговичного канала.

3. В результате проведенного анализа полученных экспериментальных данных разработана номограмма по анатомо-топографическим характеристикам лентикулы роговицы и целевой рефракции коррекции миопии.

4. Использование разработанной оптимизированной технологии экстракции лентикулы роговицы основано на следующих параметрах: диаметр «крышки» 7,0-7,5 мм, толщина «крышки» 110-120 мкм, диаметр лентикулы (оптическая зона) 6,0-7,25 мм с переходной зоной 0,1 мм, время создания лентикулы 15-20 секунд; во всех расчетных параметрах закладывается остаточная толщина роговицы (ниже залегания лентикулы) не менее 280 мкм. Используется система распознавания центра зрачка, позволяющая при необходимости изменять положение лентикулы и зоны инцизии, а также выполнять интраоперационный контроль с использованием оптической когерентной томографии.

5. Разработанная оптимизированная технология экстракции лентикулы роговицы при коррекции миопии демонстрирует высокую

безопасность, эффективность, стабильность и предсказуемость результатов. Интраоперационная частота встречаемости непрозрачного пузырькового слоя у пациентов по оптимизированной технологии экстракции лентикулы роговицы составила 17%, а его распространённость по секторам роговицы – 35,46°.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При проведении технологии ОТЭЛР необходимо придерживаться разработанной номограммы, включающей анатомо-топографические характеристики формируемой линтикулы в соотношении с корригируемой близорукостью и толщиной роговицы.

2. Для выполнения ОТЭЛР необходима фемтосекундная лазерная установка с низкоэнергетическими параметрами лазерного импульса (50 нДж) и наибольшей частотой следования ( $> 5$  МГц), а также системой распознавания центра зрачка с возможностью изменения позиции линтикулы без повторной стыковки лазера с роговицей пациента, технической возможностью выполнения интраоперационного ОКТ-контроля глубины расположения «крышки» и основания линтикулы, возможностью создания газоотводящего канала для снижения выраженности непрозрачного пузырькового слоя.

3. Послеоперационное ведение пациентов после технологии ОТЭЛР включает местное применение капельных препаратов, как и после традиционной технологии FemtoLASIK, в случае единичных осложнений в виде диффузного ламелярного кератита назначается традиционная схема лечения с местным использованием высоких доз глюкокортикостероидов.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВГД – внутриглазное давление

ДЛК – диффузный ламеллярный кератит

МКОЗ – максимально коррегированная острота зрения

НКОЗ – некоррегированная острота зрения

НПС – непрозрачный пузырьковый слой

ОКТ – оптическая когерентная томография

ОТЭЛР – оптимизированная технология экстракции лентикулы роговицы

СТЭЛР – стандартная технология экстракции лентикулы роговицы

ФРК – фоторефракционная кератэктомия

FemtoLASIK – фемтосекундный лазерный кератомилез in situ

LASIK – лазер-ассистированный кератомилез in situ

SMILE – small incision lenticule extraction

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 **Аветисов, С. Э.** Современные подходы к коррекции рефракционных нарушений / С. Э. Аветисов – Текст: непосредственный // Вестник офтальмологии. – 2006. – № 1. – С. 3-8.
- 2 **Гамидов, Г. А.** Способ контроля циклоторсии глазного яблока при коррекции миопического астигматизма по технологии SMILE / Г. А. Гамидов, И. А. Мушкова, С. В. Костенев, А. А. Гамидов – Текст: непосредственный // Офтальмология. – 2020. – Т. 17, № 3. – С. 351-360.
- 3 **Гамидов, Г.А.** Модификации кросслинкинга роговичного коллагена в лечении кератоконуса. Обзор литературы / Г. А. Гамидов, И. А. Мушкова, С. В. Костенев – Текст: непосредственный // Практическая медицина. – 2018. – № 3. – С. 52-56.
- 4 **Деревцова, А. А.** Новые хирургические подходы к лечению астигматизма с использованием методики SMILE / А. А. Деревцова, С. А. У. Махкамов, А. А. Кавыев – Текст: непосредственный // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. – 2020. – № 4. – С. 4-6.
- 5 **Дога, А. В.** Лазерная кераторефракционная хирургия. Российские технологии / А. В. Дога, С. К. Вартапетов, И. А. Мушкова, С. В. Костенев, Н. В. Майчук, А. Н. Каримова – Текст: непосредственный // М.: Офтальмология, 2018а. – 124 с., ил.
- 6 **Дога, А. В.** Сравнительный анализ эффективности, безопасности, предсказуемости операции ФемтоЛАЗИК, выполненной по данным волнового фронта и по стандартному алгоритму абляции, у пациентов с миопией слабой и средней степени / А. В. Дога, И. А. Мушкова, А. Н. Каримова, Е. В. Кечин, А. Г. Гулиев, В. Г. Ли – Текст: непосредственный // Офтальмология. – 2018b. – Т. 15, № 2S. – С. 189-196.



- 7 **Дога, А. В.** Сравнительный анализ гистоморфологии роговиц *in vivo* после формирования поверхностного клапана с помощью механического микрокератома и фемтосекундного лазера / А. В. Дога, Ю. И. Кишкин, Н. В. Майчук, О. И. Кондакова – Текст: непосредственный // Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии. – 2009: Сб. науч. ст. – М., 2009. – С. 255-259.
- 8 **Дога, А. В.** Сравнительная оценка визуальных и рефракционных результатов коррекции миопии средней степени методом ФемтоЛАЗИК с использованием различных фемтолазерных установок / А. В. Дога, И. А. Мушкова, А. Н. Каримова, Е. В. Кечин – Текст: непосредственный // Вестник ВолГМУ. – 2017. – Т. 61, № 1. – С. 92-94.
- 9 **Дога, А. В.** Этапы развития и современные аспекты кераторефракционной хирургии / А. В. Дога, И. А. Мушкова, А. Д. Семенов, А. Н. Каримова, Е. В. Кечин – Текст: непосредственный // Практическая медицина. – 2016. – Т. 98, № 6. – С. 36-41.
- 10 **Дога, А. В.** Суббюуменовый фемтокератомилез с тканесохраняющей абляцией: анализ результатов и перспективы развития технологии при коррекции «сверхвысокой миопии» / А. В. Дога, А. Д. Семенов, И. А. Мушкова, Ю. И. Кишкин, Н. В. Майчук, А. Н. Каримова, А. М. Демчинский – Текст: непосредственный // Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. – 2015. – Т. 20, № 3. – С. 550-554.
- 11 **Зуев, В. К.** Коррекция миопии высокой степени отечественной интраокулярной факичной линзой / В. К. Зуев, Г. В. Сороколетов, Э. Р. Туманян, В. Н. Вещикова, И. А. Захарова – Текст: непосредственный // Современные технологии в офтальмологии. – 2016. – № 5. – С. 144-146.
- 12 **Калинников, Ю. Ю.** Фемтолазерная кератопластика с использованием кольцевидного роговичного имплантата 359° в лечении кератоконуса / Ю. Ю. Калинников, И. Э. Иошин, А. Р. Григорян, А. И.

Беззаботнов – Текст: непосредственный // Практическая медицина. – 2017. Т. 110, № 9. – С. 41-45.

13 **Мушкова, И. А.** Сравнительный анализ коррекции миопического астигматизма по технологии SMILE с учетом и без учета циклоторсии / И. А. Мушкова, С. В. Костенев, Н. П. Соболев, Г. А. Гамидов – Текст: непосредственный // Офтальмохирургия. – 2020. – №. 1. – С. 18-25.

14 **Першин, К. Б.** Применение факичных интраокулярных линз для коррекции миопии – Текст: непосредственный / К. Б. Першин, Н. Ф. Пашинова, А. Ю. Цыганков, Л. В. Баталина // Точка зрения. Восток-Запад. – 2018. – № 1. – С. 67-69.

15 **Писаревская, О. В.** Фемтосекундная экстракция лентикулы через малый доступ в коррекции резидуальной миопии после фоторефракционной кератэктомии / О. В. Писаревская, А. Г. Щуко, Е. П. Ивлева – Текст: непосредственный // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – № 3. – С. 113-113.

16 **Пожарицкий, М. Д.** Фемтоласик / М. Д. Пожарицкий, В. Н. Трубилин Текст: непосредственный. – Москва: Апрель, 2012. – 96 с.

