

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

Писаревская Олеся Валерьевна

**СИСТЕМА ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ МИОПИИ НА ОСНОВЕ
ТЕХНОЛОГИИ МИКРОИНВАЗИВНОЙ ФЕМТОЛАЗЕР-
АССИСТИРОВАННОЙ ЭКСТРАКЦИИ РОГОВИЧНОЙ ЛЕНТИКУЛЫ**

3.1.5 – Офтальмология (медицинские науки)

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:
доктор мед. наук, профессор
член-корреспондент РАН,
Малюгин Борис Эдуардович
доктор мед. наук, профессор,
Щуко Андрей Геннадьевич

Иркутск 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
ВВЕДЕНИЕ	6
Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРИНЦИПАХ КЕРАТОРЕФРАКЦИОННОЙ ХИРУРГИИ И МЕХАНИЗМАХ ФОРМИРОВАНИЯ РЕФРАКЦИОННОГО ЭФФЕКТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	20
1.1. Эволюция методов коррекции миопии	20
1.2. Физические и биологические механизмы действия различных типов лазерных систем, применяемых в кераторефракционной хирургии	29
1.2.1. Механизмы действия и биологические эффекты эксимерных лазеров	29
1.2.2. Механизмы действия и биологические эффекты фемтосекундных лазеров	32
1.3. Механизмы воздействия эксимерной и фемтосекундной лазерной энергии на ткани роговицы	36
1.4. Патогенетические механизмы альтерации и послеоперационных репаративных процессов роговицы при лазерной рефракционной хирургии	39
1.5. Эффективность и безопасность коррекции аметропии методом фемтосекундной экстракции линтикулы роговицы через малый операционный доступ	49
Глава 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДУЕМЫХ ПАЦИЕНТОВ. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ	60
2.1. Характеристика обследуемых лиц	60
2.2. Методы исследования	66
2.3. Методы лечения	74
2.3.1. Стандартные технологии коррекции миопии	75
2.3.2. Технологии коррекции остаточной миопии после операции фемтолазер-ассистированной экстракции роговичной линтикулы через малый операционный доступ	77
2.4. Статистическая обработка результатов	79
Глава 3. АНАЛИЗ РЕФРАКЦИОННОГО ЭФФЕКТА ФЕМТОЛАЗЕР-АССИСТИРОВАННОЙ ЭКСТРАКЦИИ РОГОВИЧНОЙ ЛЕНТИКУЛЫ ЧЕРЕЗ МАЛЫЙ ОПЕРАЦИОННЫЙ ДОСТУП В КОРРЕКЦИИ МИОПИИ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ	

3.1.	Оценка рефракционного эффекта фемтолазер-ассистированной экстракции роговичной линтикулы через малый операционный доступ при миопии слабой степени	82
3.2.	Оценка рефракционного эффекта операции фемтолазер-ассистированной экстракции роговичной линтикулы через малый операционный доступ при миопии средней степени	86
3.3.	Оценка рефракционного эффекта операции фемтолазер-ассистированной экстракции роговичной линтикулы через малый операционный доступ при миопии высокой степени	91
Глава 4.	ЗАКОНОМЕРНОСТИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ФОРМИРОВАНИЯ РЕФРАКЦИОННОГО ЭФФЕКТА ПРИ ФЕМТОЛАЗЕР-АССИСТИРОВАННОЙ ЭКСТРАКЦИИ ЛЕНТИКУЛЫ ЧЕРЕЗ МАЛЫЙ ОПЕРАЦИОННЫЙ ДОСТУП	97
4.1.	Закономерности изменения разрешающей способности глаза и оптических характеристик роговицы у пациентов с миопией средней степени, прооперированных с применением технологии фемтолазер-ассистированной экстракции линтикулы через малый операционный доступ	98
4.2.	Роль нарушения прозрачности роговицы в изменении зрительных функций у пациентов с миопией средней степени, прооперированных с применением технологии фемтолазер-ассистированной экстракции линтикулы через малый операционный доступ	119
4.3.	Оценка изменения слезной пленки и роговичного эпителия у пациентов с миопией средней степени, прооперированных с применением технологии фемтолазер-ассистированной экстракции линтикулы через малый операционный доступ	136
4.3.1.	Исследование слезной пленки методом оптической когерентной томографии	138
4.3.2.	Оценка результатов слезопродукции и стабильности слезной пленки	141

4.3.3.	Оценка изменения эпителия на различных этапах послеоперационного периода	147
4.3.4.	Корреляционный анализ изменения концентрации регуляторных белков в слезной жидкости и показателей, характеризующих состояние слезной пленки и эпителия роговицы	151
Глава 5.	АЛГОРИТМ КОРРЕКЦИИ ИНТРАОПЕРАЦИОННЫХ И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ФЕМТОЛАЗЕР-АССИСТИРОВАННОЙ ЭКСТРАКЦИИ ЛЕНТИКУЛЫ ЧЕРЕЗ МАЛЫЙ ОПЕРАЦИОННЫЙ ДОСТУП	157
5.1.	Алгоритм коррекции интраоперационных осложнений фемтолазер-ассистированной экстракции лентиккулы через малый операционный доступ	157
5.2.	Оптимизация регламента оперативного вмешательства фемтолазер-ассистированной экстракции лентиккулы через малый операционный доступ	168
5.3.	Разработка лентиккулярной технологии коррекции остаточной миопии после операции фемтолазер-ассистированной экстракции лентиккулы через малый операционный доступ. Оценка ее безопасности и эффективности	172
5.4.	Оценка особенностей репаративного процесса по данным ультраструктурного исследования лентиккулы роговицы, полученной в отдаленном послеоперационном периоде	198
Глава 6.	РАЗРАБОТКА МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ФОРМИРОВАНИЯ РЕФРАКЦИОННОГО ЭФФЕКТА ПРИ ФЕМТОЛАЗЕР-АССИСТИРОВАННОЙ ЭКСТРАКЦИИ ЛЕНТИКУЛЫ ЧЕРЕЗ МАЛЫЙ ОПЕРАЦИОННЫЙ ДОСТУП	205
6.1.	Математическое моделирование рефракционного эффекта фемтолазер-ассистированной экстракции роговичной лентиккулы через малый операционный доступ в коррекции миопии и создание на этой основе программы индивидуального расчета параметров операции	205

Глава 7.	ОБОСНОВАНИЕ	КЛИНИЧЕСКОЙ	
	ЭФФЕКТИВНОСТИ	И	БЕЗОПАСНОСТИ
	МОДИФИЦИРОВАННОГО	РАСЧЕТА	
	ПАРАМЕТРОВ ОПЕРАЦИИ	ФЕМТОЛАЗЕР-	
	АССИСТИРОВАННОЙ	ЭКСТРАКЦИИ	
	ЛЕНТИКУЛЫ ЧЕРЕЗ МАЛЫЙ ОПЕРАЦИОННЫЙ		
	ДОСТУП		215
7.1.	Обоснование клинической эффективности и безопасности модифицированного расчета параметров операции фемтолазер-ассистированной экстракции лентикулы через малый операционный доступ в коррекции миопии высокой степени		215
7.2.	Математическое и клиническое обоснование эффективности и безопасности модифицированного расчета параметров операции фемтолазер-ассистированной экстракции лентикулы через малый операционный доступ в коррекции миопии слабой степени		226
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ		241
	ВЫВОДЫ		256
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ		260
	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ		261
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ		263

ВВЕДЕНИЕ

Миопия является глобальной медико-социальной проблемой и самой распространенной причиной нарушения зрения в современном обществе (Wojciechowski R., 2011; Wang J., 2022). По данным Всемирной организации здравоохранения около 290 миллионов человек в мире имеют близорукость. Только в Российской Федерации миопией страдает 3,1 миллиона человек, что составляет 2158,2 на 100 тыс. населения (Нероев В.В., 2022). По мнению ученых, количество пациентов с миопией неуклонно растет и к 2050 году половина (52%) населения всей планеты будет иметь данную патологию (Тарутта Е.П., Иомдина Е.Н., 2018; Holden В.А., 2016; Fricke Т.Р., Naidoo К.С., 2019; Хu L., 2018; Priscilla J.J., 2021). В связи с этим, коррекция аномалий рефракции, в частности миопии, является актуальной проблемой современной офтальмологии. Особое место в коррекции близорукости различной степени занимает кераторефракционная хирургия, с использованием как эксимерных, так и фемтосекундных лазеров.

Современный этап рефракционной хирургии связан с разработкой в 60-80-х годах прошлого столетия микрокератома (Barraquer J.I., 1967) и эксимерного лазера (Trokel S., 1987; Theo G. Seiler, 1986).

Создание фемтосекундного лазера явилось принципиально новым направлением развития рефракционной хирургии и в настоящий момент технология Femto-LASIK (ФемтоЛАЗИК) активно используется в большинстве офтальмологических клиник, доказаны преимущества и безопасность данной методики (Костенёв С.В., Черных В.В., 2012; Дога А.В., Мушкова И.А., 2017; Куликова И.Л., Паштаев Н.П., 2017). В 2006 году группой немецких офтальмологов во главе с W. Sekundo и M. Blum был разработан метод FLEX. В 2008 г. они выполнили первую фемтолазерную рефракционную экстракцию линтикулы.

Первые публикации о разработке нового способа коррекции миопии путем удаления линтикулы через малый разрез роговицы, носящего

коммерческое название SMILE (SMall Incision Lenticule Extraction), появились в 2009 году. Ключевым отличием данного метода от других технологий лазерной коррекции зрения является возможность изменения преломляющей силы роговицы без формирования обширного корнеального лоскута, поверхностной кератэктомии или эксимерлазерной абляции, что является необходимыми этапами методов ЛАЗИК, ФРК и ФемтоЛАЗИК. Начиная с 2010-2011 года технология SMILE стала постепенно завоевывать лидирующие позиции среди других кераторефракционных вмешательств (Blum M., Sekundo W., 2019; Demirok A., Ozgurhan E.B., 2016; Agca A., Kara N., 2013; Kamiya K., Shimizu K., 2016; Celik U., Demircan A., 2013; Zhang Y., Shen Q., 2016; Эскина Э.Н., Давтян К.К., 2018).

Однако до сих пор исследования результатов фемтосекундной рефракционной хирургии в преобладающем большинстве случаев ограничены лишь оценками эффективности и безопасности данной технологии при коррекции миопии средней и высокой степеней (Агса А., Түлү В., Яша Д., 2019; Shah R., 2019; Li M., Chen Y., 2019).

Имеются единичные данные об изменении биомеханических характеристик роговицы при удалении корнеальной лентикулы через малый разрез (Seiler T, Koller T, 2017; Zhao J, Shang J, 2019). Немногочисленны и литературные данные об осложнениях технологии SMILE и путях их преодоления (Wang Y, Ma J, 2017; Hamed A, Heikal M, 2019).

До сих пор отсутствуют систематизированные и детально обоснованные данные об особенностях структурно-функциональных изменений роговицы и зрительной системы в целом после фемтолазер-ассистированной экстракции роговичной лентикулы через малый операционный доступ (ФЭРЛ), патофизиологических механизмах хирургической альтерации и послеоперационного заживления.

Несовершенными являются стандартные расчеты параметров операции, не позволяющие добиться планируемого рефракционного эффекта при миопии высокой степени, либо избежать интраоперационных осложнений при

миопии слабой степени. Имеющиеся варианты коррекции остаточной миопии после проведения операций данного типа недостаточно проработаны и требуют дальнейшего совершенствования. Все это определило актуальность и цель данного исследования.

Цель исследования

Разработать клинически верифицированную и патогенетически обоснованную систему коррекции миопии на основе технологии фемтолазер-ассистированной экстракции роговичной линтикулы через малый операционный доступ.

Задачи исследования

1. На основании анализа клинико-функциональных результатов коррекции миопии различной степени с помощью фемтолазер-ассистированной экстракции роговичной линтикулы через малый операционный доступ оценить ее эффективность, стабильность, предсказуемость и безопасность.

2. На основании сравнительного исследования клинико-функциональных результатов фемтолазер-ассистированной экстракции роговичной линтикулы через малый операционный доступ и ФемтоЛАЗИК выявить закономерности и механизмы изменения оптической системы глаза у пациентов с миопией на различных этапах послеоперационного периода.

3. На основании данных клинических и иммунологических исследований провести анализ корреляционной зависимости между структурно – функциональными характеристиками глаза и содержанием регуляторных белков в слезе до и на различных этапах послеоперационного периода фемтолазер-ассистированной экстракции роговичной линтикулы через малый операционный доступ и ФемтоЛАЗИК.

4. Провести анализ частоты встречаемости интраоперационных и послеоперационных осложнений при фемтолазер-ассистированной

экстракции роговичной линтикулы через малый операционный доступ, разработать алгоритм их купирования и оригинальный способ коррекции остаточной миопии, основанный на формировании новой линтикулы.

5. На основании ультраструктурных и иммуногистохимических исследований линтикулы, полученной при коррекции остаточной миопии после операции фемтолазер-ассистированной экстракции роговичной линтикулы через малый операционный доступ, выявить особенности репаративного процесса роговицы в послеоперационном периоде.

6. Разработать математическую модель формирования рефракционного эффекта при коррекции миопии с помощью фемтолазер-ассистированной экстракции линтикулы через малый операционный доступ.

7. На основании математической модели разработать программу расчетов и оригинальный электронный калькулятор рефракционного эффекта фемтолазер-ассистированной экстракции роговичной линтикулы через малый операционный доступ при миопии различной степени.

8. Провести анализ клинико-функциональных результатов модифицированной технологии фемтолазер-ассистированной экстракции линтикулы через малый операционный доступ.

9. Разработать алгоритмы и методические подходы предоперационной диагностики, персонифицированного расчета параметров операции, прогнозирования рефракционного эффекта, позволяющие повысить функциональный результат операции фемтолазер-ассистированной экстракции роговичной линтикулы через малый операционный доступ при различных видах миопии.

Научная новизна

1. Установлены ключевые преимущества функционального и рефракционного эффекта фемтолазер-ассистированной экстракции роговичной линтикулы через малый операционный доступ (ФЭРЛ) перед операцией ФемтоЛАЗИК при коррекции миопии: более высокий уровень

биомеханической стабильности роговицы, предсказуемости и совокупной выживаемости рефракционного результата; относительно низкие суммарные значения аберраций высокого порядка; получение функционального эффекта, превышающего 1.0 в подавляющем большинстве случаев, что позволило у пациентов после ФЭРЛ достичь большей степени субъективной удовлетворенности качеством полученного зрения.

2. Впервые на основании сопоставления данных денситометрии, анализа сканов ОКТ с их предварительной обработкой в программе ImageJ и ультраструктурных исследований роговичной лентикулы было установлено, что повышение обратного светорассеивания роговицы в раннем послеоперационном периоде операции ФЭРЛ обусловлено активным ремоделированием корнеального интерфейса.

3. Клинически важными являются данные о том, что после операции ФЭРЛ корреляционные взаимосвязи между биологическими регуляторами воспаления (ФНО – α и ИЛ – 10), структурно функциональными характеристиками слезной пленки и корнеального эпителия, а также степенью обратного светорассеивания роговицы ограничены периодом 3-х месяцев, что свидетельствует об относительно раннем завершении послеоперационного воспаления и является важным преимуществом микроинвазивной лентикулярной хирургии перед операцией ФемтоЛАЗИК, характеризующейся сохранением инфламационных изменений до 6-12 месяцев наблюдения.

4. На основе усовершенствованного и дополненного алгоритма коррекции интраоперационных осложнений ФЭРЛ, связанных с потерей вакуума на различных этапах формирования корнеальной лентикулы, получена возможность одномоментного завершения кераторефракционного вмешательства с использованием экспертного режима и комбинацией этапов операции *in vitro* и *in vivo*, с достижением высокого и устойчивого рефракционного эффекта без перехода на клапанные технологии.

5. Впервые разработана лентикулярная технология коррекции остаточной миопии после раннее проведенной операции ФЭРЛ, ключевыми

преимуществами которой по сравнению с ФРК и формированием кольцевидного ламеллярного внутрироговичного разреза являются: минимальная травма эпителия и субэпителиального нервного сплетения, максимальное сохранение анатомических взаимоотношений роговицы за счет выполнения основного этапа операции в пределах роговичной стромы через ранее сформированный малый доступ, отсутствие необходимости формирования роговичного клапана и воздействия эксимерлазерного излучения на ткань роговицы.

6. Приоритетными являются результаты ультраструктурного и иммуногистохимического исследования лентикулы роговицы, позволившие оценить не только степень хирургической альтерации ткани, но и выявить особенности процессов заживления в отдаленном послеоперационном периоде, наиболее значимыми из которых являются: фемтолазерные и механические разрывы коллагеновых микрофибрилл, формирование кратерообразных углублений, препятствующих полноценной адаптации верхней и нижней поверхностей интрастромального пространства, положительная реакция на Ф-актин внеклеточного матрикса, свидетельствующая о явлениях апоптоза в раннем послеоперационном периоде; восстановление рельефа поверхности и отсутствие сращения стенок интрастромального пространства за счет погружения обломков коллагеновых волокон в строму роговицы, отсутствие дегенеративно измененных кератоцитов и признаков апоптоза, а также накопление нейтральных липидов в отдаленном послеоперационном периоде, что может указывать на сложный многофункциональный характер патогенетических механизмов, направленных на восстановление прозрачности роговицы.

7. Впервые на основании оригинальной математической модели разработана модифицированная технология расчета параметров ФЭРЛ в коррекции миопии, позволяющая получить оптимальный рефракционный эффект с соблюдением правил безопасности при исходно неблагоприятных

для рефракционной хирургии структурно - функциональных показателях глаза.

8. Научной и технической новизной обладает оригинальный, разработанный и внедренный в клиническую практику электронный калькулятор, позволяющий индивидуально моделировать параметры операции, прогнозировать рефракционный результат, предсказать возможность развития оптических феноменов и в целом, определить оптимальную тактику ведения пациентов.

9. Впервые установлено, что улучшение прочностных характеристик линтикулы в коррекции миопии слабой степени за счет увеличения нейтрального оптического слоя позволяет значительно повысить безопасность кераторефракционного вмешательства и получить высокий функциональный результат, что свидетельствует не только о научной новизне, но и практической значимости данного технического решения, определяя целесообразность широкого внедрения разработанной технологии в клиническую практику.

10. Разработана патогенетически обоснованная и клинически верифицированная система коррекции миопии на основе фемтолазер-ассистированной экстракции роговичной линтикулы через малый операционный доступ, включающая оригинальную математическую модель и способы индивидуального планирования рефракционного эффекта, алгоритм хирургической тактики купирования операционных осложнений, новый способ коррекции остаточной миопии, всестороннюю мультимодальную оценку структурного и функционального состояния оптической системы глаза, а также впервые установленные ключевые механизмы репаративного процесса после операции ФЭРЛ, что в целом позволило существенно улучшить функциональные результаты рефракционных вмешательств, обеспечить их безопасность и стабильность.