17 **Ситник, Г. В.** Фемтолазерная рефракционная аутокератопластика в лечении далекозашедших стадий кератоконуса (трехлетние результаты) / Г. В. Ситник, А. Ю. Слонимский, Ю. Б. Слонимский, Т. А. Имшенецкая – Текст: непосредственный // Вестник офтальмологии. – 2019. – Т. 135, № 1. – С. 28-35.

18 **Шилова, Т. Ю.** LASIK – второе поколение методов лазерной коррекции зрения / Т. Ю. Шилова – Текст: непосредственный // The Eye Глаз. – 2020. – Т. 22, № 3 (131). – С. 35-40.

19 **Ағса, А.** Comparison of visual acuity and higher-order aberrations after femtosecond lenticule extraction and small-incision lenticule extraction / А. Ағса, А. Demirok, К. I. Cankaya, D. Yaşa, А. Demircan, Y. Yildirim et al. // Cont Lens Anterior Eye. – 2014. – Vol. 37. – P. 292-6.

- 20 **Ahn, H.** Comparison of laser in situ keratomileusis flaps created by 3 femtosecond lasers and a microkeratome / H. Ahn, J. K. Kim, C. K. Kim et al. // J Cataract Refract Surg. – 2011. – Vol. 37. – P. 349-57.
- 21 **Alio del Barrio, J. L.** Acellular human corneal matrix sheets seeded with human adipose-derived mesenchymal stem cells integrate functionally in an experimental animal model / J. L. Alio del Barrio, M. Chiesa, N. Garagorri, N. Garcia-Urquia et al. // Exp Eye Res. – 2015. – Vol. 132. – P. 91-100.
- 22 **Alio Del Barrio, J. L.** Corneal stroma enhancement with decellularized stromal lamellas with or without stem cell recellularization for advanced keratoconus / J. L. Alio Del Barrio, M. El Zarif, A. Azaar, N. Makdissy et al. // Am J Ophthalmol. – 2018. – Vol. 186. – P. 47-58.
- 23 **Alio, J. L.** Laser-assisted in situ keratomileusis in high mixed astigmatism with optimized, fast-repetition and cyclotorsion control excimer laser / J. L. Alio, K. Pachkoria, A. El Aswad, A. B. Plaza-Puche // Am J Ophthalmol. – 2013. – Vol. 155, № 5. – P. 829-836.
- 24 **Amm, M.** Histopathological comparison of photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis in rabbits / M. Amm, W. Wetzel, M. Winter, D. Uthoff, G. I. Duncker // J Refract Surg. – 1996. – Vol. 12. – P. 758-66.
- 25 **Ang, M.** Femtosecond lenticule extraction (FLEx): clinical results, interface evaluation, and intraocular pressure variation / M. Ang, S. S. Chaurasia, R. I. Angunawela, R. Poh et al. // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2012a. – Vol. 53. – P. 1414-21.
- 26 **Ang, M.** Randomized clinical trial comparing femtosecond LASIK and small-incision lenticule extraction / M. Ang, M. Farook, H. M. Htoon, J. S. Mehta // Ophthalmology. – 2020. – Vol. 127. – P. 724-30.
- 27 **Ang, M.** Simulated night vision after small-incision lenticule extraction / M. Ang, M. Farook, H. M. Htoon, D. Tan, J. S. Mehta // J Cataract Refract Surg. – 2016. – Vol. 42. – P. 1173-80.

- 28 **Ang, M.** Refractive surgery beyond 2020 / M. Ang, D. Gatinel, D. Z. Reinstein, E. Mertens et al. // *Eye (Lond)*. – 2021. – Vol. 35, № 2. – P. 362-382. – doi: 10.1038/s41433-020-1096-5.
- 29 **Ang, M.** Vision-related quality of life and visual outcomes after small-incision lenticule extraction and laser in situ keratomileusis / M. Ang, H. Ho, E. Fenwick, E. Lamoureux et al. // *J Cataract Refract Surg*. – 2015. – Vol. 41. – P. 2136-44.
- 30 **Ang, M.** Refractive lenticule extraction: transition and comparison of 3 surgical techniques / M. Ang, J. S. Mehta, C. Chan, H. M. Htoon et al. // *J Cataract Refract Surg*. – 2014. – Vol. 40. – P. 1415-24.
- 31 **Ang, M.** Visual outcomes comparison of 2 femtosecond laser platforms for laser in situ keratomileusis / M. Ang, J. S. Mehta, M. Rosman et al. // *J Cataract Refract Surg*. – 2013. – Vol. 39. – P. 1647-52.
- 32 **Ang, M.** Small incision lenticule extraction (SMILE) versus laser in-situ keratomileusis (LASIK): study protocol for a randomized, non-inferiority trial / M. Ang, D. Tan, J. S. Mehta // *Trials*. – 2012b. – Vol. 13. – P. 75.
- 33 **Antonios, R.** Single-step transepithelial versus alcohol-assisted photorefractive keratectomy in the treatment of high myopia: a comparative evaluation over 12 months / R. Antonios, M. Abdul Fattah, S. Arba Mosquera, B. H. Abiad et al. // *Br J Ophthalmol*. – 2017. – Vol. 101. – P. 1106-12.
- 34 **Arba-Mosquera, S.** Geometrical analysis of the loss of ablation efficiency at non-normal incidence / S. Arba-Mosquera, D. de Ortueta // *Opt Express*. – 2008. – Vol. 16, № 6. – P. 3877-95.
- 35 **Asif, M. I.** Complications of small incision lenticule extraction / M. I. Asif, R. K. Bafna, J. S. Mehta et al. // *Indian J Ophthalmol*. – 2020. – Vol. 68, № 12. – P. 2711-2722. – doi: 10.4103/ijo.IJO\_3258\_20.
- 36 **Bansal, A. K.** Shifting «Ectasia»: Interface Fluid Collection After Small Incision Lenticule Extraction (SMILE) / A. K. Bansal, S. I. Murthy, S. M. Maaz, M. S. Sachdev // *J Refract Surg*. – 2016. – Vol. 1, № 32. – P. 773-5.

- 37 **Barathi, V. A.** Molecular mechanisms of muscarinic receptors in mouse scleral fibroblasts: prior to and after induction of experimental myopia with atropine treatment / V. A. Barathi, R. W. Beuerman // *Mol Vis.* – 2011. – Vol. 17. – P. 680-692.
- 38 **Barsam, A.** Excimer laser refractive surgery versus phakic intraocular lenses for the correction of moderate to high myopia / A. Barsam, B. D. Allan // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2014. – Vol. 6. – P. CD007679.
- 39 **Battat, L.** Effects of laser in situ keratomileusis on tear production, clearance, and the ocular surface / L. Battat, A. Macri, D. Dursun, S. C. Pflugfelder // *Ophthalmology.* – 2001. – Vol. 108. – P. 1230-5.
- 40 **Blum, M.** Five-year results of small incision lenticule extraction (ReLEx SMILE) / M. Blum, K. Täubig, C. Gruhn, W. Sekundo, K. S. Kunert // *Br J Ophthalmol.* – 2016. – Vol. 100. – P. 1192-5.
- 41 **Bohac, M.** Incidence and clinical characteristics of post LASIK ectasia: a review of over 30 000 LASIK Cases / M. Bohac, M. Koncarevic, A. Pasalic et al. // *Semin Ophthalmol.* – 2018. – Vol. 33. – P. 869-77.
- 42 **Cai, W. T.** Dry eye and corneal sensitivity after small incision lenticule extraction and femtosecond laser-assisted in situ keratomileusis: A meta-analysis / W. T. Cai, Q. Y. Liu, C. D. Ren, Q. Q. Wei et al. // *Int J Ophthalmol.* – 2017. – Vol. 10. – P. 632-8.
- 43 **Cetinkaya, S.** Influence of incision size on dry eye symptoms in the small incision lenticule extraction procedure / S. Cetinkaya, M. Gulmez, E. Mestan, F. Ucar, N. Ali // *Cornea.* – 2019. – Vol. 38. – P. 18-23.
- 44 **Chan, C.** Validation of an objective scoring system for forme fruste keratoconus detection and post-LASIK ectasia risk assessment in Asian eyes / C. Chan, M. Ang, A. Saad, D. Chua, M. Mejia, L. Lim et al // *Cornea.* – 2015. – Vol. 34. – P. 996-1004.
- 45 **Chang, M. A.** Infections following laser in situ keratomileusis: An integration of the published literature / M. A. Chang, S. Jain, D. T. Azar // *Surv Ophthalmol.* – 2004. – Vol. 49. – P. 269-80.