Теоретическая и практическая значимость

1. Впервые на основании оригинальной математической модели разработана технология расчета параметров ФЭРЛ в коррекции миопии различной степени.

2. Разработан и внедрен в клиническую практику электронный калькулятор, позволяющий индивидуально моделировать параметры операции, прогнозировать рефракционный результат.

3. Обоснован и внедрен в практику модифицированный метод коррекции миопии слабой степени за счет увеличения нейтрального оптического слоя, что улучшает прочностные характеристики линтикулы и позволяет значительно повысить безопасность кераторефракционного вмешательства.

4. Усовершенствован и дополнен алгоритм коррекции интраоперационных осложнений ФЭРЛ, связанных с потерей вакуума на различных этапах формирования роговичной линтикулы, получена возможность одномоментного завершения кераторефракционного вмешательства с использованием экспертного режима и комбинации этапов операции *in vitro* и *in vivo*.

5. Впервые разработана и внедрена в клиническую практику линтикулярная технология коррекции остаточной миопии после раннее проведенной операции ФЭРЛ.

6. На основании полученных данных разработана клинически верифицированная и патогенетически обоснованная система коррекции миопии на основе фемтолазер-ассистированной технологии экстракции роговичной линтикулы через малый операционный доступ.

Положения, выносимые на защиту

1. Фемтолазерная прицельная диссекция роговичной стромы с последующим механическим отделением и экстракцией линтикулы сопровождается разрывом коллагеновых микрофибрил и тканевых мостиков,

образованием кратерообразных углублений, что препятствует полноценной адаптации стенок интрастромального пространства, а также приводит к частичным дегенеративным изменениям кератоцитов, лежащих на поверхности лентикулы, сопровождается положительной реакцией внеклеточного матрикса на Ф-актин, являясь отражением актин-опосредуемого апоптоза, либо активации кератоцитов с приобретением фенотипа миофибробластов. Послеоперационное заживление выходит за пределы типового регенераторного процесса, так как в отдаленном периоде отсутствует сращение передней и задней поверхностей интрастромального пространства, определяются только нативные кератоциты, происходит внутри- и внеклеточное накопление нейтральных липидов, что в целом свидетельствует о формировании компенсаторных и приспособительных реакций, направленных на восстановление прозрачности роговицы.

2. Патогенетические механизмы послеоперационного заживления при удалении лентикулы, сформированной фемтосекундным лазером через малый доступ, характеризуются активным ремоделированием интрастромального пространства в раннем послеоперационном периоде, умеренным повреждением слезной пленки, локальной гипертрофией эпителия, которые взаимосвязаны с дисбалансом белковых регуляторов воспаления, снижением прозрачности передних и средних слоев роговицы и ограничением выявленных патологических изменений спустя три месяца послеоперационного периода, в отличие от операции ФемтоЛАЗИК, сопровождающейся более длительным ремоделированием роговицы и отсутствием полной стабилизации рефракционного эффекта до 6-12 месяцев наблюдения.

3. Разработанная система существенно повышает эффективность коррекции миопии у пациентов с исходно неблагоприятными для рефракционной хирургии параметрами оптической системы глаза за счет разработанных хирургических стратегий, основанных на применении индивидуальных настроек ключевых геометрических параметров роговичной

лентикулы, использования экспертного режима работы лазера, купирования основного интраоперационного осложнения - срыва вакуума при лазерном формировании лентикулы с помощью комбинации этапов *in vitro* и *in vivo*, а также коррекции остаточной миопии с сохранением преимуществ лентикулярной технологии.

4. Патогенетически обоснованная и клинически верифицированная система коррекции миопии и остаточной миопии, основанная на фемтолазер-ассистированной экстракции роговичной лентикулы через малый операционный доступ, включает в себя разработку математической модели рефракционного эффекта и персонифицированного расчета параметров операции, анализ и управление тканевыми реакциями на хирургическую травму, что в целом снижает риск развития интраоперационных и послеоперационных осложнений, повышает точность расчетов, позволяет прогнозировать и регулировать рефракционный и функциональный эффект, улучшая тем самым эффективность, безопасность и прогнозируемость лентикулярной хирургии в коррекции миопии различной степени.

Внедрение в практику

Результаты работы внедрены в практику Иркутского, Санкт-Петербургского, Новосибирского, Краснодарского, Хабаровского филиалов ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, а также Екатеринбургского центра МНТК «Микрохирургия глаза».

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обусловлена достаточным объемом клинического материала, однородностью выборки субъектов, применением современных методов исследования, адекватных методов биомедицинской статистики и полным теоретическим обоснованием полученных данных.

Полученные результаты обработаны с применением одномерных и многомерных методов статистического анализа, результаты достоверны и аргументированы.

Материалы и основные положения диссертации представлены и обсуждены на Всероссийской научно-практической конференции «Лазерная интраокулярная и рефракционная хирургия» (Санкт-Петербург, 2017, 2019, 2021); на конференции «Инновационные технологии хирургии роговицы» (Волгоград, 2017); на Областной научно-практической конференции «Аккомодационные и рефракционные нарушения» (Иркутск, 2017); на Межрегиональной научно-клинической конференции «Современные алгоритмы лечения офтальмопатологии, осложненной неоваскуляризацией» (Иркутск, 2017); на XXXIV, XXXV, XXXVI, XXXVII, XXXVIII, XXXIX конгрессах Европейского общества катарактальных и рефракционных хирургов (Лондон, 2014; Барселона, 2015; Копенгаген, 2016; Лиссабон, 2017; Вена, 2018; Париж, 2019; Амстердам, 2020); на 17-ом, 18-ом, 19-ом, 20-ом, 21-ом, 22-ом Международном научно-практическом конгрессе «Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии» (Москва, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021, 2022); на Юбилейной всероссийской научно-практической конференции «Фемтосекундные технологии в офтальмологии» (Чебоксары, 2017); на VIII Евро-Азиатской конференции по офтальмохирургии «Дискуссионные вопросы современной офтальмохирургии» (Екатеринбург, 2018); на Областной научно-практической конференции «Технологии лечения офтальмопатологии с использованием фемтосекундного лазера» (Иркутск, 2018); на VII Международных Байкальских офтальмологических чтениях «Настоящее и будущее офтальмологии» (Иркутск 2019); на конференции Иркутского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» (Иркутск, 2019, 2020); на XII Съезде Общества офтальмологов России (Москва, 2020); на Областной научно-практической конференции офтальмологов «Патология роговицы. Случаи реальной клинической практики» (Иркутск, 2020) и Областной научно-практической конференции

«Современные технологии роговичной и катарактальной хирургии» (Иркутск, 2020); на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Sochi-Cornea 2021», «Sochi-Cornea 2022» (Сочи 2021, 2022); на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием VIII Байкальские офтальмологические чтения «Визуализация в офтальмологии. Настоящее и будущее» (Иркутск, 2021); на семинаре «Аномалии рефракции» (Иркутск, 2021), на Межрегиональной научно-практической конференции «Лазерная хирургия в офтальмологии. Современные возможности» (Волгоград, 2021); на Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы офтальмологии» (Якутск, 2022).

Личное участие автора

Автором осуществлялось планирование, набор и получение исходных данных, выполнение хирургических операций пациентам клинических групп и группы контроля, обобщение, статистическая обработка и интерпретация полученных данных. Личный вклад автора состоит в анализе результатов исследования, подготовке основных публикаций по выполненной работе, оформлении текста докторской диссертации. Доля участия автора в получении материала составляет более 85%, в обобщении и анализе данных 100%.

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 27 статей, из них – 16 в рецензируемых научных журналах, включенных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки РФ в список изданий, рекомендованных для публикации основных научных результатов диссертационных работ. Получено 3 патента на изобретения РФ.

Патенты

1. Патент №2687607 (дата регистрации 15.05.2019) «Способ хирургического лечения миопии высокой степени». Авторы: Писаревская О.В., Фролова Т.Н., Хлебникова Л.С., Бальжирова Э. М.-Ж.

2. Патент на изобретение № 2759236 (дата регистрации 11.11.2021) «Способ восстановления зрительных функций у пациентов с резидуальной миопией и фиброплазией роговицы после фоторефракционной кератэктомии с помощью фемтосекундной экстракции линтикулы через малый доступ». Авторы: Писаревская О.В., Щуко А.Г., Юрьева Т.Н., Короленко А.В.

3. Патент на изобретение № 2773005 (дата регистрации 30.05.2022) «Комбинированный способ восстановления зрительных функций у пациентов с резидуальной миопией после фемтосекундной экстракции линтикулы через малый доступ».

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 302 страницах машинописного текста, содержит введение, обзор литературы, описание методов исследования и клиническую характеристику больных, четыре главы результатов собственного исследования и их обсуждение, заключение, выводы. Текст диссертации иллюстрирован 132 рисунками и 29 таблицами. Библиографический указатель содержит 341 публикацию, из них 71 отечественных и 270 зарубежных источников).

Работа выполнена в Иркутском филиале ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России. Научные консультанты – член-корреспондент РАН, профессор Малюгин Борис Эдуардович и доктор медицинских наук, профессор, Щуко Андрей Геннадьевич.

Теоретические исследования (математическое моделирование и расчеты) проведены совместно с кафедрой педагогических и информационных технологий Иркутской государственной медицинской

академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (заведующий кафедрой, к. г.-м. н., доцент Михалевич И.М.).

Ультраструктурные и иммуногистохимические исследования выполнены совместно с приборным центром коллективного пользования (ЦКП «Ультрамикродиагностика») Лимнологического института Сибирского отделения Российской академии наук совместно с д.б.н., в.н.с. Клименковым И.В. и к.б.н, с.н.с. Судаковым Н.П.

Клиническая часть работы проведена на базе рефракционного отделения ИФ ФГАУ «НИМЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России.

Совместные научные проекты

Разработка, научное обоснование и клиническое внедрение способа коррекции остаточной миопии после фемтолазер-ассистированной экстракции линтикулы через малый доступ проведена в рамках научного проекта с Международной исследовательской группой компании Carl Zeiss Meditek AG (Германия).

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРИНЦИПАХ КЕРАТОРЕФРАКЦИОННОЙ ХИРУРГИИ И МЕХАНИЗМАХ ФОРМИРОВАНИЯ РЕФРАКЦИОННОГО ЭФФЕКТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Эволюция методов коррекции миопии

Миопия является одной из наиболее распространенных аномалий рефракции во всем мире и признана глобальной проблемой общественного здравоохранения, которая, как ожидается, затронет все возрастающее количество людей в ближайшие десятилетия [39, 236, 273, 331]. Согласно недавнему отчету о распространенности миопии, опубликованному в Nature [139], близорукость приобретает характер эпидемии в развитых странах Восточной и Юго-Восточной Азии, где заболеваемость достигает пиковых значений и составляет 80–90% молодых лиц [225]. В то же время Европейский консорциум по эпидемиологии глаз при метаанализе популяционного перекрестного исследования продемонстрировал, что и в западных странах заболеваемость близорукостью резко растет со значительной вариабельностью между возрастными группами, при этом распространенность миопии в возрасте 25 лет на 46% превышает показатели, полученные у 75-летних пациентов [326].

В связи с этим, полноценная коррекция аномалий рефракции является важной научно-практической задачей, основанной на разработке и внедрении в клиническую практику самых безопасных и наименее травматичных способов хирургического вмешательства.

Современная рефракционная хирургия связана с именем японского офтальмолога Т. Sato, занимавшимся нанесением насечек стромы роговицы со стороны эндотелия, но из-за частых декомпенсаций роговицы и развития помутнений вследствие эндотелиально-эпителиальной дистрофии работы автор остановил [271, 272].

Исследования отечественных офтальмологов связаны с именами Н.П. Пурескина и Э.С. Богуславской, которые для изменения рефракции использовали несквозные надрезы роговицы в 1967 году и установили, что передние разрезы не дают хорошего рефракционного эффекта [51]. Однако, это было опровергнуто в работах С.Н. Федорова и его учеников, доказавших, что при нанесении непроникающих глубоких (на 90% толщины) радиальных надрезов на роговицу с помощью дозированного алмазного ножа, под действием внутриглазного давления ослабленная надрезами периферическая часть роговицы взбухает, а центральный отдел, наоборот, уплощается. Этот вид операции в 80-е годы прошлого столетия достаточно активно использовался во всем мире, особенно в системе клиник МНТК «Микрохирургия глаза» [59, 61, 62]. Стоит отметить, что не все пациенты с помощью данной технологии получали высокий рефракционный эффект, что объяснялось невозможностью беспредельного увеличения радиуса кривизны наружной поверхности роговицы (предел коррекции миопической рефракции), особенно при миопии высокой степени [58].

Рефракционные операции, в основе которых были заложены различные виды резекции роговицы для коррекции миопии, были впервые предложены и теоретически обоснованы в 1949 году Jose Ignasio Barraquer (Колумбия), а позже в 1964 году им же проведены и внедрены в клиническую практику для коррекции миопии высокой степени [95, 96]. Неперфорирующая резекция роговицы или миопический кератомилез (от греч.: keras - рог и mieleusis - резка) явилась новым витком развития рефракционной хирургии. Технология, основанная на удалении слоя интрастромальной ткани с использованием микрокератома, отличалась неточностью при малых и средних степенях миопии, а результаты процедуры, выполненной с помощью механических устройств, не были полностью удовлетворительным, что и потребовало дальнейших разработок [107,124].

Наиболее значимым событием в офтальмологии явилось стремительное развитие лазерных рефракционных технологий. Впервые было высказано

предложение о использовании индуцированного излучения для генерации когерентных световых волн в 1954 году американским физиком Ч.Таунсом, а затем независимо от него в 1957 году А.М. Прохоровым и Н.Г. Басовым [49, 50, 56, 57]. Этими же учеными в 1970 году в СССР был впервые разработан эксимерный лазер, работающий с использованием молекул конденсированного ксенона.

Далее проводилась разработка и научное обоснование концепции удаления объема ткани с помощью ультрафиолетового излучения, которая была подтверждена исследованиями на животных и человеке. Процессы деполимеризации коллагена, протеогликанов, гликопротеинов при воздействии дозированного ультрафиолетового излучения эксимерного лазера в точно облученном участке роговицы приводят к разрыву межмолекулярных связей белковых молекул роговицы. Это, в свою очередь, способствует образованию плазмы из ионизированного вещества, переходящей со сверхзвуковой скоростью в газообразную фазу, напоминая микроскопический взрыв. Необходимо отметить, что повреждение глубжележащих тканей не происходит из-за малой мощности лазерного воздействия. В то же время происходит повышение осмотического давления в тканях, в эту зону устремляется тканевая жидкость, что в целом может вызывать значительные изменения в соседних необлученных участках роговицы.

В зависимости от топографии воздействия лазерного излучения происходит уменьшение или увеличение кривизны в оптической зоне роговицы [1, 3, 27, 29]. Таким образом, экспериментально была доказана и теоретически обоснована принципиальная возможность лазериндуцированного кератомоделирования.

Благодаря внедрению в клиническую практику эксимерных лазеров наиболее популярными операциями по коррекции зрения в 90-е годы стали фоторефрактивная кератэктомия (ФРК) и ЛАЗИК (происходит от английской аббревиатуры LASIK – Laser Assisted in situ keratomileusis [302]. Впервые в 1983 году S. Trokel обосновал принцип воздействия ультрафиолетового света

фтор - аргонного лазера длиной волны 193 нм на ткань роговицы и доказал, что именно эксимерный лазер с данной длиной волны является наиболее оптимальным для поглощения и абляции роговицы вследствие достаточной энергии фотонов (6,4 eV) и точности проникновения в поверхностный слой (0,03 мкм) [311]. При этом глубина абляции ткани положительно коррелировала с логарифмом лазерной плотности: 1 дж/см² энергии может испарять до 1 мкм ткани.

Впервые операцию фоторефракционной кератэктомии (ФРК) на незрячем глазу провела Маргерит Макдональд в начале 1988 года, а первые операции у пациентов с высокой корригированной остротой зрения провел Тео Зайлер, работающий в тот момент в Берлине [108, 111, 159, 306]. В мае этого же года первые рефракционные операции ФРК у пациентов с миопией высокой степени на эксимерлазерной установке «Профиль-200» в присутствии зарубежных коллег профессора M.U. Dardenne и доктора O. Kermani были выполнены в МНТК «Микрохирургия глаза». Методика ФРК заключается в фотоабляции боуеновой мембраны и части стромальной ткани роговицы эксимерным лазером, после предварительного удаления эпителия в оптической зоне, что способствует изменению ее кривизны, а, следовательно, и оптических свойств передней поверхности роговицы [92, 176, 177, 206, 314, 336].

Эволюцией развития технологии ФРК в настоящий момент является операция Транс ФРК. Своеобразное изменение очередности наложения профилей абляции (сначала рефракционный профиль, а затем эпителиальный) обеспечивает полное совпадение диаметров абляции, а уменьшение дегидратации роговицы, стабильность коэффициента абляции стромы, учет изменения толщины эпителия роговицы от центра к периферии способствует более быстрому заживлению и восстановлению зрения [68, 138, 147, 192, 327, 328].

Необходимо отметить, что достаточно важными недостатками техники классической и трансэпителиальной фоторефракционной кератэктомии

является повреждение поверхности роговицы с разрушением Боуеновой мембраны, что формирует открытую для инфицирования рану, напоминающую обширную эрозию роговицы, сопровождающуюся выраженным болевым синдромом, особенно в первые сутки после операции [26, 169, 180]. Длительное восстановление зрительных функций в период эпителизации роговицы и гиперметропический рефракционный эффект на начальном этапе заживления, связанный с гиперплазией эпителия, ограничивает выбор данной методики. Не стоит забывать и о серьезном осложнении ФРК – субэпителиальной фиброплазии, которое трудно поддается лечению и требует больших усилий [5, 110, 114, 254, 274].

Большинства этих недостатков лишен лазерный эпителиальный кератомилез, являющийся еще одной модификацией операции ФРК, где абляция производится после формирования с помощью 20% этанола эпителиального лоскута толщиной около 50-70 мкм с последующей его репозицией [163]. Однако, развитие субэпителиальной фиброплазии, особенно при коррекции миопии высокой степени, сложность хирургической техники, требующей высокого опыта хирурга, слабая жизнеспособность эпителиального лоскута и высокая вероятность его смещения, а также необходимость длительного применения кортикостероидных препаратов, повышающих в разы риск развития стероидной глаукомы, ограничили возможность широкого применения данной технологии в клинической практике [129, 130, 204, 243, 303, 305].

Все это обусловило необходимость дальнейшей разработки и поиска менее травмирующей и более точной техники лечения, позволяющей корректировать миопию и астигматизм [284].