- 46 **Chehaibou, I.** Bilateral infectious keratitis after small-incision lenticule extraction / I. Chehaibou, O. Sandali, B. Ameline, N. Bouheraoua et al. // *J Cataract Refract Surg.* – 2016. – Vol. 42. – P. 626-30.
- 47 **Chua, S. Y.** Age of onset of myopia predicts risk of high myopia in later childhood in myopic Singapore children / S. Y. Chua, C. Sabanayagam, Y. B. Cheung et al. // *Ophthalmic Physiol Opt.* – 2016. – Vol. 36. – P. 388-94.
- 48 **Chung, B.** Clinical outcomes of immediate transepithelial photorefractive keratectomy after suction loss during small-incision lenticule extraction / B. Chung, D. S. Y. Kang, J. H. Kim, S. Arba-Mosquera et al. // *J Cataract Refract Surg.* – 2020. – Vol. 46. – P. 756-61.
- 49 **Connell, B. J.** Comparison of the Kane formula with existing formulas for intraocular lens power selection / B. J. Connell, J. X. Kane // *BMJ Open Ophthalmol.* – 2019. – Vol. 4. – P. e000251.
- 50 **Courtin, R.** Opaque Bubble Layer Risk Factors in Femtosecond Laser-assisted LASIK / R. Courtin, A. Saad, E. Guilbert, A. Grise-Dulac, D. Gatinel // *J Refract Surg.* – 2015. – Vol. 31, № 9. – P. 608-12.
- 51 **Damgaard, I. B.** Intraoperative patient experience and postoperative visual quality after SMILE and LASIK in a randomized, paired-eye, controlled study / I. B. Damgaard, M. Ang, M. Farook, H. M. Htoon, J. S. Mehta // *J Refract Surg.* – 2018a. – Vol. 34. – P. 92-99.
- 52 **Damgaard, I. B.** Functional optical zone and centration following SMILE and LASIK: a prospective, randomized, contralateral eye study / I. B. Damgaard, M. Ang, A. M. Mahmoud, M. Farook et al. // *J Refract Surg.* – 2019. – Vol. 35. – P. 230-37.
- 53 **Damgaard, I. B.** Biological lenticule implantation for correction of hyperopia: an ex vivo study in human corneas / I. B. Damgaard, A. Ivarsen, J. Hjortdal // *J Refract Surg.* – 2018b. – Vol. 34. – P. 245-52.
- 54 **de Paula, F. H.** Diffuse lamellar keratitis after laser in situ keratomileusis with femtosecond laser flap creation / F. H. de Paula, C. G. Khairallah, L. M.

Niziol, D. C. Musch, R. M. Shtein // J Cataract Refract Surg. – 2012. – Vol. 38. – P. 1014-9.

55 **Denoyer, A.** Dry eye disease after refractive surgery: comparative outcomes of small incision lenticule extraction versus LASIK / A. Denoyer, E. Landman, L. Trinh, J. F. Faure et al. // Ophthalmology. – 2015. – Vol. 122. – P. 669-76.

56 **Donate, D.** Lower energy levels improve visual recovery in small incision lenticule extraction (SMILE) / D. Donate, R. Thaeon // J Refract Surg. – 2016. – Vol. 32. – P. 636-42.

57 **Dong, Z.** Small incision lenticule extraction (SMILE) and femtosecond laser LASIK: comparison of corneal wound healing and inflammation / Z. Dong, X. Zhou, J. Wu, Z. Zhang et al. // Br J Ophthalmol. – 2014. – Vol. 98. – P. 263-9.

58 **Fang, F.** The role of cGMP in ocular growth and the development of form-deprivation myopia in guinea pigs / F. Fang, M. Pan, T. Yan et al. // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2013. – Vol. 54, № 13. – P. 7887-7902.

59 **Fau, G. S.** Comparison of visual and refractive outcomes following femtosecond laser-assisted lasik with smile in patients with myopia or myopic astigmatism / G. S. Fau, R. Gupta // J Refract Surg. – 2014. – Vol. 30, № 9. – P. 590-6.

60 **Gab-Alla, A. A.** Refraction outcomes after suction loss during small-incision lenticule extraction (SMILE) / A. A. Gab-Alla // Clin Ophthalmol. – 2017. – Vol. 11. – P. 511-5.

61 **Ganesh, S.** Refractive lenticule extraction small incision lenticule extraction: A new refractive surgery paradigm / S. Ganesh, S. Brar, R. R. Arra // Indian J Ophthalmol. – 2018a. – Vol. 66, № 1. – P. 10-19. – doi: 10.4103/ijo.IJO\_761\_17.

62 **Ganesh, S.** Management and Outcomes of Retained Lenticules and Lenticule Fragments Removal After Failed Primary SMILE: A Case Series / S. Ganesh, S. Brar, A. Lazaridis // J Refract Surg. – 2017a. – Vol. 33. – P. 848-53.

- 63 **Ganesh, S.** Comparison of ReLEx SMILE and PRK in terms of visual and refractive outcomes for the correction of low myopia / S. Ganesh, S. Brar, U. Patel // *International Ophthalmology*. – 2017b. – Vol. 27. – P. 1-8.
- 64 **Ganesh, S.** Epithelial thickness profile changes following small incision refractive lenticule extraction (SMILE) for myopia and myopic astigmatism / S. Ganesh, S. Brar, K. J. Relekar // *J Refract Surg*. – 2016. – Vol. 32. – P. 473-82.
- 65 **Ganesh, S.** Comparison of visual and refractive outcomes following femtosecond laser-assisted lasik with smile in patients with myopia or myopic astigmatism / S. Ganesh, R. Gupta // *J Refract Surg*. – 2014. – Vol. 30. – P. 590-96.
- 66 **Ganesh, S.** Interface healing and its correlation with visual recovery and quality of vision following small incision lenticule extraction / S. Ganesh, S. Brar, R. Pandey, A. Pawar // *Indian J. Ophthalmol*. – 2018b. – Vol. 66. – P. 212-218.
- 67 **Gao, H.** Patterns of mRNA and protein expression during minus-lens compensation and recovery in tree shrew sclera / H. Gao, M. R. Frost, J. T. Siegwart, Jr, T. T. Norton // *Mol Vis*. – 2011. – Vol. 17. – P. 903-19.
- 68 **Gentle, A.** Collagen gene expression and the altered accumulation of scleral collagen during the development of high myopia / A. Gentle, Y. Liu, J. E. Martin, G. L. Conti, N. A. McBrien // *J Biol Chem*. – 2003. – Vol. 278, № 19. – P. 16587-94.
- 69 **Goldschmidt, E.** The mystery of myopia / E. Goldschmidt // *Acta Ophthalmol Scand*. – 2003. – Vol. 81. – P. 431-36.
- 70 **Guggenheim, J. A.** The heritability of high myopia: a reanalysis of Goldschmidt's data / J. A. Guggenheim, G. Kirov, S. A. Hodson // *J Med Genet*. – 2000. – Vol. 37. – P. 227-231.
- 71 **Haft, P.** Complications of LASIK flaps made by the IntraLase 15- and 30- kHz femtosecond lasers / P. Haft, S. H. Yoo, G. D. Kymionis, T. Ide et al. // *J Refract Surg*. – 2009. – Vol. 25. – P. 979-84.



- 72 **Hamed, A.** Refractive small-incision lenticule extraction: Push-up and push-down techniques / A. Hamed, A. Fekry // *J Cataract Refract Surg.* – 2016. – Vol. 42. – P. 1713-5.
- 73 **Hamed, A. M.** Intraoperative complications of refractive small incision lenticule extraction in the early learning curve / A. M. Hamed, S. M. Abdelwahab, T. T. Soliman // *Clin Ophthalmol.* – 2018. – Vol. 12. – P. 665-8.
- 74 **Hamed, A. M.** SMILE intraoperative complications: Incidence and management / A. M. Hamed, M. A. Heikal, T. T. Soliman, A. Daifalla, K. E. Said-Ahmed // *Int J Ophthalmol.* – 2019. – Vol. 12. – P. 280-3.
- 75 **Han, T.** Refractive outcomes comparing small-incision lenticule extraction and femtosecond laser-assisted laser in situ keratomileusis for high myopia / T. Han, J. Shang, X. Zhou, Y. Xu et al. // *J Cataract Refract Surg.* – 2020. – Vol. 46. – P. 419-27.
- 76 **Han, T.** Four-year observation of predictability and stability of small incision lenticule extraction / T. Han, K. Zheng, Y. Chen, Y. Gao et al. // *BMC Ophthalmol.* – 2016. – Vol. 16. – P. 149.
- 77 **Hansen, R. S.** Small-incision lenticule extraction (SMILE): outcomes of 722 eyes treated for myopia and myopic astigmatism / R. S. Hansen, N. Lyhne, J. Grauslund et al. // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* – 2016. – Vol. 254. – P. 399-405.
- 78 **Hashmani, S.** Comparison of visual acuity, refractive outcomes, and satisfaction between LASIK performed with a microkeratome and a femto laser / S. Hashmani, N. Hashmani, H. Rajani et al. // *Clin Ophthalmol.* – 2017. – Vol. 11. – P. 1009-14.
- 79 **Hersh, P. S.** Photorefractive keratectomy versus laser in situ keratomileusis for moderate to high myopia. A randomized prospective study / P. S. Hersh, S. F. Brint, R. K. Maloney et al. // *Ophthalmology.* – 1998. – Vol. 105. – P. 1512-22.

- 80 **Hjortdal, J. Ø.** Predictors for the outcome of small-incision lenticule extraction for myopia / J. O. Hjortdal, A. H. Vestergaard, A. Ivarsen, S. Rangunathan, S. Asp // *J Refract Surg.* – 2012. – Vol. 28. – P. 865-71.
- 81 **Holden, B. A.** Global prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through 2050 / B. A. Holden, T. R. Fricke, D. A. Wilson et al. // *Ophthalmology.* – 2016. – Vol. 123. – P. 1036-42.
- 82 **Huang, J.** Decentration following femtosecond laser small incision lenticule extraction (SMILE) in eyes with high astigmatism and its impact on visual quality / J. Huang, X. Zhou, Y. Qian // *BMC Ophthalmol.* – 2019. – Vol. 19. – P. 151.
- 83 **Huang, J. C.-C.** Effect of hinge position on corneal sensation and dry eye parameters after femtosecond laser-assisted LASIK / J. C.-C. Huang, C.-C. Sun, C.-K. Chang, D. H.-K. Ma, Y.-F. Lin // *J Refract Surg.* – 2012. – Vol. 28. – P. 625-31.
- 84 **Ip, J. M.** Role of near work in myopia: findings in a sample of Australian school children / J. M. Ip, S. M. Saw, K. A. Rose et al. // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2008. – Vol. 49. – P. 2903-2910.
- 85 **Ivarsen, A.** Safety and complications of more than 1500 small-incision lenticule extraction procedures / A. Ivarsen, S. Asp, J. Hjortdal // *Ophthalmology.* – 2014. – Vol. 121. – P. 822-8.
- 86 **Jacob, S.** Preliminary evidence of successful near vision enhancement with a new technique: PrEsbyopic Allogenic Refractive Lenticule (PEARL) Corneal Inlay Using a SMILE Lenticule / S. Jacob, D. A. Kumar, A. Agarwal, A. Agarwal et al. // *J Refract Surg.* – 2017. – Vol. 33. – P. 224-9.
- 87 **Jacob, S.** White ring sign for uneventful lenticule separation in small-incision lenticule extraction / S. Jacob, A. Nariani, M. Figus, A. Agarwal, A. Agarwal // *J Cataract Refract Surg.* – 2016. – Vol. 42. – P. 1251-4.
- 88 **Jester, J. V.** Evaluating corneal collagen organization using high-resolution nonlinear optical microscopy / J. V. Jester, M. Winkler, B. E. Jester, C. Nien et al. // *Eye Contact Lens.* – 2010. – Vol. 36. – P. 260-4.

- 89 **Ji, Y. W.** Effect of lowering laser energy on the surface roughness of human corneal lenticules in small-incision lenticule extraction / Y. W. Ji, D. S. Y. Kang, D. Z. Reinstein, T. J. Archer et al. // *J Refract Surg.* – 2017a. – Vol. 33. – P. 617-24.
- 90 **Ji, Y. W.** Lower laser energy levels lead to better visual recovery after small-incision lenticule extraction: prospective, randomized clinical trial / Y. W. Ji, M. Kim, D. S. Yong Kang, D. Reinstein et al. // *Am J Ophthalmol.* – 2017b. – Vol. 179. – P. 159-70.
- 91 **Jung, H. G.** Possible risk factors and clinical effects of an opaque bubble layer created with femtosecond laser-assisted laser in situ keratomileusis. / H.-G. Jung, J. Kim, T.-H. Lim // *J Cataract Refract Surg.* – 2015. – Vol. 41, № 7. – P. 1393-99.
- 92 **Kaiserman, I.** Incidence, possible risk factors, and potential effects of an opaque bubble layer created by a femtosecond laser / I. Kaiserman, H. S. Maresky, I. Bahar, D. S. Rootman // *J Cataract Refractive Surg.* – 2008. – Vol. 34, № 3. – P. 417-23.
- 93 **Kamiya, K.** Visual and refractive outcomes of femtosecond lenticule extraction and small-incision lenticule extraction for myopia / K. Kamiya, K. Shimizu, A. Igarashi, H. Kobashi // *Am J Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 157. – P. 128-34.e2.
- 94 **Kamiya, K.** Two cases of epithelial ingrowth after small incision lenticule extraction? / K. Kamiya, M. Takahashi, N. Shoji, S. Naruse // *Am J Ophthalmol Case Rep.* – 2020. – Vol. 19. – P. 100819. – doi: 10.1016/j.ajoc.2020.
- 95 **Kanellopoulos, A. J.** Comparison of corneal biomechanics after myopic small-incision lenticule extraction compared to LASIK: An ex vivo study / A. J. Kanellopoulos // *Clin Ophthalmol.* – 2018a. – Vol. 12. – P. 237-45.
- 96 **Kanellopoulos, A. J.** Topography– guided LASIK versus small incision lenticule extraction (SMILE) for myopia and myopic astigmatism: a

randomized, prospective, contralateral eye study / A. J. Kanellopoulos // *J Refract Surg.* – 2017. – Vol. 33. – P. 306-12.

97 **Kanellopoulos, A. J.** Topography-Guided LASIK versus small incision lenticule extraction: long-term refractive and quality of vision outcomes / A. J. Kanellopoulos // *Ophthalmol* 2018b. – Vol. 125. – P. 1658-59.

98 **Kates, M. M.** Complications of Contact Lenses / M. M. Kates, S. Tuli // *JAMA.* – 2021. – Vol. 325, № 18. – P. 1912. – doi: 10.1001/jama.2020.20328.

99 **Khalifa, M. A.** Vector analysis of astigmatic changes after small-incision lenticule extraction and wavefront-guided laser in situ keratomileusis / M. A. Khalifa, A. M. Ghoneim, M. S. Shaheen, D. P. Piñero // *J Cataract Refract Surg.* – 2017. – Vol. 43. – P. 819-24.

100 **Kim, T. I.** Refractive surgery / T. I. Kim, J. L. Alió Del Barrio, M. Wilkins, B. Cochener, M. Ang // *Lancet.* – 2019. – Vol. 393, № 10185. – P. 2085– 2098. – doi: 10.1016/S0140-6736(18)33209-4.

101 **Kobashi, H.** Two years results of small incision lenticule extraction and wavefront guided laser in situ keratomileusis for Myopia / H. Kobashi, K. Kamiya, A. Igarashi, M. Takahashi, K. Shimizu // *Acta Ophthalmologica.* – 2017a. – NP.

102 **Kobashi, H.** Dry eye after small incision lenticule extraction and femtosecond laser-assisted LASIK: meta-analysis / H. Kobashi, K. Kamiya, K. Shimizu // *Cornea.* – 2017b. – Vol. 36. – P. 85-91.

103 **Koh, I. H.** Enhancement of refractive outcomes of small-incision lenticule extraction via tear-film control / I. H. Koh, K. Y. Seo, S. B. Park, H. Yang et al. // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* – 2018. – Vol. 256. – P. 2259-68.

104 **Krueger, R. R.** A review of small incision lenticule extraction complications / R. R. Krueger, C. S. Meister // *Curr Opin Ophthalmol.* – 2018. – Vol. 29. – P. 292-98.

105 **Lassance, L.** Fibrocyte migration, differentiation and apoptosis during the corneal wound healing response to injury / L. Lassance, G. K. Marino, C. S.