В 1989 г. L. Buratto и I. Pallikaris впервые произвели рефракционную операцию с использованием эксимерного лазера в сочетании с техникой кератомилеза, результатом чего стал новый метод изменения рефракции глаза – лазерный специализированный кератомилез (LASIK). I. Pallikaris предложил испарение оптической части ложа роговицы после формирования

поверхностного лоскута толщиной 160 мкм [250]. L. Buratto, напротив, применял абляцию стромальной ткани непосредственно на роговичном лоскуте роговицы толщиной 300 мкм [107]. В дальнейшем развитие лазерного кератомилеза пошло по пути, предложенному I. Pallikaris. Так, в 2003 он применил микрокератом (эпикератом) вместо этилового спирта для формирования эпителиального лоскута (Эпи-ЛАЗИК), особенностью которого явилось отделение эпителия по линии естественного раздела слоев (Боуеновой мембраны), что позволило сохранить жизнеспособность эпителия роговичного лоскута, защитить строму и обеспечить более быстрое заживление ткани роговицы [109, 195, 203, 247, 248].

Таким образом, ЛАЗИК позволил осуществлять коррекцию миопии и астигматизма высокой степени без риска развития помутнения роговицы [55, 63, 67, 94, 120, 128, 146, 199, 200, 207, 209, 219, 231, 263, 269, 301, 312, 321].

В целом, с 1997 года технология ЛАЗИК постепенно завоевывала все большее внимание как со стороны хирургов, так и со стороны пациентов. С момента создания данной технологии только в Америке было прооперировано более 10 млн человек (<https://seedscientific.com/lasik-statistics/>). Это объясняется высокой точностью, эффективностью, предсказуемостью, безопасностью и, что немаловажно, безболезненностью операции [168].

Однако и эта технология не лишена недостатков, с увеличением количества операций и хирургов их выполняющих, с расширением показаний, растет и количество осложнений [34, 35]. В большинстве случаев осложнения происходят на этапе формирования с помощью микрокератома роговичного лоскута и связаны с техническим обеспечением операции: потерей вакуума или его недостаточностью во время среза, дефектами лезвия, неверно выбранными параметрами вакуумных колец и стопоров. Все это приводит к слишком тонкому, неполному, неравномерному лоскуту или полному срезу, button-hole (лоскуту с круглым дефектом в центре). Кроме того, механические микрокератомы иногда делают лоскуты толще, чем предполагалось, что в некоторых случаях может приводить к прогрессирующему истончению

роговицы (кератэктазии) [22, 44, 45, 46, 72, 113, 125, 134, 162, 197, 216, 259, 260, 268, 275, 309, 324, 334].

Для уменьшения количества осложнений, сохранения анатомического соотношения слоев роговицы, быстрого восстановления зрения и получения высокого функционального результата постоянно совершенствуется техника и появляются новые модификации методик рефракционной хирургии.

Использование эксимерлазерных технологии ФПК, LASIK или LASEK с учетом анализа волнового фронта по Зернике, разработка профиля, оптимизированного по Q-фактору асферичности или применение абляции волнового фронта, основанного на сложных алгоритмах Фурье позволяют вывести рефракционную хирургию на новый уровень, тем самым улучшив результаты операции и качество зрения пациентов [166, 174, 227, 237, 244, 245, 266, 270, 277].

С каждым годом аппаратура и методы, применяемые для выполнения операции, совершенствуются [17, 85, 105, 141, 155, 197].

Только в начале 1990-х годов появились высокоэнергетические лазеры, работающие в ультрафиолетовом и инфракрасном спектральных диапазонах с импульсной наносекундной (нс) - 10^{-9} сек., пикосекундной (пс) - 10^{-12} сек. и фемтосекундной (фс) - 10^{-15} сек. частотой для видимого диапазона, позволяющие осуществлять вмешательства с субмикронной точностью на коллагеновых структурах роговицы [60, 210, 221, 316].

В 1999 году Нобелевскую премию вручили американскому - Д.Холл и немецкому - Т. Хенш физикам, а в области химии - А. Зевейлу, что и явилось условной точкой отсчета фемтофизики и фемтохимии. Немаловажный вклад в развитие фемтосекундной хирургии внес и R. Kurtz из Мичиганского университета. Именно открытия и исследования этих ученых легли в основу создания фемтосекундного лазера, что и положило начало развитию принципиально нового направления рефракционной хирургии в офтальмологии [211, 212, 261].

Первый коммерческий фемтосекундный лазер был представлен на рынке в 2001 г. для использования в формировании лоскутов во время лазерного кератомилеза *in situ* (ЛАЗИК) [214, 289].

В России применение фемтосекундных лазеров ведет отсчет с октября 2007 года, когда в Чебоксарском филиале ФГУ МНТК «Микрохирургия глаза» была сделана первая операция интра-ЛАЗИК [31]. Формирование роговичного клапана с помощью фемтосекундного лазера было основано на воздействии ультракоротких импульсов на точно заданную глубину роговицы с очень высокой частотой следования. В результате воздействия луча лазера при этом образуется пузырек микроплазмы диаметром от 1 до 5 мкм, кавитационные пузырьки, расположенные очень близко к друг другу формируют разрез роговицы, точно заданной формы. Фемтосекундный лазер при формировании клапана работает как сканер – передвигается от одного края роговицы к другому. Лазер позволяет формировать тонкий, идеально ровный роговичный лоскут, полностью контролируя его диаметр, толщину, центрацию роговицы. Этим достигается возможность создания ультратонких клапанов при миопии высокой степени, происходит уменьшение количества интраоперационных осложнений, отсутствуют микрочастицы металла в толще роговицы после операции [31, 43].

На современном этапе развития рефракционной хирургии технология Фемто-ЛАЗИК, основанная на формировании роговичного клапана с помощью фемтосекундного лазера и дальнейшей фотоабляции эксимерным лазером, активно используется для коррекции всех видов аномалии рефракции и до недавнего времени занимала лидирующие позиции в рефракционной хирургии [16, 97, 116, 184, 194, 210].

На смену клапанным технологиям пришли лентикулярные методы, представляющие собой новую парадигму коррекции зрения. Прототипом и предшественником современной рефракционной экстракции лентикулы был метод, основанный на использовании пикосекундного лазера, который впервые описан в 1996 году. Лентикула удалялась после поднятия

роговичного лоскута, но на разделение тканевых мостиков требовалось значительное усилие, что приводило к неровности роговичной поверхности и, соответственно, недостаточно высокой остроте зрения после операции [229, 279].

Первые исследования по применению лентикулярных фемтосекундных технологий были проведены на глазах животных в 1998 году, а 5 годами позже на глазах слабовидящих. После внедрения фемтосекундного лазера VisuMax (Carl Zeiss Meditec, Йена, Германия) в 2007 г. метод формирования интрастромальной лентикулы был повторно представлен в процедуре, называемой фемтосекундной экстракцией лентикулы (FLEx), основанной на формировании лентикулы и роговичного клапана [100, 161, 258, 287]. Необходимо отметить, что рефракционные результаты были аналогичны результатам, наблюдаемым при технологии ЛАЗИК, однако время восстановления остроты зрения было значительно больше из-за отсутствия оптимизации энергетических параметров и режимов сканирования. Дальнейшие усовершенствования технологии привели к значительному сокращению времени восстановления остроты и качества зрения.

После успешного внедрения FLEx была разработана новая процедура, которая получила название «Экстракция лентикулы через малый доступ» известная под коммерчески зарегистрированной аббревиатурой «SMILE». Технология основана на фемтодиссекции роговичной ткани, формировании лентикулы и последующим ее удалении через небольшой разрез шириной 2–3 мм.

Впервые данная технология была проведена докторами Секундо и Блюм в 2008 году и в последствии активно вошла в практику рефракционных хирургов [101, 265, 280, 335, 339]. К настоящему моменту в мире проведено более 6,5 млн таких операций.

1.2. Физические и биологические механизмы действия различных типов лазерных систем, применяемых в кераторефракционной хирургии

1.2.1. Механизмы действия и биологические эффекты эксимерных лазеров

В настоящий момент рефракционная хирургия роговицы основана на применении двух видов лазерных систем: эксимерного и фемтосекундного.

Как было описано выше, эксимерлазерная технология активно вошла в клиническую практику в 90-е годы прошлого столетия и до настоящего момента используется в коррекции аномалии рефракции. Необходимо отметить, что использование данного способа кераторефракционного вмешательства помогает пациентам избавиться от миопии, гиперметропии и всех видов астигматизма. Популярность данного метода обусловлена хорошими прогнозируемыми рефракционными результатами и получаемой высокой остротой зрения [255, 286, 291, 322, 304].

Коррекция зрения при воздействии эксимерного лазера основана на изменении кривизны роговицы: при близорукости происходит уплощение профиля роговицы, при гиперметропии – эксимерный лазер работает преимущественно по периферии, создавая более крутой профиль, при астигматизме, соответственно, происходит дозированное испарение ткани в разных меридианах. Для коррекции одной диоптрии при оптической зоне, соответствующей 6 мм, необходимо испарить около 12-13 мкм стромы роговицы, данное соотношение можно рассчитать по формуле h (мкм) = $[(\delta D)/3] \times OZ^2$ (мм) [90, 91, 293]. Таким образом, имея данную формулу возможно вычислить толщину испаряемого слоя, предусмотреть остаточную толщину роговичного ложа и роговицы в целом после операции и тем самым предупредить формирование столь серьёзного осложнения как кератэктазия [96].

Работа эксимерного лазера основана на сочетании двух газов, а именно реакцией между инертным газом и галогеном. В рефракционной хирургии

используют газовую смесь аргона и фтора, перенос энергии осуществляется за счет инертного газа гелия. Выбор комбинации аргона и фтора обусловлен несколькими важными свойствами: во-первых, фотоны обладают высокой энергией и слабым проникновением в соседние ткани, во-вторых - минимальным тепловым воздействием, а также сильным поглощением водой и отсутствием мутагенности. Большое количество экспериментов показало, что эксимерный лазер с данным составом является наиболее оптимальным для поглощения и абляции ткани роговицы из-за достаточной энергии фотонов и точности воздействия [90, 91, 293].

Работа эксимерного лазера основана на том, что под действием сильных электрических разрядов (импульсный режим) электроны атомов аргона-фторида в лазерном резонаторе объединяются и переходят на более высокий энергетический уровень. Резонансные камеры, используемые для усиления излучения фотонов, генерируют высокоэффективные выбросы от 180 до 200 мДж/см². Гомогенизация заключается в сужении луча, выходящего из резонансной камеры, и обеспечении максимально однородной мощности поперечного сечения. Однако, процесс гомогенизации пучка влечет за собой определенную потерю мощности, поэтому используются специфические маски, позволяющие собрать центральную часть пучка, имеющую наибольшую и постоянную энергию. После гомогенизации лазерный луч, проходящий через оптическую систему, состоящую из зеркал, линз и призм, подвергается форматированию до фотоаблятивного эффекта. Существует три основных типа системы доставки луча: полный луч, сканирующая щель и летающее пятно, в настоящий момент наиболее часто используемым в эксимерных лазерах является последний.

Возбужденные с помощью резонаторной камеры атомы образуют нестабильную молекулу, известную как димер. Димеры могут существовать только в возбужденном состоянии, возбужденная молекула стремится высвободить избыточную энергию в виде спонтанного или вынужденного излучения, производя лазерный луч ультрафиолетового света с длиной волны

193 нм. Именно с помощью луча с данной длиной волны и возможно удаление ткани роговицы, включающее три основных компонента: абсорбцию, разрыв связи и абляцию, которую называют «абляционным фоторазложением» [2, 52, 145, 294].

Энергия эксимерного лазера с длиной волны 193 нм хорошо поглощается органическими соединениями и биологическими веществами: белками, гликозаминогликанами и нуклеиновыми кислотами, которые составляют роговицу. Поскольку фотон с этой длиной волны имеет более высокую энергию, чем сила молекулярной связи этих соединений, поглощение лазерной энергии приводит к разрыву межмолекулярных связей ткани роговицы, не вызывая существенного термического эффекта. Молекулярные фрагменты, плазма из ионизированного вещества переходят в газообразную форму и выбрасываются с поверхности роговицы со сверхзвуковой скоростью, без повреждения эндотелия и глубжележащих тканей роговицы. Таким образом, эксимерные лазеры диссоциируют тонкие слои на поверхности ткани посредством контролируемой абляции вместо сжигания. Это делает их чрезвычайно эффективным при удалении тонких слоев ткани без повреждения глубоких слоев. Чем короче импульс, тем ниже риск теплового эффекта. В эксимерных лазерах с летающим пятном, которые имеют высокую частоту импульсов, тепловые эффекты ограничены небольшим размером пятна и тем фактом, что последовательные импульсы доставляются на одинаковых расстояниях, давая целевому участку время для охлаждения между импульсами, таким образом существует минимальное термическое поражение окружающих тканей [6, 160]. Именно такие лазеры сопровождаются минимальной энергетической нагрузкой на поверхность роговицы и позволяют проводить коррекцию зрения в нестандартных случаях, например, при наличии нерегулярного астигматизма, помутнений роговицы или после травм, где необходим индивидуальный (персонализированный) профиль [14, 172].

1.2.2. Механизмы действия и биологические эффекты фемтосекундных лазеров

Фемтосекундные лазеры, активно внедряемые в последнее десятилетие в рефракционной хирургии, основаны на механизмах действия, отличных от эксимерного лазера. Общими для диаметрально отличающихся лазерных технологий (эксимерной и фемтосекундной) является изменение кривизны роговицы, достигаемое разными путями.

Как описано выше, эксимерлазерная технология основана на эффекте фотоабляции ткани за счет воздействия луча ультрафиолетового спектра с длиной волны 193 нм. В основе действия фемтосекундного лазера лежит эффект фоторазрушения, при этом спектр лазерного излучения находится в глубоком инфракрасном диапазоне с ультракороткими импульсами (1053 нм) в области фемтосекунд ($1 \text{ фс} = 10^{-15} \text{ с}$) [33, 297].

Подход к созданию фемтосекундных лазерных импульсов включает их генерацию, синхронизацию мод с формированием последующего эффекта «усиления чирпированных импульсов». Вначале лазерный импульс растягивается до наносекундного с помощью призмы или решетчатого стретчера, при этом снижается его пиковая интенсивность до безопасного для усилителя значения, а затем усиление осуществляется в регенеративных или многопроходных схемах до нужной энергии и в конце повторно сжимается до фемтосекундной длительности, но уже с гораздо большей энергией. Таким способом можно получить импульсы с пиковыми значениями мощности [106, 298].

Конструкция фемтосекундного лазера довольно проста и состоит из тех же элементов, что и любой лазер: резонатора с (частично) отражающими торцевыми зеркалами и усиливающей средой внутри. Ключевым отличием от других лазеров является (помимо среды с широкополосным усилением) наличие в резонаторе дисперсионного элемента (пары призм, диэлектрических зеркал или дифракционных решеток), регулирующего спектральную

дисперсию. Эти элементы позволяют компенсировать дисперсию, вносимую усиливающей средой и другими оптическими частями [53, 252].

В настоящий момент в качестве активных сред используется твердотельный источник: вибронные кристаллы и стекла, активированные редкоземельными ионами. В лазерных системах преимущественно используют сапфир, активированный трехвалентными ионами титана. При этом ширина спектра титана в сапфире такова, что непосредственно из лазера в режиме синхронизации мод можно получать импульсы короче 10 фемтосекунд.

Ультракороткая длительность импульса доставляет лазерную энергию с сохранением окружающих тканей пятном от 1 до 5 мкм. Чем короче длительность импульса, тем меньше диаметр лазерного пятна, тем ниже энергия, необходимая для микрофоторазрушения. В результате процесса фотодеструкции образуется плазма (свободные электроны и ионы), акустическая ударная волна, тепловая энергия, а затем и кавитационный пузырек, состоящий из углекислого газа и паров воды. Этот пузырек несколько раз расширяется и его окончательные размеры зависят от приложенной энергии. Процесс фотодеструкции, называемый лазерным оптическим разрушением, по существу испаряет небольшой объем ткани [98, 308].

Луч лазера фокусируется на точно заданной глубине и кавитационные пузырьки, располагаясь близко к друг другу, приводят к разделению плоскости роговичной ткани. Воздействие лазера на строму роговицы с определенным шагом (дискретностью) вызывает формирование тканевых мостиков,рывающихся при разделении поверхностей. Однако наличие данных мостиков в некоторых случаях может сопровождаться затруднением сепаровки ткани [288, 300]. Усовершенствование фемтосекундных лазеров позволяет в настоящий момент изменять расстояние между лазерными импульсами, практически накладывая их друг на друга, что способствует уменьшению количества тканевых мостиков и облегчению разделения

роговичной ткани. Именно идеальное соотношение и координация между частотой импульса, расстоянием между импульсом и его энергией позволяет улучшить качество разделения стромы роговицы. Благодаря процессу фотодеструкции, который быстро запускает тысячи близких друг к другу импульсов, создается идеальный рез [224].

Фемтосекундное лазерное излучение позволяет производить разрезы роговицы произвольной формы на любой глубине без повреждения ткани вне зоны фотодеструкции. Формирование разрезов с помощью фемтосекундных лазеров носит название фемтодиссекции [99]. Собственно, этот процесс и используется в рефракционной хирургии для создания роговичных лоскутов, доступов, тоннелей и формирования роговичной лентикулы. А возможность регулировать толщину роговичного клапана и нейтрального оптического слоя (для некоторых моделей фемтосекундного лазера), диаметр оптической зоны и размер роговичного доступа, позволяют оперировать на ультратонких роговицах, корректировать миопию высокой и слабой степени, а также проводить дополнительные процедуры для коррекции остаточной миопии.

Стоит отметить, что у различных фемтосекундных лазеров используются разные энергии и разные показатели вакуума. Так кераторефракционная операция SMILE, первая появившаяся лентикулярная технология, которая осуществляется с помощью фемтосекундного лазера Visumax от компании Carl Zeiss, работает на достаточно низких показателях вакуума, с высокой числовой апертурой, высокой частотой импульса, но достаточно низкой энергией импульса, что позволяет ограничить нежелательные побочные явления, такие как непрозрачный пузырьковый слой, сопутствующее термическое повреждение, воспаление роговицы и диффузный ламеллярный кератит. Однако, низкие показатели вакуума зачастую приводят к его потере на этапе лазерного формирования лентикулы, что требует повторного докинга или использования новой лицензии, перехода на другую технологию или переносу операции в целом [13, 42, 179, 317].

Следует отметить активное внедрение в практику в последние годы лентикулярной процедуры под аббревиатурой «CLEAR» (С – роговичная, L – лентикула, E – экстракция, A – продвинутая, R – коррекция рефракции), в отличие от других технологий характеризуется низкой продолжительностью импульса (200—500 фс), что обеспечивает высокое качество реза при меньшей затрате энергии лазера. В лазерной системе LDV Z8 (Ziemer, Швейцария) используется средняя частота 2 МГц с энергией импульса в диапазоне от 50 до 2500 нДж. Более высокие показатели вакуума практически свели к нулю такое типичное осложнение как «потеря вакуума», наличие газоотводящих каналов резко сократили площадь непрозрачного пузырькового слоя и, как следствие, затруднения выделения лентикулы. Возможность центрации и репозиции положения роговичного лоскута или роговичной лентикулы под контролем интраоперационной оптической когерентной томографии увеличило точность работы лазера и предсказуемость рефракционного результата. Немаловажным является и наличие шаблона сканирования с перекрывающимися точками, и что самое главное - использование низкой энергии лазера [40, 41].

Еще одна новая лентикулярная технология под названием SmartSight разработана на базе фемтосекундного лазера ATOS компании SCHWIND (Германия). Высокая точность центрирования лентикулы относительно зрительной оси обеспечивается встроенной функцией распознавания зрачка и компенсацией циклоторсии, а улучшенная геометрия лентикулы способствует большему тканесбережению [86].

Обзор современных литературных данных, кроме того, демонстрирует наличие ряда поисковых работ, направленных на разработку и усовершенствование фемтосекундных лазерных систем и технологий, позволяющих осуществлять коррекцию аномалий рефракции с помощью безопасного и прецизионно точного создания и выделения корнеальных лентикул.

1.3. Механизмы воздействия эксимерной и фемтосекундной лазерной энергии на ткани роговицы

Согласно работам многих авторов, применение лазерного излучения различного спектрального диапазона сопровождается ответной асептической воспалительной и регенераторной реакциями, а также вызывает развитие в роговице оксидативного стресса различной степени выраженности [80, 223]. Большая часть ультрафиолетового спектра при использовании эксимерного лазера с длиной волны 193 нм поглощается роговичной тканью с эффектом фотоабляции, однако незначительная его часть трансформируется в более длинные волны в диапазоне от 310 до 330 нм, которые проникают в более глубокие слои роговицы, оказывая негативное влияние строму и кератоциты, прилежащие к зоне абляции [123]. Внешне ультрафиолетовое (УФ) излучение также отрицательно действует на поврежденную роговицу [28, 222]. С увеличением объёма абляции происходит суммирование воздействия вторичного излучения, несмотря на тот факт, что это излучение имеет небольшую интенсивность и низкую субабляционную плотность энергии. В свою очередь флюоресцирующее излучение видимого диапазона оказывает стимулирующий эффект на кератоциты, расположенные в более глубоких слоях. Всё это приводит к более выраженной и продолжительной ответной асептической воспалительной реакции на фоторефракционную абляцию. Данные литературы указывают на то обстоятельство, что развитие оксидативного стресса и его интенсивность в той или иной ткани влияют на степень выраженности воспаления и характер ответной регенераторной реакции [89]. При эксимерлазерной кератэктомии величина оксидативного стресса зависит от суммарной дозы индуцированного абляцией вторичного излучения и нарастает с увеличением объёма удаляемой ткани. Это получило подтверждение в клинических наблюдениях различных авторов за результатами фоторефракционной кератэктомии, когда была выявлена прямая корреляционная зависимость между объёмом удаляемой ткани, степенью

выраженности асептической воспалительной реакции и роговичного синдрома, временем появления и интенсивностью субэпителиальной фиброплазии [310].

В тоже время многими авторами отмечено, что эксимерный лазер действует не локализовано и окружающие ткани также подвергаются коллатеральному повреждению. Это связано не только с площадью повреждаемой поверхности, но и с термическим эффектом, который присутствует при фотоабляции, несмотря на активное усовершенствование лазерных систем. Высокая частота повторения импульсов может вызвать термическое повреждение тканей роговицы, поскольку накопление энергии нескольких лазерных импульсов в ограниченной области неизбежно приводит к повышению температуры. Такая тепловая нагрузка роговицы может привести к денатурации коллагена и, как следствие, повреждению тканей, что обуславливает развитие воспалительной реакции в раннем послеоперационном периоде, приводящее к формированию помутнения и соответственно снижению остроты зрения [226].

Ряд авторов указывает, что длительность воздействия при фотоабляции ткани так же провоцирует развитие помутнений в послеоперационном периоде за счет значительной дегидратации стромы [214, 235].

Не стоит оставлять без внимания и тот факт, что при коррекции аметропии с использованием эксимерного лазера количество энергии доставленной в строму роговицы в значительной степени зависит от степени корригируемой рефракции: чем больше близорукость, тем больше абляция роговицы, тем больше повреждающее воздействие на роговицу и соответственно сложнее этап заживления. При фемтолазерном формировании линтикулы воздействие энергии всегда находится на одинаковом уровне и не зависит от степени миопии, что определяет совершенно другой уровень повреждения и процесс заживления [223]. Обе рефракционные процедуры вызывают повреждение, воспаление и гибель клеток, однако фиброз тканей более выражен после ФемтоЛАЗИК, чем после SMILE. Фибронектин,

являющийся маркером фиброза и продуцируемый активированными фибробластами, играет ключевую роль в процессах заживления. Именно при коррекции зрения с использованием технологии ФемтоЛАЗИК отмечается избыточная экспрессия фибронектина, что активирует процессы фиброобразования ткани [152]. Это может быть связано с воздействием на роговицу двух различных видов энергии (фемтолазерной и эксимерлазерной).

Недостаточная острота зрения в ранние сроки после эксимерлазерной операции так же может быть вызвана своеобразной шероховатостью роговичной поверхности до 2-4 мкм в зоне абляции [249]. Лучи света, проходя через неидеально гладкую поверхность рассеиваются, что приводит к индуцированию аберраций высшего порядка, снижению контрастной чувствительности, значительно влияет на остроту и качество зрения пациентов. Не стоит забывать, что при формировании роговичного клапана любым способом, так же отсутствует совершенная гладкость поверхности, что еще в большей степени приводит к рассеиванию светового потока и недостаточной остроте зрения.

Вместе с тем, на остроту зрения после операции ФемтоЛАЗИК оказывает немаловажное влияние наличие микрострий, которые встречаются, по мнению некоторых авторов у 20% прооперированных пациентов [285].

В отличие от эксимерлазерной технологии воздействие на роговицу фемтосекундного излучения строго дозировано и локализовано, что четко определяет границы операционного поля. Увеличение частоты импульса до фемтосекунд сокращает объем повреждения окружающих тканей, по данным Stern, практически в 103 раза [295].

Тем не менее, формирование лентиккулы с помощью фемтосекундной энергии не может не оказывать повреждающего действия на коллагеновые волокна и кератоциты, инициируя тем самым также процессы асептического воспаления и фиброза. Однако до сих пор механизмы заживления роговицы после фемтолазерных вмешательств изучены недостаточно, отсутствуют

данные об ультраструктурных, биохимических и биологических эффектах в отдаленном послеоперационном периоде.

1.4. Патогенетические механизмы альтерации и послеоперационных репаративных процессов роговицы при лазерной рефракционной хирургии

Любое травмирующее воздействие на ткани и органы, в том числе хирургические вмешательства сопровождаются развитием типичного воспалительного процесса, включающего этапы альтерации, экссудации и пролиферации. Альтерация с позиций морфологии — это зона некроза, дистрофии, апоптоза, отека тканей и других деструктивных процессов. С позиций нарушения метаболической, патохимической и функциональной активностей - стадия высвобождения медиаторов альтерации и проявления их биологических эффектов. Фундаментальные исследования различают первичную альтерацию, которая формируется в момент воздействия патогенного фактора на организм и ограничена зоной первичного действия патогенов. Применительно к рассматриваемой в данной работе проблеме, это момент создания вакуума, патогенного воздействия лазерной энергии и механического разделение ткани роговицы при формировании клапана либо лентикулы. Вторичная альтерация отсрочена во времени и обусловлена диффузией из зоны первичной альтерации в окружающую ткань токсических и ферментных факторов, а также различных медиаторов гуморального и клеточного происхождения, предсуществующих или вновь синтезируемых [20, 65]. Предсуществующими медиаторами альтерации являются тучные клетки, базофилы, в процессе дегрануляции которых освобождается гистамин, гепарин, серотонин, факторы активации тромбоцитов, хемотаксиса эозинофилов, нейтрофилов, а затем, в процессе антигенной стимуляции, продуцируются интерлейкины и другие биологически активные вещества. Кроме того, терминалями нервных волокон образуются нейропептиды, из

тромбоцитов высвобождаются катехоламины, факторы гемостаза и фибринолиза. Типовой реакцией на повреждение в зоне воспаления является и повышение проницаемости биологических мембран, в частности цитоплазматических, митохондриальных, лизосомальных и др. Таким образом альтерация запускает каскад биохимических реакций с образованием лейкотриенов и простагландинов, которые регулируют тонус и проницаемость сосудистой стенки, гемостатические реакции, вызывая развитие экссудации. Важная роль в развитии послеоперационного воспаления принадлежит и вновь синтезируемым медиаторам, таким как лимфокины и монокины, вызывающим развитие системного воспалительного ответа, направленного в значительной мере на мобилизацию защитно-приспособительных реакций организма [7, 20, 47, 66].

В настоящее время известно более 100 биологически активных веществ, секретируемых на этапах послеоперационного воспаления и заживления, к которым относятся протеазы, медиаторы воспаления и иммуномодуляции, факторы роста, факторы свертывающей системы и ингибиторы фибринолиза, адгезивные вещества [7, 47, 64, 66]. К числу вновь синтезируемых медиаторов в зоне повреждения относят и свободные радикалы, такие как супероксид-анион-радикал, гидроксильный радикал, перекись водорода, оксид азота, имеющие как внутриклеточное, так и внеклеточное происхождение при неблагоприятных условиях, к которым можно отнести хирургический стресс [7, 20, 47, 66].

Одновременно с тканевыми изменениями в зоне повреждения обычно развивается комплекс сосудистых реакций. Применительно к лазерной кераторефракционной хирургии в патологический процесс могут быть вовлечены сосуды конъюнктивы, склеры и ветви передних цилиарных артерий, принимающих участие в кровоснабжении радужки и цилиарного тела. При кратковременном патогенном воздействии достаточно сильного повреждающего фактора первоначально возникает спазм сосудов вследствие раздражения вазоконстрикторных нервных окончаний и гладкомышечных

элементов сосудистых стенок, который сменяется артериальной гиперемией в условиях накопления умеренного количества биологически активных веществ [7, 20, 38, 47]. В последующем артериальная гиперемия сменяется венозной вследствие нарушения оттока крови из очага воспаления. Для венозной гиперемии характерно значительное расширение сосудов микроциркуляторного русла, замедление скорости кровотока, снижение оксигенации тканей очага воспаления. На стадии венозной гиперемии создаются условия для развития последующих тканевых изменений: экссудации, миграции и пролиферации.

В основе развития типовой стадии экссудации лежит диффузия жидкой части крови через микропоры в эндотелиальных клетках (транселлюлярные каналы). К медиаторам воспаления, влияющим на проницаемость сосудистой стенки, относятся гистамин, серотонин, брадикинин, C5a и C3a, лейкотриены C4 и D4, которые влияют непосредственно на эндотелиальные клетки, вызывая их контракцию, а также C5a de Arg, лейкотриен B4, интерлейкин-1, фактор активирующий тромбоциты [7, 47, 48, 66]. Завершающей фазой развития воспаления является пролиферация, обеспечивающая репаративную регенерацию тканей на месте очага альтерации. [7, 47, 48, 66].

То есть, согласно принципам фундаментальной патофизиологии, воспаление является первой фазой течения раневого процесса, которая переходит в стадию регенерации и пролиферации, завершается реорганизации рубца и имеет определенные особенности в зависимости от характера травмы и морфологии тканей.

Учитывая то, что в последние десятилетия отмечается активное развитие рефракционной хирургии, разработка новых методов коррекции обуславливает проявление интереса к теме изучения механизмов заживления именно роговицы. Понимание сложного взаимодействия явлений и каскада событий, которые управляют заживлением роговицы, как на клеточном, так и на молекулярном уровне, влияния их на оптические свойства и биомеханику имеют решающее значение для повышения эффективности и безопасности

лазерной коррекции зрения. В настоящий момент, благодаря более глубокому представлению о топографических изменениях роговицы при различных видах нарушения рефракции, биомеханике и биологии заживления ран, было достигнуто уменьшение количества осложнений на всех этапах периоперационного периода у пациентов после лазерных кераторефракционных вмешательств.

Роговица является высокоспециализированной тканью, обеспечивающей защитный барьер для внутриглазных структур и одновременно действующей как линза для фокусировки изображений на сетчатке, что достигается за счет равномерности ее поверхностей и прозрачности. Состоящая из 6 слоев роговица совершенно по-разному реагирует на повреждающий фактор в зависимости от глубины и типа воздействия, тем самым обуславливая отличные друг от друга пути и механизмы заживления и восстановления ее тканей.

Эпителий, как внешний слой роговицы, подвергается большей травматизации, но и процессы восстановления его целостности протекают гораздо быстрее, чем в других слоях роговицы. Согласно достаточно хорошо изученным процессам заживления эпителиальных ран роговицы можно выделить основные фазы, выполняющие специфические саногенетические функции [78, 144]. В первой фазе клетки, поврежденные раневым стимулом, подвергаются апоптозу, фибронектин полимеризуется на ложе раны, благодаря локальному отложению фибрина, фибронектина и гиалуронозой [84, 87], образуя временный внеклеточный матрикс, адгезивные соединения и щелевые соединения теряются, а десмоглеины десмосом реконструируются [156]. В данную фазу отсутствует движение клеток или изменение их количества, но происходит увеличение метаболической активности и реорганизация клеточной структуры, наблюдается клеточный синтез цитоскелетных белков, таких как винкулин, актин, талин и других поверхностных молекул, таких как интегрины и CD44, рецептор гиалуронозой кислоты [240, 246, 290, 337]. На следующем этапе – миграции, клетки,

окружающие рану, скользят по ней и покрывают оголенную поверхность, закрывая дефект. Движение клеток обеспечивается цитоскелетными сократительными механизмами актиновых стресс-волокон, взаимодействующих с адгезионными комплексами [213]. При неосложненном эпителиальном поражении клетки мигрируют по ложе раны с постоянной скоростью 0,05–0,06 мм / ч с некоторым замедлением по мере приближения к закрытию дефекта [127, 153]. После миграции эпителиальных клеток начинается фаза пролиферации, в период которой восстанавливаются плотность эпителиальных клеток и их дифференцировка. Прогрессирование митоза перемещается от периферии к месту раны, что вызывает 5-кратное увеличение пролиферации в лимбальной области и 3-кратное увеличение – в периферической зоне роговицы, которые достигают максимума примерно через 24 часа после ранения и не прекращается до тех пор, пока толщина эпителия не вернется к норме [121, 126].

Исследования описывают, что ряд цитокинов участвуют в процессе заживления, включая эпителиальный фактор роста (EGF), фактор роста гепатоцитов (HGF), фактор роста кератиноцитов (KGF) и трансформирующий фактор роста β (TGF- β) [186]. Благодаря своей митогенной функции эти цитокины способны усиливать репликативную активность эпителиальных клеток. Факторы роста во многих случаях вырабатываются активированными стромальными кератоцитами и впоследствии растворяются в слезе [242]. В заключительную фазу (прикрепления) восстанавливается прочная адгезия эпителиального слоя к нижележащему субстрату. Гемидесмосомы являются основой прочного прикрепления базальных эпителиальных клеток к базальной мембране и строме [164]. В некоторых случаях по данным ИК Gipson этот процесс может быть завершен только через год после первоначального повреждения [165].

Различия заживления стромы и эпителия роговицы обусловлены их структурными особенностями и клеточным составом. Строма составляет большую часть роговицы, а именно около 80% ее объема. Основными

компонентами являются вода (78%), 15% - коллаген, 7% неколлагеновые белки, а также протеогликаны и соли. От центра к периферии толщина роговицы увеличивается за счет параллельных пластинок плотно упакованной соединительной ткани с относительно небольшим количеством клеток, количество пластин колеблется от 300 до 500 [131]. Пластинки преимущественно коллагеновых гетеродимерных фибрилл типа I–типа V имеют одинаковый диаметр и равномерно распределены благодаря их ассоциации с сульфатированными протеогликанами [208]. Клеточный состав представлен кератоцитами, которые редко вкраплены между коллагеновыми листками стромы, поддерживая и реконструируя окружающий коллаген [238]. Кератоциты представляют собой неподвижный тип фибробластов, которые образуют взаимосвязанные сети, соединенные длинными дендритными отростками. При световой микроскопии поперечных срезов роговицы кератоциты имеют длинный тонкий профиль, сжатый между пластинками. Только при исследовании тонких срезов видно, что кератоциты в 10-20 раз больше по ширине, чем по высоте [238]. Стромальные клетки экспрессируют матриксные металлопротеазы (ММП), гликозаминогликаны (GAG), коллаген и кристаллины, важные для их роли в стромальном гомеостазе, прозрачности и заживлении [76].

Процесс заживления повреждений стромы роговицы достаточно сложный, происходящий не только на клеточном, но и молекулярном уровне. Согласно работам Wilson SE, реакция на стромальное повреждение начинается с уменьшения количества кератоцитов в результате их апоптоза [323]. Апоптоз кератоцитов опосредуется высвобождением проапоптотических молекул в течение нескольких минут после начала повреждения и может продолжаться в течение нескольких часов. По данным многих авторов наиболее важными в индукции этого процесса являются несколько цитокинов; среди них интерлейкин-1 (IL-1), лиганд Fas, и фактор некроза опухоли α (TNF- α). Большинство этих цитокинов конститутивно

вырабатываются клетками эпителия роговицы, которые могут немедленно высвободить их при повреждении [233, 234, 341].

В соответствии с первой фазой апоптоза выжившие кератоциты, ближайšie к области поврежденного эпителия, начинают пролиферировать. Клетки подвергаются процессу метаболической активации с увеличением размера и содержания цитоплазматических органелл и приобретают морфологию, сходную с фибробластами. В течение 24 ч после травмы активированные клетки подвергаются быстрой репликации, приобретают способность мигрировать и начинают двигаться к области поврежденной ткани. На этом этапе фенотипические изменения кератоцитов осуществляются на молекулярном уровне посредством реорганизации цитоскелета с развитием стрессовых волокон и структур фокальной адгезии [135].

Активируются несколько генов, которые кодируют ряд белков, участвующих в процессах восстановления тканей, таких как фибронектин, металлопротеиназы и интегринь [151]. Отложение этих молекул в матрице усиливает миграцию клеток и обеспечивает быстрое повторное заселение ткани клетками. По-видимому, фактор роста тромбоцитарного происхождения (PDGF) играет решающую роль в индуцировании пролиферации и миграции кератоцитов [186]. Этот цитокин также продуцируется эпителиальными клетками и обычно выделяется на уровне базальной мембраны эпителия. Когда повреждение роговицы затрагивает как эпителий, так и базальную мембрану, PDGF имеет доступ к строме и может взаимодействовать со стромальными кератоцитами, вызывая их митогенные эффекты [204].