Medeiros, S. Thangavadivel, S. E. Wilson // *Exp Eye Res.* – 2018. – Vol. 170. – P. 177-187.

106 **Lee, J. K.** Femtosecond laser refractive surgery: small incision lenticule extraction vs. femtosecond laser-assisted LASIK / J. K. Lee, R. S. Chuck, C. Y. Park // *Curr Opin Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 26. – P. 260-64.

107 **Lee, Y. Y.** What factors are associated with myopia in young adults? A survey study in Taiwan military conscripts / Y. Y. Lee, C. T. Lo, S. J. Sheu et al. // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2013. – Vol. 54. – P. 1026-33.

108 **Li, L.** Energy setting and visual outcomes in SMILE: a retrospective Cohort Study / L. Li, J. M. Schallhorn, J. Ma, T. Cui, Y. Wang // *J Refract Surg.* – 2018. – Vol. 34. – P. 11-6.

109 **Li, L.** Risk factors for opaque bubble layer in Small Incision Lenticule Extraction (SMILE) / L. Li, J. M. Schallhorn, J. Ma, L. Zhang et al. // *J Refract Surg.* – 2017. – Vol. 33. – P. 759-64.

110 **Li, M.** Predictive formula for refraction of autologous lenticule implantation for hyperopia correction / M. Li, L. Sun, K. Ni, X. Zhou // *J Refract Surg.* – 2017. – Vol. 33. – P. 827-33.

111 **Li, M.** Mild decentration measured by a Scheimpflug camera and its impact on visual quality following SMILE in the early learning curve / M. Li, J. Zhao, H. Miao, Y. Shen et al. // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2014. – Vol. 55. – P. 3886-92.

112 **Liu, C. H.** Opaque bubble layer: incidence, risk factors, and clinical relevance. / C.-H. Liu, C.-C. Sun, D. Hui-Kang Ma, J. Chien-Chieh Huang et al. // *Journal of cataract and refractive surgery.* – 2014. – Vol. 40, № 3. – P. 435-40.

113 **Liu, M.** Impact of suction loss during Small Incision Lenticule Extraction (SMILE) / M. Liu, J. Wang, W. Zhong, D. Wang et al. // *J Refract Surg.* – 2016. – Vol. 32. – P. 686-92.

114 **Liu, R.** Femtosecond laser-assisted corneal small incision allogenic intrastromal lenticule implantation in monkeys: a Pilot Study / R. Liu, J. Zhao,

- Y. Xu, M. Li et al. // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2015. – Vol. 56. – P. 3715-20.
- 115 **Liu, Y. C.** Early corneal wound healing and inflammatory responses after SMILE: comparison of the effects of different refractive corrections and surgical experiences / Y. C. Liu, E. P. Teo, N. C. Lwin et al. // *J Refract Surg.* – 2016. – Vol. 32. – P. 346-53.
- 116 **Liu, Y. C.** Biological corneal inlay for presbyopia derived from small incision lenticule extraction (SMILE) / Y. C. Liu, E. P. W. Teo, H. P. Ang, X. Y. Seah et al // *Sci Rep.* – 2018. – Vol. 8. – P. 1831.
- 117 **Lou, L.** Global patterns in health burden of uncorrected refractive error / L. Lou, C. Yao, Y. Jin, V. Perez, J. Ye // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2016. – Vol. 57. – P. 6271-77.
- 118 **Lovisolvo, C. F.** Phakic intraocular lenses / C. F. Lovisolvo, D. Z. Reinstein // *Surv Ophthalmol.* – 2005. – Vol.50. – P. 549-78.
- 119 **Luft, N.** Wound healing, inflammation, and corneal ultrastructure after SMILE and femtosecond laser-assisted LASIK: A human ex vivo study / N. Luft, R. G. Schumann, M. Dirisamer, D. Kook et al. // *J Refract Surg.* – 2018. – Vol. 34. – P. 393-399.
- 120 **Luo, J.** Quantitative analysis of Microdistortions in Bowman's Layer using optical coherence tomography after SMILE among different myopic corrections / J. Luo, P. Yao, M. Li, G. Xu et al. // *J Refract Surg.* – 2015. – Vol. 31. – P. 104-9.
- 121 **Ma, J.** Corneal thickness, residual stromal thickness, and its effect on opaque bubble layer in small-incision lenticule extraction / J. Ma, Y. Wang, L. Li, J. Zhang // *Int Ophthalmol.* – 2018. – Vol. 38. – P. 2013-20.
- 122 **Ma, J. N.** The effect of corneal biomechanical properties on opaque bubble layer in small incision lenticule extraction (SMILE) / J. N. Ma, Y. Wang, Y. Song, T. Shao, Y. Cai // *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* – 2019. – Vol. 55. – P. 115-21.

- 123 **Marshall, G. E.** Distribution of collagen types I-VI in aged human cornea and sclera compared / G. E. Marshall, W. R. Lee // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 1993. – Vol. 34. – P. 1202.
- 124 **Mastropasqua, L.** Femtosecond laser-assisted stromal lenticule addition keratoplasty for the treatment of advanced keratoconus: a Preliminary Study / L. Mastropasqua, M. Nubile, N. Salgari, R. Mastropasqua // *J Refract Surg.* – 2018. – Vol. 34. – P. 36-44.
- 125 **McBrien, N. A.** Structural and ultrastructural changes to the sclera in a mammalian model of high myopia / N. A. McBrien, L. M. Cornell, A. Gentle // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2001. – Vol. 42, № 10. – P. 2179-87.
- 126 **McBrien, N. A.** A biometric investigation of late onset myopic eyes / N. A. McBrien, M. Millodot // *Acta Ophthalmol (Copenh).* – 1987. – Vol. 65. – P. 461-68.
- 127 **Medina, A.** The progression of corrected myopia / A. Medina // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 253. – P. 1273-77.
- 128 **Melki, S. A.** LASIK complications: Etiology, management, and prevention / S. A. Melki, D. T. Azar // *Surv Ophthalmol.* – 2001. – Vol. 46. – P. 95-116.
- 129 **Metlapally, R.** Scleral mechanisms underlying ocular growth and myopia / R. Metlapally, C. F. Wildsoet // *Prog Mol Biol Transl Sci.* – 2015. – Vol. 134. – P. 241– 8. – doi: 10.1016/bs.pmbts.2015.05.005.
- 130 **Mian, S. I.** Effect of hinge position on corneal sensation and dry eye after laser in situ keratomileusis using a femtosecond laser / S. I. Mian, R. M. Shtein, A. Nelson, D. C. Musch // *J Cataract Refract Surg.* – 2007. – Vol. 33. – P. 1190-94.
- 131 **Miao, H.** Visual outcomes and optical quality after femtosecond laser small incision Lenticule extraction: an 18-month prospective study / H. Miao, M. Tian, Y. Xu, Y. Chen, X. Zhou // *J Refract Surg.* – 2015. – Vol. 31, № 11. – P. 726-31.

- 132 **Morgan, I.** How genetic is school myopia? / I. Morgan, K. Rose // *Prog Retin Eye Res.* – 2005. – Vol. 24. – P. 1-38.
- 133 **Morgan, I. G.** Myopia / I. G. Morgan, K. Ohno– Matsui, S. M. Saw // *Lancet.* – 2012. – Vol. 379. – P. 1739-48.
- 134 **Moshirfar, M.** Small-incision lenticule extraction / M. Moshirfar, M. V. McCaughey, D. Z. Reinstein, R. Shah et al. // *J Cataract Refract Surg.* – 2015. – Vol. 41. – P. 652-65.
- 135 **Muñoz, G.** Transient light-sensitivity syndrome after laser in situ keratomileusis with the femtosecond laser Incidence and prevention / G. Muñoz, C. Albarrán-Diego, H. F. Sakla, J. Javaloy, J. L. Alió // *J Cataract Refract Surg.* – 2006. – Vol. 32. – P. 2075-9.
- 136 **Mutti, D. O.** Parental myopia, near work, school achievement, and children’s refractive error / D. O. Mutti, G. L. Mitchell, M. L. Moeschberger et al. // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2002. – Vol. 43. – P. 3633-40.
- 137 **Naidoo, K. S.** Global vision impairment and blindness due to uncorrected refractive error, 1990-2010 / K. S. Naidoo, J. Leasher, R. R. Bourne et al. // *Optom Vis Sci.* – 2016. – Vol. 93. – P. 227-34.
- 138 **Neuhann, I. M.** Static and dynamic rotational eye tracking during LASIK treatment of myopic astigmatism with the Zyoptix laser platform and Advanced Control Eye Tracker / I. M. Neuhann, B. A. Lege, M. Bauer, J. M. Hassel et al. // *J Refract Surg.* – 2010. – Vol. 26, № 1. – P. 17.
- 139 **Ng, A. L. K.** Secondary lenticule remnant removal after SMILE / A. L. K. Ng, P. S. K. Kwok, T. C. Y. Chan // *J Refract Surg.* – 2017. – Vol. 33. – P. 779-82.
- 140 **Norton, T. T.** Collagen and protein levels in sclera during normal development, induced myopia, and recovery in tree shrews / T. T. Norton, E. J. Miller // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 1995. – Vol. 36, № 4. – P. S760.
- 141 **Norton, T. T.** Reduced extracellular-matrix in mammalian sclera with induced myopia / T. T. Norton, J. A. Rada // *Vision Res.* – 1995. – Vol. 35, № 9. – P. 1271-1281.