Процесс восстановления продолжается, и часть фибробластов приобретает особую биологическую особенность: трансформацию клеток в миофибробласты. Эти клетки характеризуются экспрессией гладкомышечного α -актина [188]. По сравнению с другими фибробластами эти клетки больше по размеру и имеют более высокое содержание стрессовых

волокон и фокальных адгезионных комплексов. Появление миофибробластов происходит постепенно в течение нескольких недель после начала повреждения роговицы, и когда это происходит, это придает процессу заживления способность к развитию фиброзной ткани [188]. В этой фазе плотность стромальных клеток увеличивается, а миофибробласты вызывают отложение дезорганизованного коллагена и гликозаминогликанов. Структура цитоскелета миофибробластов придает им сократительную способность, а взаимодействие этих клеток с компонентами матрикса определяет сокращение восстанавливаемой ткани [189]. Гиперцеллюлярность, уменьшение кристаллинов и отложение неорганизованных компонентов матрикса являются важными факторами, определяющими уменьшение прозрачности роговицы, которая возникает на этой фазе заживления ран [190].

Некоторые исследования показывают, что TGF- β 2 способен стимулировать фибробласты к синтезу стрессовых волокон и гладкомышечного α -актина, биологического маркера миофибробластов [296]. Миофибробласты в свою очередь продуцируют цитокины, которые могут регулировать пролиферацию, миграцию и дифференцировку клеток вышележащего поврежденного эпителия [205].

В послеоперационном периоде, соответствующим от нескольких недель до нескольких месяцев, миофибробласты имеют тенденцию постепенно исчезать. Было обнаружено, что IL-1 вызывает апоптоз миофибробластов, когда уровни TGF- β 2, присутствующие в строме роговицы, снижаются после восстановления целостности базальной мембраны [313]. Исчезновение миофибробластов указывает на истощение процессов репарации роговицы и знаменует начало фазы ремоделирования ткани [151]. На этом этапе роговица имеет тенденцию к восстановлению морфологии, нормальной прозрачности за счет прогрессирующей регуляризации диаметра коллагеновых фибрилл и пространственной реорганизация стромальных фибрилл. Процесс реконструкции может занять годы, прежде чем он будет завершен окончательно. На этом этапе оборот коллагена намного выше по

сравнению с тем, что происходит в нормальной роговице [122]. Это, по-видимому, связано с изменением экспрессии матриксных металлопротеиназ (коллагеназы, желатиназы А), активированных процессами заживления ран. Эти белки обычно присутствуют в низких концентрациях в строме роговицы, где они выполняют гомеостатическую функцию, разрушая аномальные или поврежденные коллагеновые фибриллы [150].

Не нужно забывать, о том, что местная анестезия оказывает отрицательное воздействие на заживление роговицы, а повторные инстиллянии анестезирующих препаратов вызывают отек роговицы и влияют на рефракционный результат [148, 193]. Эпителий роговицы обычно быстро заживает после вмешательства и восстанавливается со скоростью примерно 1 мм²/ч. В сложный каскад заживления вовлечены эпителиальные клетки, нервы роговицы, стромальные кератоциты и стабильная слезная пленка. Любое заболевание или лечение, воздействующее на эти факторы, потенциально может замедлить реакцию заживления. Чрезмерное использование анестезирующих капель может вызывать стойкие дефекты эпителия, стромальные инфильтраты, отек роговицы, повреждение эндотелия [104, 228].

Одним из основных условий нормального метаболизма и процессов заживления роговицы является сохранение полноценной нейрорегуляции. Известно, что роговица является одной из периферических тканей человека с самой высокой плотностью нервов, которые распределяются с образованием срединного, стромального, субэпителиального, суббазального сплетения и интраэпителиальных окончаний, которые дихотомически, а иногда трихотомически делятся и по направлению к передней поверхности их количество увеличивается в 2-3 раза.

Современные исследования демонстрируют значительные повреждения нервных волокон при выполнении операций методом ЛАЗИК и ФемтоЛАЗИК. Было установлено, что после клапанных технологий снижение плотности нервных окончаний в суббазальных сплетениях достигает 50% и восстанавливается до исходных параметров лишь через 5 лет после

проведенной хирургии. В тоже время, исследования Lee M. et al. 2013 продемонстрировали, что снижение плотности суббазальных нервных волокон у пациентов, прооперированных методом SMILE, было минимальным [181, 217, 315, 338]. Плотность же суббазальных нервов коррелировала с чувствительностью роговицы [217]. Кроме более быстрого восстановления слезопродукции и стабильности слезной пленки после операции SMILE, меньшее повреждение нервных волокон способствовало более быстрому процессу заживления эпителиальных ран роговицы. В работах Garcia-Hirschfeld J с соавторами отмечено, что совместное культивирование эпителиальных клеток роговицы с тройничными или симпатическими нейронами приводит к повышению митотической активности [158]. Культивируемые нейроны тройничного нерва также заставляют эпителиальные клетки дифференцироваться и экспрессировать коллаген VII типа, обнаруженный в якорных фибриллах [93]. Добавление нейропептидного вещества Р в сочетании с инсулиноподобным фактором роста (IGF) и эпидермальным фактором роста (EGF) способствует миграции эпителия посредством индукции молекул адгезии и белков цитоскелета с повышенным фосфорилированием сигнальных белков, которые связаны с комплексами фокальной адгезии [220, 241, 262].

В экспериментах на животных доктор Mindel отметил, что ацетилхолин также может играть роль в заживлении ран, хотя он вырабатывается эпителием роговицы, но совершенно на другом уровне, чем парасимпатическими нервами на поверхности глаза [143, 232]. Таким образом, медленное заживление, происходящее при глазной невралгической патологии, и содействие закрытию раны под действием нейронных факторов предполагает важную роль нервной системы в процессах эпителизации.

Представленные данные убедительно демонстрируют интерес исследователей к изучению механизмов заживления роговицы после лазерных рефракционных вмешательств, так как понимание сложных процессов заживления роговицы имеет решающее значение для повышения

эффективности и безопасности лазерной коррекции зрения. В настоящее время доказаны различия биологических и патогенетических эффектов повреждения роговицы при фемтосекундных и эксимерлазерных воздействиях. Вместе с тем вопросы, касающиеся патогенетических основ формирования рефракционного и функционального эффекта при клапанных и лентикулярных технологиях, остаются открытыми.

1.5. Эффективность и безопасность коррекции аметропии методом фемтосекундной экстракции лентикулы роговицы через малый операционный доступ

Среди многообразия существующих методов коррекции аномалий рефракции, а именно миопии в настоящий момент предпочтение во всем мире отдается фемтосекундной экстракции роговичной лентикулы через малый доступ, далее «ФЭРЛ». В англоязычном варианте данную операцию принято называть «Small Incision Lenticule Extraction – SMILE». Эффективность данного вмешательства подтверждается большим количеством публикаций, свидетельствующих о возможности получения после ФЭРЛ высокого рефракционного результата.

Результаты первого 6-месячного наблюдения, проведенного W. Secundo и M. Blum в 2011 году на этапе внедрения метода ReLEx (Refractive Lenticule Extraction) SMILE с использованием лазерной установки VisuMax® 200 kHz в клиническую практику были достаточно успешными, однако авторы отметили потерю нескольких строчек у ряда пациентов в раннем послеоперационном периоде, что было связано с довольно жесткой сепаровкой лентикулы за счет недостаточной проработки поверхности лазером и сохранения значительного количества тканевых мостиков [241].

Тем не менее, были установлены весьма высокие результаты к 6 месяцам после операции: показатели остроты зрения без коррекции 1,0 или выше были достигнуты в 83,5% случаев, средние показатели рефракции –

сферозэквивалент составил $0,01 \pm 0,49$ дптр, при этом отклонение от полученной рефракции в пределах $\pm 1,0$ дптр получено в 95,6 %, в пределах $\pm 0,5$ дптр у 80,2% пациентов.

С усовершенствованием лазерных установок и повышением мощности энергии до 500 кГц, а также разработкой номограмм, модификаций технологий клиничко-функциональные результаты оперативного лечения ФЭРЛ стали еще более эффективными, стабильными и предсказуемыми [230].

Высокую эффективность технологии ФЭРЛ подтверждают обзорные статьи и метаанализы, объединяющие результаты нескольких научных исследований. Так метаанализ 11 исследований из обзора 102 статей, включающих в общей сложности 1101 глаз, из которых 532 глаза (48,32%) подверглись SMILE и 569 глаз (51,68%) — FemtoLASIK не выявил существенной разницы между двумя процедурами с точки зрения конечного рефракционного сферического эквивалента ($P = 0,72$); доли глаз, потерявших одну или несколько строк скорректированной остроты зрения вдаль после операции ($P = 0,69$); доли глаз, достигающих нескорректированной остроты зрения вдаль 20/20 или выше ($P = 0,35$) и рефракционного сферического эквивалента в пределах $\pm 1,00$ диоптрии от целевых значений ($P = 0,70$) [170, 289, 339].

Следует подчеркнуть, что имеющиеся на сегодняшний день данные, в которых проводился сравнительный анализ клапанных и лентикулярных технологий достаточно противоречивы.

Так, одноцентровое проспективное рандомизированное сравнение двух технологий WFG-LASIK и SMILE продемонстрировало заметное улучшение скорректированной остроты зрения вдаль и отличную предсказуемость обеих технологий в исследованиях Chiang B, Valerio GS, Manche EE, 2022, но в тоже время по сравнению с SMILE, WFG-LASIK характеризовался более быстрым восстановлением остроты зрения в условиях низкой контрастности [118].

В проспективном сравнительном исследовании 110 пациентов с близорукостью слабой и средней степени, прооперированных по технологии

SMILE и FemtoLASIK с персонализированной абляцией по волновому фронту было установлено, что после SMILE наблюдалось большее отклонение среднеквадратичного значения аберраций высокого порядка ($P < 0,001$) и комы ($P < 0,001$), а также снижение контрастной чувствительности для 6, 12 и 18 циклов / градус ($P \leq 0,001$). Средний показатель эффективности составил $0,92 \pm 0,11$ для операции SMILE и $1,12 \pm 0,17$ для FemtoLASIK ($P < 0,001$) [201].

Часть авторов утверждают, что персонализированная абляция позволяет получить более высокую остроту и качество зрения с лучшим контролем аберрометрии [167, 283].

В тоже время, исследования, опирающиеся на долгосрочные наблюдения и оценку многолетних результатов коррекции миопии, демонстрируют высокую эффективность и стабильность результатов операции ФЭРЛ [19, 24, 101, 103, 307].

Анализ клинико-функциональных результатов, полученных через 10 лет после операции ФЭРЛ, проведенный Marcus Blum, Anna S Lauer, Kathleen S Kunert, Walter Sekundo в 2019 году, не выявил существенных различий по сравнению с данными, полученными через 6 месяцев после операции. Сферический эквивалент в среднем составил $-0,35 \pm 0,66$ дптр и был близок к целевой рефракции. В 29 % случаев отмечена прибавка одной или двух линии по Снеллену, при этом не было выявлено потерь более двух линий, что подтверждает значительную устойчивость, стабильность и выживаемость рефракционного результата [102].

С каждым годом в мире увеличивается количество пациентов с миопией, значительная зрительная нагрузка, компьютеризация и малоподвижный образ жизни населения обуславливает рост числа больных с миопией высокой степени. Данная аномалия рефракции является одной из самых сложных в рефракционной хирургии в связи с тем, что требует индивидуального подхода при расчете и прогнозировании рефракционного результата. Технология же ФЭРЛ в коррекции миопии высокой степени, по данным многих авторов,

обладает долгосрочной безопасностью, эффективностью и предсказуемостью [73, 251, 267].

Это четко прослеживается в работе Yang X с соавторами, где показаны высокие результаты коррекции миопии до 10,0 дптр. Индексы эффективности и безопасности через 6 и 15 месяцев после операции составили $0,91 \pm 0,25$ и $1,15 \pm 0,18$, соответственно. В общей сложности у 72% глаз рефракция находилась в пределах $\pm 0,50$ дптр, в 89% случаев была в пределах $\pm 1,00$ дптр. Была выявлена незначительная регрессия рефракции на $-0,24$ дптр и увеличение сферической аберрации на $0,20$ мкм, при этом значимых изменений задней кривизны роговицы ($P > 0,999$) не отмечено [333].

Годом позже эта же группа авторов провела сравнительное исследование результатов коррекции миопии силой 10 дптр методами SMILE и FemtoLASIK и доказала сопоставимую эффективность при достаточной толщине роговицы. В работе отмечено, что через 6 месяцев после операции не выявлено достоверной разницы в НКОЗ и МКОЗ, хотя показатели послеоперационного сферического эквивалента имели достоверное различие, после операции SMILE он составил $-0,03 \pm 0,20$ дптр, а после FemtoLASIK $-0,20 \pm 0,25$ дптр ($P = 0,008$). Необходимо также отметить, что у пациентов после SMILE значения аберраций высокого порядка ($P = 0,018$) и сферической аберрации ($P = 0,011$) были меньше, чем у пациентов с FemtoLASIK [332].

Выше представленные результаты подтверждаются и работой Qian Y, Chen X, Naidu RK, Zhou X., 2020, в которой было отмечено, что технологии SMILE и FemtoLASIK эффективны в коррекции близорукости высокой степени, но экстракция линтикулы через малый доступ приводит к меньшим количествам случаев регрессии и индукции сферической аберраций по сравнению с FS-LASIK, что в целом обуславливает получение лучшей остроты и качества зрения пациентов [332].

Четырехлетнее исследование китайских хирургов также подтвердило долгосрочную безопасность, эффективность, предсказуемость и стабильность экстракции линтикулы через малый разрез. В 89% острота зрения пациентов

соответствовала 1,0 и выше, рефракция цели $\pm 0,50$ дптр достигнута в 78%, а $\pm 1,00$ дптр в 90% случаев. Оценка результатов рефракционной хирургии в сроки от 3 месяцев до 4 лет после операции установила среднюю рефракционную регрессию, не превышающую $-0,22$ дптр ($-0,06$ дптр в год). Важным позитивным эффектом операции ФЭРЛ было отсутствие значимых изменений задней кривизны роговицы, показатели НОА оставались стабильными на протяжении всего периода наблюдения ($P < 0,05$) [257].

Авторы делают выводы о том, что показатели регрессии после операции ФЭРЛ незначительные и в большинстве случаев не влияют на функциональный результат [329].

В тоже время существуют данные о том, что регрессия после фемтосекундной экстракции линтикулы через малый доступ встречается от 0,2 до 4% случаев. Основными хирургическими методами докоррекции остаточной миопии является фоторефрактивная кератэктомия и разработанная компанией Carl Zeiss технология CIRCLE (формирования кольцевидного ламеллярного внутрироговичного разреза) с помощью которой возможно перевести технологию ФЭРЛ в Фемтоласик, то есть сформировать роговичный клапан и провести эксимерлазерную абляцию. Эффективность данной технологии описаны в статье О.А. Костина, где отмечено, что перед операцией CIRCLE острота зрения без коррекции составляла $0,23 \pm 0,18$, после операции CIRCLE $-0,93 \pm 0,11$, сферический эквивалент до операции составил $1,86 \pm 1,15$ дптр, после операции — 0 ± 0 дптр.

То есть, существующие методы докоррекции достаточно эффективны, но в тоже время их применение нивелирует основные преимущества операции ФЭРЛ: отсутствие болевого и корнеального синдрома, малый доступ, малые сроки клинической и социальной реабилитации.

Эффективность метода ФЭРЛ в коррекции миопии высокой степени была показана и в работах Elmassry, Ahmed MD с соавт., 2020. Ими была доказана эффективность данного метода у 270 пациентов, близорукость которых превышала 10 дптр. Средний исходный сферический эквивалент

соответствовал $-12,84 \pm 2,47$ дптр (диапазон: от $-10,0$ до $-14,0$ дптр) в сочетании с астигматизмом $-1,17 \pm 1,34$ дптр. Через месяц после операции полученная рефракция соответствовала $-0,72 \pm 0,88$ дптр (от $+1$ до $-1,5$ дптр), а средний послеоперационный астигматизм составил $-0,83 \pm 1,04$ дптр. В среднее значение LogMAR НКОЗ составило $0,2 \pm 0,34$. При контрольном осмотре через 3 года после операции, все ранее указанные параметры были прежними или в пределах минимальных изменений без статистически значимого отличия от более ранних результатов. В конце периода наблюдения примерно у 94 % пациентов НКОЗ осталась без изменений, а у 6 % увеличилась на одну строчку, у 1 % – на 2 строчки [142].

В тоже время исследования Han T, Shang J, Zhou X, Xu Y, Ang M, Zhou X., 2020, коррекции миопии высокой степени до $-8,75$ дптр и миопии чрезвычайно высокой степени до 10 дптр показали, что технологии SMILE и FemtoLASIK наиболее эффективны в коррекции близорукости у пациентов до $-8,75$ дптр, а лазерное лечение пациентов с очень высокой миопией требует дополнительной корректировки номограмм [170].

Стоит обратить внимание и на высокие результаты коррекции миопического астигматизма при использовании технологии ФЭРЛ, которые были продемонстрированы в исследованиях О.А. Клоковой с соавт., 2015, Hansen, R.S., 2016 и Huang J, Zhou X, Qian Y., 2019, Chong, J.K., Hamilton, D.R., 2020. Соответствующая разметка роговицы в вертикальном положении перед операцией и ротация контактного стекла в условиях операционной перед фемтодиссекцией позволяли авторам получить хороший рефракционный результат коррекции астигматизма, сопоставимый с технологией FemtoLASIK [25, 77, 117, 157, 173, 182, 185, 198].

Chan TC, Ng AL, Cheng GP. с соавт., 2015, Seiler T, Koller T, с соавт., 2017, Г.А. Гамидов, И. А. Мушкова, С. В. Костенев, с соавт. 2019 и Dishler JG, Slade S, 2020, напротив утверждают, что отсутствие системы автоматического контроля циклоторсии при коррекции астигматизма методом ФЭРЛ приводит

к формированию гипо- и гиперэффектов цилиндрического компонента рефракции [9, 112, 136, 278].

Дальнейшие исследования Chen P, Ye Y, Yu N, Zhang X, Zhuang J, Yu K., 2019, Г.А. Гамидова, И. А. Мушковой, С. В. Костенева, А. А. Гамидова, 2020, установили, что внедрение различных способов коррекции циклоторсии, разработка новых и усовершенствование лазерных установок для проведения лентикулярных технологий позволяет автоматически контролировать процесс циклоторсии и соответственно улучшить показатели коррекции астигматизма [10, 115, 330].

Имеется мнение, что коррекция астигматизма с использованием лентикулярной технологии ФЭРЛ до 1,5 дптр позволяет получить высокий рефракционный результат, а при наличии более высоких цифр цилиндрического компонента более обоснована технология FemtoLASIK [25, 119, 173, 182, 253].

Немаловажным преимуществом технологии ФЭРЛ, представленным в ряде исследований, является сохранение биомеханических свойств роговицы. Известно, что биомеханика роговицы имеет большое значение в рефракционной лазерной хирургии поскольку она может влиять на прогноз клинических результатов. Еще в 2013 году Dan Reinstein с соавторами предположили, что именно лентикулярная технология через малый разрез лучше обеспечивает прочность стромы на растяжение из-за отсутствия роговичного лоскута и сохраняет неповрежденной переднюю поверхность стромы роговицы, которая обладает характерной жесткостью и выполняет основные опорные функции [264].

Fernández J, Rodríguez-Vallejo M, с соавт., 2017, Seven I, Vahdati A, Pedersen IB, 2017, с соавт., Spiru B, Kling S, с соавт., 2017, которые прицельно изучали изменение корнеальной биомеханики после лазерных рефракционных операций, в том числе по данным 2D-экстензометрии в экспериментальных исследованиях на глазах свиней *ex vivo*, представили данные о меньшем

патологическом влиянии технологии ФЭРЛ на биомеханические свойства роговицы [149, 281, 292].

Часть работ утверждает, что различия в биомеханической прочности роговицы после операций LASIK и SMILE в большей степени определяются не технологическими особенностями операции, а исходной корнеальной толщиной и объемом удаляемой ткани. Исследования опирались на показатели корнеального гистерезиса и фактора резистентности роговицы, диагностическая значимость которых в оценке биомеханической прочности роговицы в последнее время подвергаются сомнению [137, 142, 202].

Тем не менее, проведенный метаанализ, включающий 22 исследования: 5 рандомизированных контролируемых испытаний, 9 проспективных, 6 ретроспективных когортных исследований и 2 перекрестных исследования доказал, что с точки зрения сохранения биомеханической прочности роговицы на основании результатов, полученных с использованием прибора ORA, технология SMILE превосходила FemtoLASIK и LASIK, но была сравнима с группами PRK и LASEK. Комбинированный эффект гистерезиса роговицы (CH) и фактора резистентности роговицы (CRF), объединенный коэффициентом gХеджеса, показал достоверное превосходство биомеханических показателей SMILE по сравнению с фемтосекундным лазерным кератомилезом *in situ* ($p = 0,049$) и LASIK ($p < 0,001$) и отсутствие значимой разницы с группой фоторефракционной кератэктомии (ФРК) и лазерной субэпителиальной кератэктомии ($p = 0,230$) [167].

Немаловажным в оценке эффективности и безопасности рефракционных операций является и риск развития интраоперационных и послеоперационных осложнений, а также удовлетворенность хирурга техникой выполнения хирургического вмешательства.

На этапе внедрения технологии в клиническую практику операционные осложнения привлекали больше внимания, чем послеоперационные, поскольку хирурги, выполняющих операции SMILE на стадии освоения технологии нередко имеют большее количество осложнений. Постепенно с

накоплением опыта и усовершенствованием практических навыков объем сложных случаев значительно снижается.

В 2014 г. Ivarsen A с соавторами опубликовал исследование, основанное на клинических результатах и хирургических осложнениях более 1500 операций SMILE, где выделил основные как интра, так и послеоперационные осложнения. По мнению авторов, наиболее часто встречался дефект эпителия в зоне доступа (6%), надрывы роговичного доступа в 1,8%, проблемы с отсепаровкой лентикулы и ее извлечением составили около 2% случаев. Также в статье были описаны редко встречающиеся осложнения, такие как перфорация роговичного клапана и обширный разрыв роговичного клапана из-за беспокойного поведения пациента. Часто описываемое осложнение, связано с низкими цифрами вакуума при проведении лазерного этапа и потере фиксации глаза во время операции (0,8%), особо отмечены осложнения в виде непрозрачного пузырькового слоя (OBL) и черных точек, затрудняющие отсепаровку и выделение лентикулы. Послеоперационные осложнения включали формирование участков субэпителиального помутнения (8%), участков эпителиоза в первые сутки после операции в 5% случаев, кератиты и незначительные инфильтраты интерфейса (0,3%). Крайне редко выявляли наличие нерегулярного астигматизма, что приводило к снижению остроты зрения и требовало дополнительной докоррекции с помощью фоторефрактивной кератэктомии [187].

Asif MI в своей работе описал возможные осложнения, вызывающие снижение остроты зрения в послеоперационном периоде: эктазии роговицы, диффузный ламеллярный кератит, синдром сухого глаза, синдром транзиторной светочувствительности [88, 132].

За счет использования фемтосекундной энергии менее 115 нДж SMILE способствует улучшению остроты зрения с меньшей индукцией аберраций роговицы в раннем послеоперационном периоде. И хотя в начальный период кривой обучения SMILE у некоторых пациентов может наблюдаться задержка

восстановления зрения, это можно скорректировать по мнению авторов, снизив энергию фемтосекундного лазера и расширив хирургический опыт [191].

Одним из наиболее часто встречающихся осложнений, особенно на этапе становления опыта хирурга является потеря вакуума, встречающаяся при проведении операции у беспокойных пациентов. Так как операции на глазном яблоке, равно как и любое вмешательство, приводит к возникновению стрессовой реакции. Отсутствие возможности контролировать проведение операции означает невозможность управлять ситуацией, отсюда и возникает неопределенность, что еще в большей степени увеличивает чувство тревоги, приводящие к снижению концентрации внимания [11, 32]. Многоступенчатый алгоритм операционных задач при коррекции миопии методом ФЭРЛ создаёт дополнительную стрессовую нагрузку, тем самым влияя на степень неопределенности. Высокий уровень операционного стресса в свою очередь сказывается на внимании пациента, способности следовать указанием врача. Стресс у пациента проявляется в следующих симптомах: снижение концентрации и внимания, движения головой и руками, телом, постоянное ощущение дискомфорта, переспрашивание и большое количество вопросов, невозможность стабильной фиксации метки и неосознанное движение глаз, дрожание рук, дрожание голоса, изменение ритма дыхания, нарушение речевых функций, замедление сенсомоторной реакции. Это состояние усугубляется неясными критериями результативности, отсутствием определенности и однозначности данной обстановки. Кроме того, повышенная двигательная возбудимость может привести к осложнениям во время операции [8].

В целом технология SMILE ассоциируется с быстрым восстановлением зрения, и, согласно нашему опыту и опыту других хирургов, большинство пациентов могут достичь остроты зрения 20/20 уже на следующий день после операции. Редко встречающиеся осложнения и возможность их купирования как в ходе операции, так и после позволяет использовать данную технологию в коррекции миопии [79].

Максимальная удовлетворенность хирургами при выполнении операции ФЭРЛ была отмечена при коррекции миопии средней степени. Это вполне объяснимо, так как на этапе освоения технологии более комфортное выделение лентикулы происходит именно при близорукости средней степени, поскольку толщина удаляемой ткани достаточна для визуального контроля, а прочностные качества таковы, что наиболее часто встречающиеся осложнения в виде надрыва и разрыва лентикулы при этом виде рефракции практически не наблюдаются [76, 150].

В обзоре «SMILE, топографически ориентированный LASIK и LASIK, оптимизированный по волновому фронту: обзор клинических результатов в исследованиях FDA, одобренных до выхода на рынок», представленном Schallhorn JM, Seifert S, Schallhorn SC., 2019, приводятся данные о том, что не существует явного превосходства эксимерлазерной хирургии перед операцией ФЭРЛ, причем хорошей центриции и опыта хирурга достаточно для получения прекрасного результата [183].

Таким образом, литературный обзор современных данных продемонстрировал, что большинство имеющихся на сегодняшний день исследований посвящено фрагментарной оценке некоторых аспектов операции ФЭРЛ. До сих пор отсутствуют систематизированные данные, позволяющие выявить механизмы формирования рефракционного эффекта после фемтосекундной экстракции корнеальной лентикулы через малый доступ, установить сано- и патогенетические закономерности заживления роговицы в ранний и отдаленный послеоперационный период, что в целом позволит оптимизировать и персонализировать подходы к расчету параметров операции при разной степени близорукости, а также разработать метод коррекции остаточной миопии, позволяющий сохранить все преимущества операции ФЭРЛ. Все вышесказанное определило актуальность, цель и основные задачи данной работы, представленные в соответствующих разделах.

ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДУЕМЫХ ПАЦИЕНТОВ.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ

2.1. Характеристика обследуемых лиц

Работа выполнена на базе Федерального государственного автономного учреждения Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно – технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения РФ.

Исследование проводили в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» 1964 г. с поправками 2000 г. и федеральным законом РФ от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» на основе одобрения Комитета по этике ФГАУ НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова Минздрава России. Добровольное письменное согласие на проведение исследования получено от всех пациентов.

Для достижения цели проводилось последовательное решение 9-ти задач на основе нерандомизированного одноцентрового исследования 499 пациентов с миопией, из которых было сформировано 4 клинических и 5 групп контроля на основании разработанных критериев включения и исключения.

Общие критерии включения пациентов для всех групп исследования:

- возраст от 18 до 40 лет;
- стабилизированная миопия;
- острота зрения с коррекцией не менее 0,8;
- астигматизм не более 2,0 дптр;

Критерии включения:

для группы 1.1:

- миопия слабой степени (от -0,5 до -3,00);

для группы 1.2:

– миопия средней степени (от -3,25 до -6,00);

для группы 1.3:

– миопия высокой степени (от -6,25 до -10,0);

для групп 2.1 и 2.2:

– миопия средней степени (от -3,25 до -6,00);

для групп 3.1, 3.2 и 3.3:

– остаточная миопия слабой степени (от -0,5 до -3,0) после ранее проведённой операции ФЭРЛ.

для групп 4.1 и 4.2:

– миопия высокой степени (от -6,25 до -10,0);

для групп 5.1 и 5.2:

– миопия слабой степени (от -0,5 до -3,0);

Критерии исключения:

– толщина роговицы менее 500 мкм (кроме групп 3.1, 3.2, 3.3);

– подозрение на скрытый кератоконус и кератоконус;

– рубцы роговицы;

– клинически выраженные признаки синдрома сухого глаза (тест Ширмера менее 10 мм, проба Норна менее 8 сек);

– сопутствующая ретиальная патология (не оперированные разрывы и отслойки сетчатки, макулопатии);

– наличие острых, хронических воспалительных заболеваний глаза и системных воспалительных процессов;

– наличие сопутствующих дегенеративных глазных заболеваний;

– наличие аутоиммунных и обменных заболеваний (сахарный диабет, ревматоидный артрит и тд.);

– применение стероидных гормонов и иммунодепрессантов;

– беременность.

Обследования проводили перед операцией и в послеоперационном периоде с кратностью 1, 5 сутки, 3, 6, 12 месяцев после операции.

На **первом этапе** было обследовано 165 пациента. В зависимости от степени рефракции пациентов разделили на три группы:

группа 1.1 – 42 пациента с миопией слабой степени, прооперированные методом ФЭРЛ;

группа 1.2 - 68 пациентов с миопией средней степени, прооперированные методом ФЭРЛ;

группа 1.3 - 55 пациентов с миопией высокой степени, прооперированные методом ФЭРЛ.

Характеристика пациентов с миопией различной степени представлена в Таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика пациентов клинических групп с миопией различной степени, прооперированных методом ФЭРЛ

	группа 1.1	группа 1.2	группа 1.3
Степень миопии	слабая	средняя	высокая
Количество пациентов, n	42	68	55
Количество глаз, n	42	68	55
Гендерное соотношение, М:Ж	59,1 % 40,9 %	55,9 % 44,1 %	46,4 % 53,6 %
Возраст, года	от 18 до 40	от 18 до 40	от 18 до 40
Сферический компонент рефракции, дптр	от -0,5 до -3,0	от -3,25 до -6,0	от -6,25 до -10,0
Цилиндрический компонент рефракции, дптр	от -0,25 до - 1,5	от -0,25 до - 1,5	от -0,25 до – 2,0

На **втором этапе** было обследовали 152 пациента. В зависимости от вида рефракционной операции пациенты разделили на две группы:

группа 2.1 – 68 пациентов с миопией средней степени, прооперированные методом ФЭРЛ;

группа 2.2 - 84 пациента с миопией средней степени, прооперированные методом ФемтоЛАЗИК.

Характеристика пациентов с миопией средней степени представлена в Таблице 2.

Таблица 2 – Характеристика пациентов клинической группы и группы контроля с миопией средней степени

	группа 2.1	группа 2.2
Вид рефракционной операции	ФЭРЛ	ФемтоЛАЗИК
Количество пациентов, n	68	84
Количество глаз, n	68	84
Гендерное соотношение, М:Ж	55,9 % 44,1 %	46,4 % 53,6 %
Возраст, года	от 18 до 40	от 18 до 40
Сферический компонент рефракции, дптр	от -3,25 до -6,0	от -3,25 до -6,0
Цилиндрический компонент рефракции, дптр	от -0,25 до - 1,5	от -0,25 до - 1,5

На **третьем этапе** 48 пациентам была проведена коррекция остаточной миопии в отдалённом периоде после технологии ФЭРЛ. Все пациенты были разделены на три группы в зависимости от типа операции:

группа 3.1 - 10 пациентов с остаточной миопией слабой степени, докоррекция проводилась по технологии ФРК (фоторефрактивная кератэктомия)

группа 3.2- 8 пациентов с остаточной миопией слабой степени, докоррекция проводилась по технологии формирования кольцевидного ламеллярного внутрироговичного разреза.

группа 3.3 - 30 пациентов с остаточной миопией слабой степени, докоррекция проводилась по технологии «ФЭРЛ после ФЭРЛ».

Характеристика пациентов с остаточной миопией представлена в Таблице 3.

Таблица 3 – Характеристика пациентов клинической группы и групп контроля с остаточной миопией слабой степени

	группа 3.1	группа 3.2	группа 3.3
Тип технологии	ФРК	Формирование кольцевидного ламеллярного внутрироговичного разреза	ФЭРЛ после ФЭРЛ
Количество пациентов, n	10	8	30
Количество глаз, n	10	8	30
Гендерное соотношение, М:Ж	60 % 40 %	35 % 75 %	43,4% 56,6%
Возраст, года	От 18 до 30	От 18 до 32	От 18 до 29
Сферический компонент рефракции, дптр	от -0,5 до -1,75	от -0,5 до -2,25	от -0,5 до -2,5
Цилиндрический компонент рефракции, дптр	от -0,25 до -1,25	от -0,5 до -1,0	от -0,25 до -1,5

На следующем (**четвертом**) этапе были обследованы 191 человек с миопией высокой степени, прооперированные методом ФЭРЛ.

Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от способа расчета параметров операции:

группа 4.1 - 55 пациентов с миопией высокой степени, прооперированные по стандартной технологии;

группа 4.2 – 136 пациентов с миопией высокой степени, прооперированные с использованием модифицированного расчета.

Характеристика пациентов с миопией высокой степени представлена в Таблице 4.

Таблица 4 – Характеристика пациентов клинической группы и группы контроля с миопией высокой степени

	группа 4.1	группа 4.2
Тип технологии	Стандартная технология ФЭРЛ	Модифицированная технология ФЭРЛ
Количество пациентов, n	55	136
Количество глаз, n	55	136

Гендерное соотношение, М:Ж	46,4 % 53,6 %	53,7 % 46,3 %
Возраст, года	От 18 до 40	От 18 до 40
Сферический компонент рефракции, дптр	от -6,25 до -10,0	от -6,25 до -10,0
Цилиндрический компонент рефракции, дптр	от -0,25 до - 1,75	от -0,25 до – 2,0

На **пятом этапе** работы были обследованы 108 человек с миопией слабой степени, прооперированные методом ФЭРЛ.

Пациенты на данном этапе исследования были разделены на две группы в зависимости от применения стандартной технологии или использования модифицированного расчета параметров операции:

группа 5.1 – 42 пациента с миопией слабой степени, прооперированных по стандартной технологии;

группа 5.2 – 66 пациентов с миопией слабой степени, прооперированных по модифицированной технологии расчета операции.

Характеристика пациентов с миопией слабой степени представлена в Таблице 5.

Таблица 5 – Характеристика пациентов клинической группы и группы контроля с миопией слабой степени

	Группа 5.1	группа 5.2
Тип технологии	Стандартная технология ФЭРЛ	Модифицированная технология ФЭРЛ
Количество пациентов, n	42	66
Количество глаз, n	42	66
Гендерное соотношение, М:Ж	59,1 % 40,9 %	56,3 % 43,7 %
Возраст, года	От 18 до 40	От 18 до 40
Сферический компонент рефракции, дптр	от -0,5 до -3,0	от -0,5 до -3,0
Цилиндрический компонент рефракции, дптр	от -0,25 до - 1,5	от -0,25 до -1,75

Таким образом, группы были однородными по возрастному, гендерному соотношению и рефракционному статусу.

2.2 Методы исследования

Обследование пациентов проводилось стандартизировано, с использованием высокотехнологичных методов, позволяющих оценить анатомические и оптические параметры глаза.

На каждом этапе применялся определённый комплекс исследований, включающий клинические, инструментальные и лабораторные методики, необходимые для выполнения поставленных задач.

Для оценки структурно-функционального состояния органа зрения использовались:

Рефрактометрия, определяющая степень аметропии проводилась в естественных условиях и в условиях медикаментозного мидриаза (после 3-кратной инстилляцией комбинированного препарата, содержащего тропикамид 8 мг и фенилэфрина гидрохлорид 50 мг в 1 мл раствора, с интервалом 15 минут) и **кератометрия** для оценки кривизны роговицы, выполнялись с помощью автокераторефрактометра RC-5000 фирмы «Tomey» (Япония).

Острота зрения (визометрия) определялась вдаль без коррекции и с максимальной коррекцией монокулярно и бинокулярно. Определение некорригированной остроты зрения (НКОЗ) и максимально корригированной остроты зрения (МКОЗ) проводили с использованием проектора знаков (АСР 6, «Торсон», Япония) и фороптера (CV 5000, «Торсон», Япония).

Эффективность, безопасность, предсказуемость и стабильность технологии коррекции миопии по методу ФЭРЛ и ФемтоЛАЗИК оценивали согласно общепринятым требованиям представления результатов рефракционных операций [320, 299, 140]. **Эффективность** – определение доли глаз в % с НКОЗ 0,5 и выше, 0,8 и выше, 1,0 и выше. **Индекс**

эффективности – отношение послеоперационной НКОЗ к дооперационной МКОЗ. **Безопасность** – определение доли глаз в % которые потеряли строки МКОЗ. **Индекс безопасности** – отношение послеоперационной МКОЗ к дооперационной МКОЗ. **Предсказуемость** представляли, как долю глаз в % с отклонением в $\pm 0,5$ дптр и $\pm 1,0$ дптр от рефракции цели. **Стабильность** результатов отражает возможность рефракционного регресса в отдаленные сроки после операции. Для оценки стабильности результатов изучали сферозэквивалент объективной рефракции до операции и в разные сроки после нее.