- 142 **Osman, I. M.** Suction loss during femtosecond laser-assisted small-incision lenticule extraction: Incidence and analysis of risk factors / I. M. Osman, R. Awad, W. Shi, M. Abou Shousha // *J Cataract Refract Surg.* – 2016. – Vol. 42. – P. 246-50.
- 143 **Park, J. H.** Comparison of immediate small-incision lenticule extraction after suction loss with uneventful small-incision lenticule extraction / J. H. Park, H. J. Koo // *J Cataract Refract Surg.* – 2017. – Vol. 43. – P. 466-72.
- 144 **Pavkova, Z.** Comparison of the efficiency of femtoLASIK and ReLEx SMILE in terms of dioptric error reduction / Z. Pavkova, J. Kacerovska, M. Kacerovsky // *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* – 2018. – NP. – doi: 10.5507/bp.2018.027.
- 145 **Pedersen, I. B.** Changes in astigmatism, densitometry, and aberrations after SMILE for low to high myopic astigmatism: a 12-month prospective study / I. B. Pedersen, A. Ivarsen, J. Hjortdal // *J Refract Surg.* – 2017. – Vol. 33. – P. 11-7.
- 146 **Pedersen, I. B.** Three-year results of small incision lenticule extraction for high myopia: Refractive outcomes and aberrations / I. B. Pedersen, A. Ivarsen, J. Hjortdal // *J Refract Surg.* – 2015. – Vol. 31. – P. 719-24.
- 147 **Petsche, S. J.** Depth-dependent transverse shear properties of the human corneal stroma / S. J. Petsche, D. Chernyak, J. Martiz, M. E. Levenston, P. M. Pinsky // *Investig Ophthalmol Vis Sci.* – 2012. – Vol. 53. – P. 873-80.
- 148 **Pradhan, K. R.** Quality control outcomes analysis of small-incision lenticule extraction for myopia by a novice surgeon at the first refractive surgery unit in Nepal during the first 2 years of operation / K. R. Pradhan, D. Z. Reinstein, G. I. Carp, T. J. Archer et al. // *J Cataract Refract Surg.* – 2016. – Vol. 42. – P. 267-74.
- 149 **Pradhan, K. R.** Femtosecond laser-assisted keyhole endokeratophakia: correction of hyperopia by implantation of an allogeneic lenticule obtained by SMILE from a myopic donor / K. R. Pradhan, D. Z. Reinstein, G. I. Carp, T. J. Archer et al. // *J Refract Surg.* – 2013. – Vol. 29. – P. 777-82.

- 150 **Qin, B.** The comparison of visual outcomes, aberrations, and Bowman's layer micro-distortions after femtosecond laser small-incision lenticule extraction (SMILE) for the correction of high and moderate myopia and myopic astigmatism / B. Qin, J. Zhao, M. Li, P. Yao, X. Zhou // *BMC Ophthalmol.* – 2019. – Vol. 19. – P. 138.
- 151 **Qiu, P.-J.** Early changes to dry eye and ocular surface after small-incision lenticule extraction for myopia / P.-J. Qiu, Y.-B. Yang // *Int J Ophthalmol.* – 2016. – Vol. 9. – P. 575-9.
- 152 **Ramirez-Miranda, A.** Refractive lenticule extraction complications / A. Ramirez-Miranda, T. Ramirez-Luquin, A. Navas, E. O. Graue-Hernandez // *Cornea.* – 2015. – Vol. 34 (Suppl 10). – P. S65-7.
- 153 **Randleman, J. B.** Depth-dependent cohesive tensile strength in human donor corneas: implications for refractive surgery / J. B. Randleman, D. G. Dawson, H. E. Grossniklaus, B. E. McCarey, H. F. Edelhauser // *J Refract Surg.* – 2008. – Vol. 24. – P. S85-9.
- 154 **Reinstein, D. Z.** The surgeon's guide to small incision lenticule extraction (SMILE) / D. Z. Reinstein, T. J. Archer, G. I. Carp. – Thorofare, New Jersey: SLACK Incorporated; 2018a.
- 155 **Reinstein, D. Z.** Corneal sensitivity after small-incision lenticule extraction and laser in situ keratomileusis / D. Z. Reinstein, T. J. Archer, M. Gobbe, E. Bartoli // *J Cataract Refract Surg.* – 2015. – Vol. 41. – P. 1580-7.
- 156 **Reinstein, D. Z.** Lenticule thickness readout for small incision lenticule extraction compared to Artemis three-dimensional very high-frequency digital ultrasound stromal measurements / D. Z. Reinstein, T. J. Archer, M. Gobbe // *J Refract Surg.* – 2014a. – Vol. 30. – P. 304-9.
- 157 **Reinstein, D. Z.** Mathematical model to compare the relative tensile strength of the cornea after PRK, LASIK, and small incision lenticule extraction / D. Z. Reinstein, T. J. Archer, J. B. Randleman // *J Refract Surg.* – 2013. – Vol. 29. – P. 454-60.

- 158 **Reinstein, D. Z.** Suction stability management in small incision lenticule extraction: incidence and outcomes of suction loss in 4000 consecutive procedures / D. Z. Reinstein, T. J. Archer, R. S. Vida, G. I. Carp // *Acta Ophthalmol.* – 2020. – Vol. 98. – P. e72-e80.
- 159 **Reinstein, D. Z.** Suction stability management in SMILE: development of a decision tree for managing eye movements and suction loss / D. Z. Reinstein, T. J. Archer, R. S. Vida, G. I. Carp // *J Refract Surg.* – 2018b. – Vol. 34. – P. 809-16.
- 160 **Reinstein, D. Z.** Outcomes of small incision lenticule extraction (SMILE) in low myopia / D. Z. Reinstein, G. I. Carp, T. J. Archer, M. Gobbe // *J Refract Surg.* – 2014b. – Vol. 30. – P. 812-8.
- 161 **Reinstein, D. Z.** Outcomes of retreatment by LASIK After SMILE / D. Z. Reinstein, G. I. Carp, T. J. Archer, R. S. Vida // *J Refract Surg.* – 2018c. – Vol. 34. – P. 578-88.
- 162 **Reinstein, D. Z.** Arc-scanning very high-frequency digital ultrasound for 3D pachymetric mapping of the corneal epithelium and stroma in laser in situ keratomileusis / D. Z. Reinstein, R. H. Silverman, T. Raevsky, G. J. Simoni et al. // *J Refract Surg.* – 2000. – Vol. 16. – P. 414-30.
- 163 **Reinstein, D. Z.** Incidence and outcomes of sterile multifocal inflammatory keratitis and diffuse lamellar keratitis after SMILE / D. Z. Reinstein, A. J. Stuart, R. S. Vida, T. J. Archer, G. I. Carp // *J Refract Surg.* – 2018d. – Vol. 34. – P. 751-9.
- 164 **Riau, A. K.** Early corneal wound healing and inflammatory responses after refractive lenticule extraction (ReLEx) / A. K. Riau, R. I. Angunawela, S. S. Chaurasia, W. S. Lee et al. // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2011. – Vol. 52. – P. 6213-21.
- 165 **Robert, M. C.** Anterior chamber gas bubble emergence pattern during femtosecond LASIK-flap creation / M. C. Robert, N. Khreim, A. Todani, S. A. Melki // *Br J Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 99. – № 9. – P. 1201-05.