Эхобиометрия определялась в режиме А-сканирования домена Фурье для измерения переднезадней оси, глубины передней камеры, толщины хрусталика. Исследование выполнялось с использованием оптического биометра Tomey OA-2000.

Аберрометрия, позволяющая выявить имеющиеся в зрительной системе оптические искажения (абберации) различных порядков, влияющих на качественные характеристики зрения и исследование волнового фронта, проводилось с использованием CRS-Master «Zeiss» (Германия), «Pentacam HR» (Oculus). Обследование проводили в затемненном помещении после нескольких морганий пациента, для предотвращения ошибки измерения, связанных с высыханием глазной поверхности. Для статической обработки взяты значения RMS total (среднеквадратичные отклонения волнового фронта глаза) в зоне 6 мм. Для анализа аберрационного профиля применялись значения коэффициентов Цернике оптических аберраций.

Анализ кератотопографии проводили с помощью CRS-Master, «Zeiss» (Германия), оценивали следующие индексы: Q фактор (описывающий изменение кривизны роговицы от центральной области к периферии), коэффициент формы (мера асферичности роговицы), СИМ (индекс, показывающий нерегулярность поверхности, то есть степень отклонения роговицы от идеальной модели) и индекс торической фотоофтальмометрии (индекс средней кривизны роговицы на вершукке (апексе)).

Тонометрия проводилась с использованием бесконтактного тонометра Canon TX-F.

Биомикроскопия проводилась на щелевой лампе SL115 компании «Zeiss» (Германия). При помощи данного метода исследования оценивались: состояние переднего отрезка глазного яблока (прозрачность оптических сред глаза – роговицы, передней камеры, хрусталика, стекловидного тела), степень открытия угла передней камеры, а также состояние сетчатки и диска зрительного нерва. Биомикроскопия проводилась в прямом фокальном освещении с использованием нейтрализующих бесконтактных линз 90 D и контактных линз Гольдмана.

Контрастная чувствительность исследовалась (Galaxy Pro MS Westfalia (Германия) с помощью синусоидальных решеток, состоящих из параллельно расположенных размытых полос светлого и темного цвета, различающихся по ширине (пространственной частоте) и контрасту. Этот метод позволяет исследовать функциональное состояние центрального зрения и получить представление о способности испытуемого к обнаружению и различению объектов разной величины и контрастности.

Оценка **субъективной удовлетворенности** качеством полученного зрения проводилась методом тестирования пациентов с использованием модифицированного опросника VF-14 (Visual Function – 14). Данная анкета включает 18 вопросов, которые охватывают 14 видов повседневной деятельности пациента, а также отмечали трудности при адаптации к новым оптическим условиям (Ответ: да или нет) по 10-бальной шкале. После подсчета всех ответов определяется суммарный рейтинг, соответствующий субъективной оценке пациентом качества зрения.

Денситометрию роговицы проводили с помощью прибора «Pentacam HR», Oculus. Эта система опирается на серию из 25 изображений (1003 × 520 пикселей). Значение, отображаемое на экране, является средним значением этой области, рассчитанным из отдельных значений, характерных для меридиана. На этапе анализа программа автоматически определяет верхушку

роговицы и анализирует область вокруг нее диаметром 12 мм. Выход (результатирующая денситометрия роговицы) представлен в единицах серого (GSU). Шкала GSU откалибрована с помощью программного обеспечения, которое определяет минимальное рассеивание света 0 (максимальная прозрачность) и максимальное рассеивание света 100 (минимальная прозрачность). Для целей локального денситометрического анализа предоперационные значения рассматривались как базовые значения, и меры были ограничены областью диаметром 12 мм по умолчанию, которая позднее была разделена на четыре концентрических радиальных зоны, каждая из которых имела вершину в качестве центра: центральную зону (2 мм в диаметре); кольцевое пространство с внутренним диаметром 2 мм и наружным диаметром 6 мм (называемое кольцевым пространством от 2 до 6 мм); второе кольцо диаметром 6-10 мм (кольцо 6-10 мм); и самый внешний - кольцо от 10 до 12 мм. Эти топографические зоны предопределены в программном обеспечении. Денситометрия роговицы также измерялась на разных глубинах роговицы: передняя роговица (наружный слой толщиной 120 мкм), задняя роговица (слой толщиной 60 мкм, образующий внутреннюю поверхность) и средний слой, лежащий между первыми двумя.

Оптическая когерентная томография (ОКТ) проводилась с помощью сканера переднего отрезка глаза RTVue Avanti XR (Optovue, США). Спектральный оптический когерентный томограф использовался для диагностики толщины роговицы, эпителиального слоя и анализа 3 D сканов. Карты были созданы с использованием OCT в спектральной области с модулем адаптера роговицы и шаблоном широкопольного пахиметрического сканирования (протокол PachymetryWide, 8 радиальных линий с длиной сканирования 9 мм, 1056 осевых сканов каждой радиальной линии, повторено 4 раза, версия ПО RTVue-XR 2018.1.0.43). Длина волны сканирующего луча составила 830 нм, обеспечивая осевое разрешение 5 мкм, мощность диагностического луча – не более 750 мкВт.

Автоматически генерированная карта толщины роговицы шириной 9 мм разделена системой на центральный круг диаметром 2 мм и три окружающих кольца, которые были обозначены как зона С (центральная круговая зона 2 мм), кольцо 1 (парацентральное 2–5 мм), кольцо 2 (среднее периферическое 5–7 мм) и кольцо 3 (периферическое 7–9 мм).

Состояние эпителиального роговичного слоя оценивали в центральном (до 2 мм), в среднем (2-4 мм) и в средне-периферическом (4-6 мм), с определением минимальной и максимальной толщины эпителия и стандартным отклонением.

Прибор предоставляет среднестатистические показатели толщины роговицы и эпителия в 17 секторах: в центре, в верхнем отделе «S» (6 секторов), в нижнем отделе «I» (6 секторов), назальном отделе «N» (2 сектора) и височном отделе «T» (2 сектора).

Полученные 3 D ОКТ – сканы роговицы были проанализированы с использованием программы ImageJ, позволяющей преобразовывать томограммы в двоичные изображения.

При помощи **ОКТ-менискометрии** определяли высоту (h) и ширину (b) слезного мениска, его радиус или величину прогиба (r) с расчетом поверхностного натяжения слезной пленки, индекса слезного мениска (Рисунок 1 а, б).

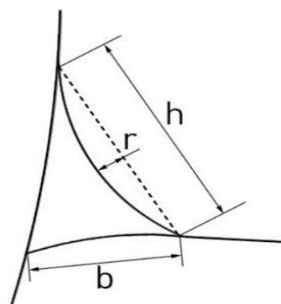
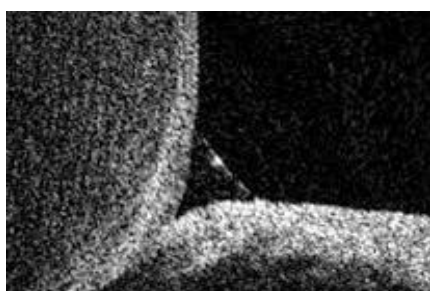


Рисунок 1 – ОКТ-менискометрия
а – ОКТ изображение слезного мениска,
б – графическое изображение слезного мениска

Исследование стабильности слезной пленки (Проба Норна, Norm M.S., 1969) проводилась с использованием 0,2% раствор флуоресцеина натрия в виде капель или тестовых полосок. Время разрыва слезной пленки оценивалась с помощью щелевой лампы с кобальтовым фильтром. Проба считалась неблагоприятной, если время разрыва слезной пленки менее 8-10 секунд. Исследования стабильности слезной пленки также проводились с помощью щелевой офтальмологической лампы Dixon S 350 и корнеального топографа Sirius (SCHWIND).

Исследование слезопродукции (Проба Ширмера) проводили с использованием полоски фильтровальной бумаги размером 5x50 мм, которую размещали в конъюнктивальной полости нижнего века на 5 минут с закрытыми глазами. Проба расценивается как положительная, если длина смоченного слезой участка фильтровальной бумаги 10 мм и более.

Исследование концентрации регуляторных белков и цитокинов в слезной жидкости проводилось методом ИФА с использованием наборов, ИЛ-10-ИФА-Бест и альфа-ФНО-ИФА-Бест. Исследования были выполнены на многофункциональном микропланшетном фотометре Immunochem-2100 с 8-канальной оптической системой считывания в 96-луночных планшетах.

Методика забора слезной жидкости

Слезную жидкость в количестве 200 мкл забирали капиллярным методом из нижнего конъюнктивального свода на 5 сутки, через 3 и 6 месяцев у пациентов после ФЭРЛ и ФемтоЛАЗИК. Определяли концентрации интерлейкина 10 (ИЛ-10) и ФНО- α (фактора некроза опухоли).

Метод иммуноферментного определения концентрации ИЛ-10/ФНО- α основан на трехстадийном «сэндвич»-варианте твердофазного ИФА с использованием моно- и поликлональных антител ИЛ-10/ ФНО- α . На первой стадии анализа исследуемые и контрольные образцы инкубировали в лунках с иммобилизованными антителами. Имеющийся в образцах ИЛ-10/ФНО- α связывался с иммобилизованными антителами. Связавшийся ИЛ-10/ФНО- α взаимодействовал при инкубации с конъюгатом №1 (антитела к ИЛ-10/ФНО-

α человека с биотином). На третьей стадии связавшийся конъюгат №1 взаимодействовал с конъюгатом №2 (стрептаваидин с пероксидазой хрена). Количество связавшегося конъюгата №2 определяли цветной реакцией с использованием субстрата пероксидазы хрена-перекиси водорода и хромогена-тетраметилбензидина. Интенсивность жёлтого окрашивания пропорциональна количеству содержащегося в образце

Микроисследование лентикул роговицы

Для просвечивающей электронной микроскопии роговичные лентикулы фиксировали в 2,5 %-ном растворе глутарового альдегида (Sigma-Aldrich, USA) на 0,1 М фосфатном буфере (pH 7,4) (1 час), промывали тем же буфером (3 раза по 10 мин), 12 часов дофиксировали 2%-ным раствором четырехокси осмия (Sigma-Aldrich, USA) и заливали в эпоксидную смолу. В процессе заливки образцы последовательно пропитывали в промежуточных растворах смолы и ацетона (с возрастанием доли смолы) в соотношениях 1:3, 1:2, 1:1 (по 3 часа в каждом растворе). Далее, после извлечения из последней смеси, кусочки ткани освобождали от предыдущей смолы, помещали в капсулы со свежей смесью смолы с добавлением катализатора ДМР-30 и ставили в термостат при температуре +60⁰С. После полимеризации, на ультрамикротоме Ultracut R (Leica, Швейцария) изготавливали ультратонкие срезы (толщина 70-80 нм), которые после контрастирования в цитрате свинца по Рейнольдсу [Reynolds, 1963], исследовали с помощью просвечивающего электронного микроскопа Leo 906 E (Zeiss, Германия). Мы выделили 2 стороны лентикулы под SEM; задняя и передняя поверхности – это поверхности, проработанные на первом этапе фемтосекундным лазером; при формировании новой лентикулы во время операции SPS (ФЭРЛ после ФЭРЛ) передняя поверхность представляла собой интрастромальное пространство, сформированное при первой операции ФЭРЛ.

Для сканирующей электронной микроскопии и изучения поверхностных структур, лентикулы фиксировали по вышеописанной методике и обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации (30%, 50%, 70%, 96%,

100%). После обезвоживания материал монтировали на алюминиевых столиках, на аппарате SCD 004 (Balzers) напыляли золотом и исследовали в сканирующем электронном микроскопе Quanta 200 (FEI Company, США).

Для лазерной конфокальной микроскопии лентиккулы отмывали в среде 199 и фиксировали 15 мин в 4 % параформальдегиде (Sigma-Aldrich, США).

Для визуализации актиновых микрофиламентов материал после фиксации пермеабелизовали 20 мин. в 1% растворе Тритона X100 (Sigma-Aldrich, США) и обрабатывали фаллоидином–FITC (ex/em 490/525 nm) 40 мин.

Для выявления нейтральных липидов материал после фиксации обрабатывали липофильным реагентом, окрашивающим нейтральные липиды, Nile Red (Sigma-Aldrich, USA, ex/em 490/525 nm) 15 мин.

Для выявления ядер клеток материал окрашивали DAPI (Sigma-Aldrich, США, ex/em 340/488 nm), 0,5 мкг/мл в течение 15 мин.

После промывки препараты заключали в ProLong® Gold antifade reagent (Thermo Fisher Scientific Inc., США) и исследовали в LSM 710 (Zeiss, Германия); лазеры: канал 1 – 405 nm, Ch1: 410–507; канал 2 – 488 nm, Ch2: 500–749.

Все изображения, полученные с помощью LSM 710 (Zeiss, Германия), обрабатывали с помощью двух программ: ZEN 2010 (Zeiss, Германия) и Imaris® Bitplane 7.2.3. В зависимости от поставленной задачи, исследуемая ткань анализировалась послойно в виде 2D- срезов, объемных Z-стеков, или путем формирования ортогональных проекций выбранных участков. Для объективной количественной оценки объемов, занимаемых продуктами цитохимических реакций (ядра клеток и содержание липидов), использовали отдельные фрагменты лентиккул. С помощью пакета программ Imaris® Bitplane 7.2.3 Z-стеки изображений лентиккул разделяли на отдельные, более мелкие (1×10^6 мкм³) фрагменты. В каждом из созданных таким образом Z-стеков определяли объемы, занимаемые флуоресцентным маркером.

Всего было собрано 92 изображения, полученных на сканирующем электронном микроскопе Quanta 200 (FEI Company); 82 фотографии,

полученных на лазерном сканирующем микроскопе LSM 710 (Zeiss Germany); видео - 14 файлов. Исходные файлы (Z-стеки) - 56 шт; фотографии, полученные на трансмиссионном микроскопе - 181 (задняя поверхность лентикулы); (передняя поверхность лентикула) - 122 шт.

Исследование проводилось в приборном центре коллективного пользования (ЦКП «Ультрамикроанализ») Лимнологического института Сибирского отделения Российской академии наук совместно с двумя исследователями д.б.н., в.н.с. Клименковым И.В. и к.б.н, с.н.с. Судаковым Н.П.

2.3 Методы лечения

Все операции были выполнены одним хирургом с использованием фемтосекундного лазера VisuMax 500 кГц и MEL 80 (Carl Zeiss Meditec AG, Германия).

Использовали системное программное обеспечение SMILE версии 2 для текущего лазера.

Предоперационная подготовка при всех видах операции включала инстилляцию нестероидного противовоспалительного препарата 0,1% Непафенак (Nepafenac) или 0,09 % Бромфенака (Bromfenac) за 15 минут до операции, далее местную анестезию за 5-10 минут до вмешательства, закапывая анестетик 0,4% (Оксибупрокаин (Oxubuprocaine) или 0,5% Проксиметакаин (Proxumetacaine)) через каждые 5 минут, трехкратно и однократное применение антибактериального препарата в виде 0,5% Моксифлоксацина (Moxifloxacin).

Операции проводились в стерильной операционной с подготовкой операционного поля, как для любой полостной операции.

В завершении операции закапывали антибиотик 0,5% Моксифлоксацина (Moxifloxacin) и аккуратно снимали векорасширитель,

особенно при технологии ФемтоЛАЗИК, чтобы не повредить роговичный лоскут. Асептическая повязка не накладывалась. Послеоперационное состояние глаза оценивали через 1 час после вмешательства и продолжали амбулаторное лечение.

В послеоперационном периоде при всех видах операции, кроме ФРК, всем пациентам назначали антибиотик в виде глазных капель (Моксифлоксацин 0,5%) по 1 капле 4 раза в день 1 неделю; глюкокортикостероид (дексаметазон 0,1%) по 1 капле 4 раза в день 1 неделю; слезозаместитель (натрия гиалуронат 0,1%) по 1 капле до 6 раз в день 1-2 месяца.

Пациентам после операции ФРК назначали в первые 5 суток антибиотик в виде глазных капель (Моксифлоксацин 0,5%) по 1 капле 4 раза в день; после эпителизации назначали инстилляцию глюкокортикостероида по убывающей схеме на 2 месяца. Весь период применения стероидных препаратов пациенты получали гипотензивные препараты (Тимолол 0,5%) по 1 капле 2 раза в день, и слезозаместитель (Натрия гиалуронат 0,1%) по 1 капле до 6 раз в день.

2.3.1. Стандартные технологии коррекции миопии

Технология **ФЭРЛ** начиналась с установки векорасширителя, вакуумного кольца (treatment rack) размером S и фемтолазерного формирования задней поверхности лентикулы, бокового вреза, передней поверхности и роговичного доступа. Для горизонтальной плоскости использовалась энергия 180 нДж с шагом пятна 4,5 мкм, для бокового реза лентикулы - 2,5 мкм и для реза роговичного доступа - 2 мкм. Шпателем Chansue обозначали роговичный доступ и производили разделение корнеальных перемычек вначале в передней плоскости, отделяя переднюю поверхность лентикулы от роговичного клапана, после в нижней плоскости отделяя заднюю поверхность лентикулы от роговичного ложа. Лентикулу

удаляли пинцетом зубчатым, захватывающим 23 Ga/0,6 мм (Dorc, Нидерланды). Карман промывали раствором BSS, адаптация роговичного клапана проводилась с помощью тупфера, интерфейс проверялся с помощью встроенной щелевой лампы.

ФемтоЛАЗИК состоял из двух этапов: формирования роговичного лоскута и непосредственно фотоабляции.

После установки блефаростата на веки и вакуумного кольца (treatment rack) на роговицу выкраивали роговичный лоскут с помощью фемтосекундного лазера VisuMax с энергией 180 нДж, частотой 500 кГц, длительностью импульса от 220 до 580 фемтосекунд и шагом пятна 4,5 мкм. Толщина и диаметр сформированного лоскута зависели от степени близорукости, диаметра и преломляющей силы роговицы. Толщина роговичного клапана варьировали от 80-130 мкм и вакуумное кольцо было размером S или M. Лоскут формировали таким образом, чтобы сверху роговичный клапан был фиксирован на основании роговицы «шарниром» шириной около 5 мм. После этого тупфером обрабатывали край лоскута, собирая тем самым оставшуюся влагу. Роговичный лоскут шпателем аккуратно отворачивали кверху, таким образом, чтобы он был сложен вдвое, образуя полукруг, соединяя внутренние (стромальные) поверхности. Следующим этапом производили центровку и настройку лазера (MEL 80). Лазер фокусировали на ложе роговицы и производили испарение оптического диска заданной толщины в зависимости от степени близорукости, соответственно расчетам. Зона абляции в свою очередь напрямую была связана со степенью близорукости и чаще всего составляла 6,5 мм, переходная – 7.5 мм. После окончания работы лазера строму очищали от продуктов испарения, промывали и роговичный лоскут укладывали на место, еще раз тщательно промывали интерфейс для максимального удаления частичек стромы, подвергшихся фотоабляции. Роговичный лоскут расправляли с помощью тупфера от «шарнира» к краю лоскута во всех направлениях. В окончании операции делали пробу на наличие складок лоскута («striae test»).