- 166 **Roberts, C.** The cornea is not a piece of plastic / C. Roberts // J Refract Surg. – 2000. – Vol. 16. – P. 407-13.
- 167 **Rush, S. W.** Incidence and outcomes of anterior chamber gas bubble during femtosecond flap creation for laser-assisted in situ keratomileusis. / S. W. Rush, P. Cofoid, R. B. Rush // J Ophthalmol. – 2015. – Vol. 2015 – P. 542127.
- 168 **Sachdev, G. S.** Stop sign for correct tissue plane identification in small incision lenticule extraction / G. S. Sachdev, S. Ramamurthy, R. Dandapani // Indian J Ophthalmol. – 2020. – Vol. 68. – P. 895-6.
- 169 **Saka, N.** Long-term changes in axial length in adult eyes with pathologic myopia / N. Saka, K. Ohno-Matsui, N. Shimada et al. // Am J Ophthalmol. – 2010. – Vol. 150. – P. 562-568.e1.
- 170 **Sandoval, H. P.** Modern laser in situ keratomileusis outcomes / H. P. Sandoval, E. D. Donnenfeld, T. Kohonen, R. L. Lindstrom et al. // J Cataract Refract Surg. – 2016. – Vol. 42. – P. 1224-34.
- 171 **Saw, S. M.** Myopia and associated pathological complications / S. M. Saw, G. Gazzard, E. C. Shih-Yen, W. H. Chua // Ophthalmic Physiol Opt. – 2005. – Vol. 25. – P. 381-391.
- 172 **Scarcelli, G.** Brillouin optical microscopy for corneal biomechanics / G. Scarcelli, R. Pineda, S. H. Yun // Investig Ophthalmol Vis Sci. – 2012. – Vol. 53. – P. 185-90.
- 173 **Schmidinger, G.** Long-term changes in posterior chamber phakic intraocular collamer lens vaulting in myopic patients / G. Schmidinger, B. Lackner, S. Pieh, C. Skorpik // Ophthalmology. – 2010. – Vol.117. – №8. – P. 1506-1511.
- 174 **Segev, F.** Risk factors for sporadic diffuse lamellar keratitis after microkeratome laser-assisted in situ keratomileusis: a retrospective large database analysis / F. Segev, M. Mimouni, T. Sela, G. Munzer, I. Kaiserman // Cornea. – 2018. – Vol. 37. – P. 1124-29.
- 175 **Sekundo, W.** One– year refractive results, contrast sensitivity, high-order aberrations and complications after myopic small-incision lenticule extraction

- (ReLEx SMILE) / W. Sekundo, J. Gertnere, T. Bertelmann, I. Solomatin // Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. – 2014. – Vol. 252. – P. 837-43.
- 176 **Sekundo, W.** First efficacy and safety study of femtosecond lenticule extraction for the correction of myopia: six-month results / W. Sekundo, K. Kunert, C. Russmann, A. Gille et al. // J Cataract Refract Surg. – 2008. – Vol. 34, № 9. – P. 1513-20. – doi: 10.1016/j.jcrs.2008.05.033.
- 177 **Sekundo, W.** Small incision corneal refractive surgery using the small incision lenticule extraction (SMILE) procedure for the correction of myopia and myopic astigmatism: results of a 6 month prospective study / W. Sekundo, K. S. Kunert, M. Blum // Br J Ophthalmol. – 2011. – Vol. 95. – P. 335-39.
- 178 **Seven, I.** Contralateral eye comparison of SMILE and Flap-Based corneal refractive surgery: computational analysis of biomechanical impact / I. Seven, A. Vahdati, I. B. Pedersen, A. Vestergaard et al. // J Refract Surg. – 2017. – Vol. 33. – P. 444-53.
- 179 **Shah, R.** Results of small incision lenticule extraction: All-in-one femtosecond laser refractive surgery / R. Shah, S. Shah, S. Sengupta // J Cataract Refract Surg. – 2011. – Vol. 37. – P. 127-37.
- 180 **Shemesh, G.** Predictability of corneal flap thickness in laser in situ keratomileusis using three different microkeratomes / G. Shemesh, G. Dotan, I. Lipshitz // J Refract Surg. – 2002. – Vol. 18. – P. S347-51.
- 181 **Shen, Z.** Small incision lenticule extraction (SMILE) versus femtosecond laser-assisted in situ keratomileusis (FS-LASIK) for myopia: a systematic review and meta-analysis / Z. Shen, K. Shi, Y. Yu, X. Yu et al. // PLoS One. – 2016. – Vol. 11. – P. e0158176.
- 182 **Shetty, R.** Cap lenticular adhesion during small incision lenticular extraction surgery: Causative factors and outcomes / R. Shetty, N. Negalur, R. Shroff, K. Deshpande, C. Jayadev // Asia Pac J Ophthalmol (Phila). – 2017. – Vol. 6. – P. 233-7.

- 183 **Shetty, R.** Intra-operative cap repositioning in Small Incision Lenticule Extraction (SMILE) for enhanced visual recovery / R. Shetty, R. Shroff, L. Kaweri, C. Jayadev et al. // *Curr Eye Res.* – 2016. – Vol. 41. – P. 1532-8.
- 184 **Siedlecki, J.** CIRCLE enhancement after myopic SMILE / J. Siedlecki, N. Luft, W. J. Mayer, M. Siedlecki et al. // *J Refract Surg.* – 2018. – Vol. 34. – P. 304-9.
- 185 **Sieglwart, J. T.** The time course of changes in mRNA levels in tree shrew sclera during induced myopia and recovery / J. T. Sieglwart, Jr, T. T. Norton // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2002. – Vol. 43, № 7. – P. 2067-2075.
- 186 **Sinha Roy, A.** Comparison of biomechanical effects of small-incision lenticule extraction and laser in situ keratomileusis: finite-element analysis / A. Sinha Roy, W. J. Dupps Jr, C. J. Roberts // *J Cataract Refract Surg.* – 2014. – Vol. 40. – P. 971-80.
- 187 **Son, G.** Possible risk factors and clinical effects of opaque bubble layer in small incision lenticule extraction (SMILE) / G. Son, J. Lee, C. Jang, K. Y. Choi et al. // *J Refract Surg.* – 2017. – Vol. 33. – P. 24-9.
- 188 **Spiru, B.** Biomechanical differences between femtosecond lenticule extraction (FLEx) and small incision lenticule extraction (SmILE) tested by 2Dextensometry in ex vivo porcine eyes / B. Spiru, S. Kling, F. Hafezi, W. Sekundo // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2017. – Vol. 58. – P. 2591-5.
- 189 **Srinivasan, S.** Anterior chamber gas bubble formation during femtosecond laser flap creation for LASIK / S. Srinivasan, D. S. Rootman // *J Refract Surg.* – 2007. – Vol. 23, № 8. – P. 828-830.
- 190 **Srinivasan, S.** Sub-epithelial gas breakthrough during femtosecond laser flap creation for LASIK / S. Srinivasan, S. Herzig // *Br J Ophthalmol.* – 2007. – Vol. 91, № 10. – P. 1373.
- 191 **Stonecipher, K.** Advances in refractive surgery: microkeratome and femtosecond laser flap creation in relation to safety, efficacy, predictability, and biomechanical stability / K. Stonecipher, T. S. Ignacio, M. Stonecipher // *Curr Opin Ophthalmol.* – 2006. – Vol. 17. – P. 368-72.

- 192 **Sugar, A.** Patient-reported outcomes following LASIK: quality of life in the PROWL studies / A. Sugar, C. T. Hood, S. I. Mian // JAMA. – 2017. – Vol. 317. – P. 204-05.
- 193 **Sun, Y.** Early Corneal Wound Healing Response After Small Incision Lenticule Extraction / Y. Sun, T. Zhang, M. Liu, Y. Zhou et al. // Cornea. – 2019. – Vol. 38. – P. 1582-88.
- 194 **Tao, Y.** cAMP level modulates scleral collagen remodeling, a critical step in the development of myopia / Y. Tao, M. Pan, S. Liu et al. // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, № 8. – P. e71441.
- 195 **Thulasi, P.** Recalcitrant epithelial ingrowth after SMILE treated with a hydrogel ocular sealant / P. Thulasi, S. W. Kim, R. Shetty, J. B. Randleman // J Refract Surg. – 2015. – Vol. 31. – P. 847-50.
- 196 **Titiyal, J. S.** «Meniscus sign» to identify the lenticule edge in small-incision lenticule extraction / J. S. Titiyal, M. Kaur, A. S. Brar, R. Falera // Cornea. – 2018. – Vol. 37. – P. 799-801.
- 197 **Titiyal, J. S.** Learning curve of small incision lenticule extraction: challenges and complications / J. S. Titiyal, M. Kaur, A. Rathi, R. Falera et al. // Cornea. – 2017a. – Vol. 36. – P. 1377-82.
- 198 **Titiyal, J. S.** AS-OCT as a rescue tool during difficult lenticule extraction in SMILE / J. S. Titiyal, A. Rathi, M. Kaur, R. Falera // J Refract Surg. – 2017b. – Vol. 33. – P. 352-4.
- 199 **Urkude, J.** Intraoperative optical coherence tomography-guided management of cap-lenticule adhesion during SMILE / J. Urkude, J. S. Titiyal, N. Sharma // J Refract Surg. – 2017. – Vol. 33. – P. 783-6.
- 200 **Vestergaard, A. H.** Efficacy, safety, predictability, contrast sensitivity, and aberrations after femtosecond laser lenticule extraction / A. H. Vestergaard, J. Grauslund, A. R. Ivarsen, J. O. Hjortdal // J Cataract Refract Surg. – 2014. – Vol. 40, № 3. – P. 403-11.
- 201 **Vestergaard, A. H.** Subbasal nerve morphology, corneal sensation, and tear film evaluation after refractive femtosecond laser lenticule extraction / A.

H. Vestergaard, K. T. Gronbech, J. Grauslund et al. // Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. – 2013. – Vol. 251. – P. 2591-600.

202 **Vestergaard, A. H.** Past and present of corneal refractive surgery: A retrospective study of long-term results after photorefractive keratectomy and a prospective study of refractive lenticule extraction / A. H. Vestergaard // Acta Ophthalmol. – 2014. – Vol. 92. – P. 1-21.

203 **Wallerstein, A.** Management of post-LASIK dry eye: a multicenter randomized comparison of a new multi-ingredient artificial tear to carboxymethylcellulose / A. Wallerstein, W. B. Jackson, J. Chambers, A. M. Moezzi et al. // Clin Ophthalmol. – 2018. – Vol. 12. – P. 839-48.

204 **Wallman, J.** Homeostasis of eye growth and the question of myopia / J. Wallman, J. Winawer // Neuron. – 2004. – Vol. 43. – P. 447-468.

205 **Wang, B.** Comparison of the change in posterior corneal elevation and corneal biomechanical parameters after small incision lenticule extraction and femtosecond laser-assisted LASIK for high myopia correction / B. Wang, Z. Zhang, R. K. Naidu, R. Chu et al. // Cont Lens Anterior Eye. – 2016. – Vol. 39. – P. 191-6.

206 **Wang, T. J.** Changes of the ocular refraction among freshmen in National Taiwan University between 1988 and 2005 / T. J. Wang, T. H. Chiang, T. H. Wang et al. // Eye. – 2009. – Vol. 23. – P. 1168-1169.

207 **Wang, Y.** Incidence and management of intraoperative complications during small-incision lenticule extraction in 3004 cases / Y. Wang, J. Ma, J. Zhang, R. Dou et al. // J Cataract Refract Surg. – 2017. – Vol. 43. – P. 796-802.

208 **Wang, Y.** Postoperative corneal complications in small incision lenticule extraction: Long-term study / Y. Wang, J. Ma, L. Zhang, H. Zou et al. // J Refract Surg. – 2019. – Vol. 35. – P. 146-52.

209 **Wei, S.** Comparison of corneal sensitivity between FS-LASIK and femtosecond lenticule extraction (ReLEx flex) or small-incision lenticule extraction (ReLEx smile) for myopic eyes / S. Wei, Y. Wang // Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. – 2013. – Vol. 251. – P. 1645-54.



- 210 **Wen, D.** Postoperative efficacy, predictability, safety, and visual quality of laser corneal refractive surgery: a network meta-analysis / D. Wen, C. McAlinden, I. Flitcroft, R. Tu et al. // *Am J Ophthalmol.* – 2017. – Vol. 178. – P. 65-78.
- 211 **Wilson, S. E.** Biology of keratorefractive surgery – PRK, PTK, LASIK, SMILE, inlays and other refractive procedures / S. E. Wilson // *Exp Eye Res.* – 2020. – Vol. 198. – P. 108136. – doi: 10.1016/j.exer.2020.108136.
- 212 **Wong, C. W.** Incidence and management of suction loss in refractive lenticule extraction / C. W. Wong, C. Chan, D. Tan, J. S. Mehta // *J Cataract Refract Surg.* – 2014. – Vol. 40. – P. 2002-10.
- 213 **Wu, D.** Corneal biomechanical effects: Small-incision lenticule extraction versus femtosecond laser-assisted laser in situ keratomileusis / D. Wu, Y. Wang, L. Zhang, S. Wei, X. Tang // *J Cataract Refract Surg.* – 2014. – Vol. 40. – P. 954-62.
- 214 **Wu, P. C.** Epidemiology of Myopia / P. C. Wu, H. M. Huang, H. J. Yu, P. C. Fang, C. T. Chen // *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* – 2016. – Vol. 5, № 6. – P. 386-393.
- 215 **Wu, W.** One-year visual outcome of small incision lenticule extraction (SMILE) surgery in high myopic eyes: Retrospective cohort study / W. Wu, Y. Wang, H. Zhang, J. Zhang et al. // *BMJ Open.* – 2016. – Vol. 6. – P. e010993.
- 216 **Xia, L.** Comparison of corneal biological healing after femtosecond LASIK and small incision lenticule extraction procedure / L. Xia, J. Zhang, J. Wu, K. Yu // *Curr Eye Res.* – 2016. – 41. – P. 1202-8.
- 217 **Yao, P.** Microdistortions in Bowman's layer following femtosecond laser small incision lenticule extraction observed by Fourier-Domain OCT / P. Yao, J. Zhao, M. Li, Y. Shen et al. // *J Refract Surg.* – 2013. – Vol. 29. – P. 668-74.
- 218 **Yesilirmak, N.** Post-laser in situ keratomileusis epithelial ingrowth: treatment, recurrence, and long-term results / N. Yesilirmak, P. Chhadva, F. Cabot, A. Galor, S. H. Yoo // *Cornea.* – 2018. – Vol. 37. – P. 1517-21.

- 219 **Yildirim, Y.** Long-term results of small-incision lenticule extraction in high myopia / Y. Yildirim, C. Alagöz, A. Demir, O. Ölçücü et al. // Turk J Ophthalmol. – 2016a. – Vol. 46. – P. 200-4.
- 220 **Yildirim, Y.** Visual and refractive outcomes of photorefractive keratectomy and small incision lenticule extraction (SMILE) for myopia / Y. Yildirim, O. Olcucu, C. Alagoz, A. Basci et al. // J Refract Surg. – 2016b. – Vol. 32. – P. 604-10.
- 221 **Zhang, C.** Comparison of early changes in ocular surface and inflammatory mediators between femtosecond lenticule extraction and small-incision lenticule extraction / C. Zhang, H. Ding, M. He et al. // PLoS One. – 2016. – Vol. 11. – P. e0149503.
- 222 **Zhang, Y.** Clinical outcomes of SMILE and FS-LASIK used to treat myopia: a meta-analysis / Y. Zhang, Q. Shen, Y. Jia, D. Zhou, J. Zhou // J Refract Surg. – 2016. – Vol. 32. – P. 256-65.
- 223 **Zhang, Y.** RPE and Choroid Mechanisms Underlying Ocular Growth and Myopia / Y. Zhang, C. F. Wildsoet // Prog Mol Biol Transl Sci. – 2015. – Vol. 134. – P. 221-40. – doi: 10.1016/bs.pmbts.2015.06.014.
- 224 **Zhao, J.** Diffuse lamellar keratitis after small-incision lenticule extraction / J. Zhao, L. He, P. Yao, Y. Shen et al. // J Cataract Refract Surg. – 2015. – Vol. 41. – P. 400-7.
- 225 **Zhao, L. Q.** Meta-analysis: clinical outcomes of laser-assisted subepithelial keratectomy and photorefractive keratectomy in myopia / L. Q. Zhao, R. L. Wei, J. W. Cheng, Y. Li et al. // Ophthalmology. – 2010. – Vol. 117. – P. 1912-22.