2.3.2. Технологии коррекции остаточной миопии после операции ФЭРЛ

Разработанную оригинальную технологию «ФЭРЛ после ФЭРЛ» проводили с использованием экспертного режима, позволяющего контролировать все этапы операции. На первом этапе после установки векорасширителя и вакуумного кольца размером S формировали заднюю поверхность лентикулы, на втором - краевое рассечение, далее работа лазера останавливалась. На этапе формирования задней поверхности лентикулы и бокового вреза энергия оставалась на прежнем установленном уровне (для использованного в исследовании лазера это соответствовало 36 (180 кДж). Энергия менялась на значение 35 при переходе операции на этап формирования роговичного лоскута и роговичного доступа. При переходе энергии на другой уровень происходила автоматическая остановка работы лазера.

Далее через ранее сформированный при первой операции ФЭРЛ роговичный доступ, с помощью шпателя Chansue выделяли сформированное при первой операции ФЭРЛ интрастромальное пространство, представляющее переднюю поверхность лентикулы. На следующем этапе, после определения бокового края лентикулы, этим же шпателем разделяли тканевые мостики и отделяли заднюю поверхность лентикулы от роговичного ложа. После того, как лентикула была полностью отделена, ее извлекали с помощью пинцета с зубчатыми браншами (23G / 0,6 мм, DORC, Netherlands) через ранее супертемпоральный доступ, сформированный при проведении первой операции ФЭРЛ.

Использовались следующие параметры фемтосекундного лазера: расстояние пятна и расстояние отслеживания составляли 4,5/4,5 мкм для лентикул, 2,5/2,5 мкм для бокового среза лентикулы. Параметры энергии и расстояние лазерного пятна были установлены одинаковыми для всех глаз, чтобы избежать морфологического смещения. Для предотвращения

осложнений в ходе операции был увеличен нейтрально оптический слой роговицы с 15 мкм ранее заложенных до 30 мкм, уменьшена толщина роговичного клапана на 5 мкм от исходных показателей, уменьшена оптическая зона на 0,2 мм от исходного значения. Параметры роговичного доступа не изменялись, так как они не использовались в данной технологии.

Технология фоторефрактивной кератэктомии (**ФРК**) на первом этапе включала установку векорасширителя, далее с помощью тупфера удаляли избыток влаги и производили механическое удаление (скарификация) эпителия и боуеновой мембраны с помощью секиры диаметром примерно 8 мм. На следующем этапе центрировали и настраивали лазер (MEL 80). Далее после фокусировки лазера проводили испарение роговичной стромы заданной толщины. Оптическая зона в большинстве случаев составляла 6-7 мм. Перед применением мягкой контактной линзы роговицу промывали раствором BSS и закапывали антибиотик (0,5% Моксифлоксацина).

Технология формирования кольцевидного ламеллярного внутрироговичного разреза (**CIRCLE**) осуществлялась с помощью преобразования ФЭРЛ в ФемтоЛАЗИК с использованием программного обеспечения фемтосекундного лазера по стандартной технологии.

После установки векорасширителя и вакуумного кольца проводили формирование ламеллярного внутрироговичного разреза. Сначала – создание роговичного кольца на глубине, соответствующей нахождению интрастромального пространства, созданного при первичной коррекции миопии методом ФЭРЛ; затем – вертикального разреза во внутренней окружности кольца, соединяющего роговичный клапан и интрастромальное пространство, затем - проведение наружного краевого сечения роговичного кольца. Далее, после удаления излишней влаги, сформированный роговичный клапан с шарниром 5 мм поднимался, складывался вдвое и отворачивался в сторону верхнего века. Эксимерлазерная абляция роговицы диаметром от 6,0 до 6,5 мм проводилась после центровки и настройки лазера. На этапе завершения операции роговичное ложе промывалось раствором BSS и

роговичный лоскут возвращался на место, а интрастромальное пространство промывалось вновь. Адаптация роговичного лоскута производилась с помощью тупфера.

2.4. Статистическая обработка результатов

Статистический анализ результатов исследования проведён с применением компьютерной программы Statistica 10. Расчеты проведены совместно с кафедрой педагогических и информационных технологий Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (заведующий кафедрой, доцент Михалевич И.М.).

Применение методов и критериев напрямую зависело от вида данных (количественные или качественные признаки), от нормальности их распределения, количества пациентов по группам и т.д.

Результаты исследований были проанализированы методом вариационной статистики и включали следующие этапы:

1. **Дескриптивный анализ** (описательная статистика результатов исследований). Для групп из описательной статистики были просчитаны следующие характеристики - среднее значение (M), стандартное отклонение (σ) и т.д. Некоторые из характеристик были приведены в соответствующих таблицах. Показатели групп были проверены на нормальность распределения по модулю программы Statistica 10.

2. **Сравнительный анализ** использовался для сопоставления вариационных рядов по t-критерию Стьюдента или по непараметрическому критерию Манна-Уитни (выбор критерия в зависимости от нормальности распределения параметра (признака), количества точек в группе, типа переменной [37]). Для сравнения качественных признаков между группами

использовали χ^2 . Выбранный критический уровень значимости равнялся 5% ($P < 0,05$).

3. **Корреляционный анализ.** Оценка корреляционных взаимосвязей функциональных показателей ЗС в каждой подгруппе [18, 23]. Расчет коэффициентов корреляции проводился либо по Пирсону (количественные признаки), либо по Спирмену (качественные). Оценка значимости проводилась с помощью соответствующих таблиц [21]. Данный метод позволил количественно исследовать стохастическую, т. е. вероятностную зависимость между различными показателями, характеризующими механизмы ЗС.

4. **Многофакторный регрессионный анализ** позволил найти различные виды взаимосвязей (установления причинной связи) исследуемых признаков. Регрессионный анализ использовался для прогноза, т.е. предсказания значений ряда зависимых переменных по известным значениям других независимых переменных. Данные анализировались попарно в зависимости от поставленной задачи. Качество регрессионной зависимости оценивались по коэффициенту детерминации R^2 , отражающему степень соответствия регрессионной модели эмпирическим данным [71].

5. **Многофакторный дискриминантный анализ** применялся для выявления наиболее информативных показателей, определяющих различия между группами, а также оценки их эффективности для классификации наблюдений [70, 36].

6. Кумулятивная частота регресса рефракционного эффекта операции рассчитывалась **методом Каплан–Майера** [12].

7. Физиологическая интерпретация установленных взаимоотношений.

8. С целью оценки качества коррекции миопического астигматизма по технологии ФЭРЛ использовали **векторный анализ по методу Alpins N.**, рассчитываемый с помощью программного обеспечения ASSORT VectrAK и графического векторного анализа с диаграммой двойного угла. Согласно предложенной автором методике, расчет проводился с оценкой трех основных

векторных параметров и интегральных показателей, таких как: – вектор целевого астигматизма (target-induced astigmatism) (TIA) – астигматическое изменение величины и оси, на компенсацию которого направлена рефракционная операция. Как правило, это фактический измеренный дооперационный топографический астигматизм роговицы; – вектор хирургически индуцированного астигматизма (surgically-induced astigmatism) (SIA) – астигматическое изменение величины и оси, которое удалось достигнуть с помощью рефракционной операции (в идеале TIA=SIA); – вектор разницы (DV) – вектор, является показателем результата проведенной рефракционной операции, при идеальном раскладе этот вектор должен равняться нулю. В иных случаях он указывает на величину необходимой докоррекции астигматизма для достижения намеченного результата [81-83].

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ
ГЛАВА 3. АНАЛИЗ РЕФРАКЦИОННОГО ЭФФЕКТА
ФЕМТОЛАЗЕР-АССИСТИРОВАННОЙ ЭКСТРАКЦИИ
РОГОВИЧНОЙ ЛЕНТИКУЛЫ ЧЕРЕЗ МАЛЫЙ ОПЕРАЦИОННЫЙ
ДОСТУП В КОРРЕКЦИИ МИОПИИ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ

Несмотря на значительный накопленный клинический опыт и многочисленные научные исследования, механизмы формирования рефракционного эффекта после операции ФЭРЛ с учетом исходных показателей разрешающей способности глаза, оптических характеристик и структурных параметров роговицы остаются не до конца изученными.

Это определило цель данного этапа исследования, направленного на оценку эффективности, стабильности, предсказуемости и безопасности фемтолазер-ассистированной экстракции роговичной лентиккулы через малый операционный доступ при коррекции миопии различной степени.

Для решения поставленной цели был проведен сравнительный анализ результатов исследования разрешающей способности глаза и структурных характеристик роговицы у пациентов с миопией слабой, средней и высокой степени в предоперационном периоде, на 1 и 5 сутки через 3, 6, 12 месяцев после операции.

**3.1. Оценка рефракционного эффекта фемтолазер-ассистированной
экстракции роговичной лентиккулы через малый операционный
доступ при миопии слабой степени**

Клиническая группа представлена 42 пациентами (42 глаза) с миопией слабой степени (сфера $-1,53 \pm 0,51$), прооперированных по стандартной технологии ФЭРЛ (Таблица 6).

Таблица 6 – Демографическая и клиническая характеристика пациентов,
 $M \pm \sigma$

Показатели	Миопия слабой степени $M \pm \sigma$
Количество глаз	42
Возраст, лет	28,5±8,23
Пол М, % Ж, %	59,1 % 40,9 %
Сила преломления роговицы, дптр	43,89±2,41
Аксиальная длина глаза, мм	24,05±0,78
Некорригированная острота зрения	0,13±0,1
Корригированная острота зрения	1,0±0,003
Толщина роговицы, мкм	537±28,73
Сферический компонент рефракции, дптр	-1,53±0,51
Цилиндрический компонент рефракции, дптр	-1,0±0,54
Сферозэквивалент, дптр	-2,03±0,72

При проведении операции с использованием стандартного расчета ее параметров на первые сутки послеоперационного периода острота зрения вдаль в 79% соответствовала 0,8 и выше, а в 45 % составила 1,0 и выше, в среднем $0,97 \pm 0,07$. Максимальные показатели остроты зрения были достигнуты к году и составили в среднем $0,98 \pm 0,08$ (Рисунок 2).

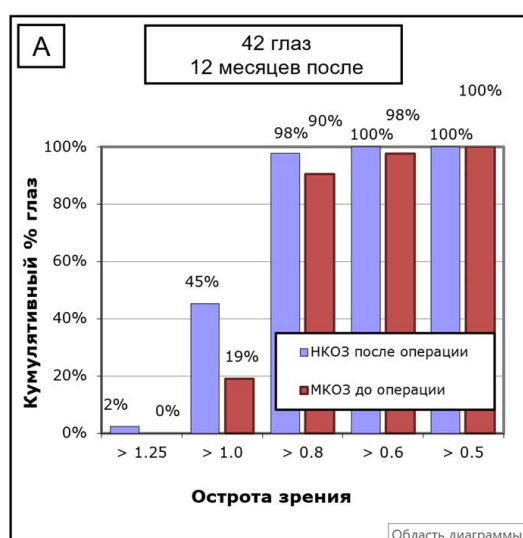


Рисунок 2 – Распределение пациентов в зависимости от НКОЗ через 12 месяцев после операции и МКОЗ до операции в кумулятивном представлении

Формирование рефракционного эффекта характеризовалось умеренным гиперметропическим сдвигом рефракции на первые и пятые сутки после операции, который в среднем составил $+0,06 \pm 0,3$ дптр. К трем месяцам после операции сферический эквивалент был максимально приближен к эмметропии, а через 12 месяцев был получен рефракционный эффект, соответствующий в среднем $-0,08 \pm 0,45$ дптр (Рисунок 3).

К году отклонение от расчетной рефракции не превышало $\pm 1,0$ дптр в 100% случаев; отклонение $\pm 0,5$ дптр было достигнуто при проведении ФЭРЛ по стандартной технологии у 93 % пациентов (Рисунок 4).

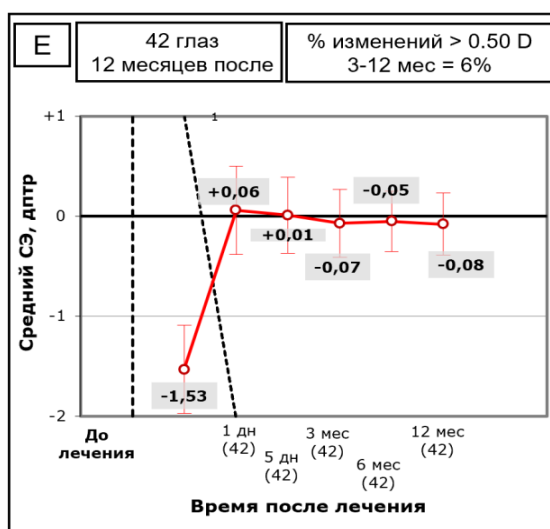


Рисунок 3 – Динамика изменения сферического эквивалента (СЭ) рефракции в различные сроки послеоперационного периода у пациентов с миопией слабой степени, прооперированных методом ФЭРЛ

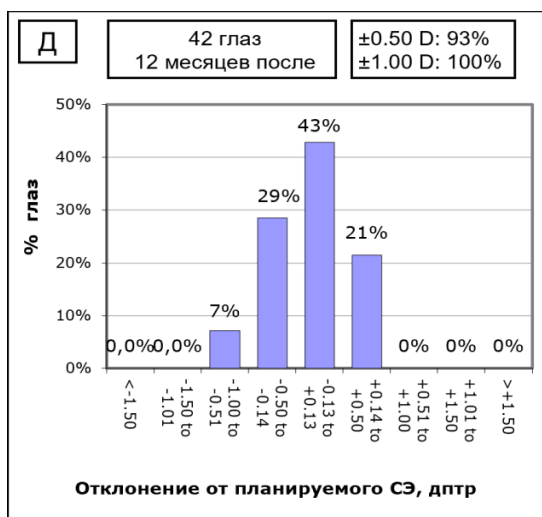


Рисунок 4 – График распределения пациентов в зависимости от сферического эквивалента в позднем послеоперационном периоде после операции ФЭРЛ

В тоже время, было установлено, что удаление лентикулы через малый доступ при малых степенях миопии сопровождается определенными техническими трудностями, обусловленными низкой механической прочностью лентикулы, что затрудняет ее отсепаровку и извлечение.

Анализ результатов коррекции миопии слабой степени методом ФЭРЛ, проведенной по стандартным расчетам параметров операции позволил установить, что при коррекции миопии силой от -0,5 до -3,0 дптр толщина лентикулы варьировала от 30 до 60 мкм, составляя практически половину от толщины лентикулы, удаляемой при миопии средней степени. В 11,9 % случаев в ходе операции наблюдались осложнения, обусловленные низкой прочностью удаляемой лентикулы: ее разрыв и надрыв, неполное извлечение, приводящее в послеоперационном периоде к формированию индуцированного иррегулярного астигматизма, а также дефект эпителия в зоне доступа (Рисунок 5).

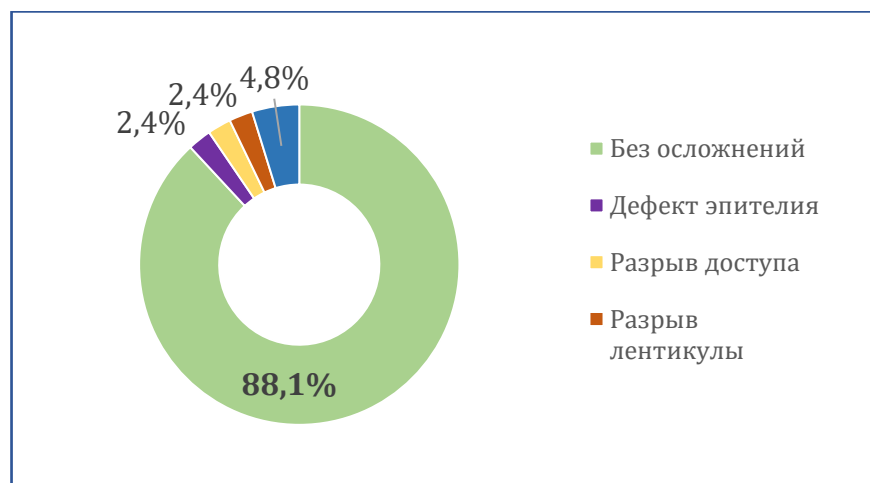


Рисунок 5 – Диаграмма распределения интраоперационных и послеоперационных осложнений ФЭРЛ при коррекции миопией слабой степени

Полученные данные подтвердили необходимость и актуальность усовершенствования технологии с целью нивелирования представленных выше осложнений, повышения безопасности и эффективности коррекции миопии слабой степени методом ФЭРЛ.

3.2. Оценка рефракционного эффекта фемтолазер-ассистированной экстракции роговичной линтикулы через малый операционный доступ при миопии средней степени

Клиническая группа представлена 68 пациентами (68 глаз) с миопией средней степени (сфера $-4,11 \pm 0,65$), прооперированных по стандартной технологии ФЭРЛ (Таблица 7).

Таблица 7 – Демографическая и клиническая характеристика пациентов, $M \pm \sigma$

Показатели	Миопия средней степени, $M \pm \sigma$
Количество глаз	68
Возраст, лет	$28,5 \pm 4,1$
Пол М, %	55,9 %
Ж, %	44,1 %
Сила преломления роговицы, дптр	$44,23 \pm 1,34$
Аксиальная длина глаза, мм	$25,12 \pm 1,2$
Некорригированная острота зрения	$0,06 \pm 0,03$
Корригируемая острота зрения	$0,98 \pm 0,04$
Толщина роговицы, мкм	$561,8 \pm 33,4$
Сферический компонент рефракции, дптр	$-4,11 \pm 0,65$
Цилиндрический компонент рефракции, дптр	$-0,83 \pm 0,39$
Толщина удаленной ткани, мкм	$101,2 \pm 38,9$
Диаметр оптической зоны, мм	$6,71 \pm 0,37$
Толщина роговичного клапана, мкм	$118 \pm 4,3$

В первые сутки острота зрения после операции ФЭРЛ варьировала от 0,7 до 1,0, составляя в среднем $0,89 \pm 0,08$. К 5 суткам после операции острота у прооперированных пациентов значительно улучшилась и составила в среднем

0,96±0,08. Такая же тенденция сохранялась и через 3 месяца наблюдения и составила 1,01±0,04.

Как видно из представленной Таблицы 8, оценка отдаленного послеоперационного периода показала, что острота зрения через 6 месяцев достигла 1,02±0,09, а к году после операции данный показатель у пациентов после ФЭРЛ составил в среднем 1,02±0,11.

Таблица 8 – Динамика некорригированной остроты зрения у пациентов после операции ФЭРЛ в различные сроки послеоперационного периода, М± σ

Сроки наблюдения после операции	ФЭРЛ
1 сутки	0,89±0,08
5 сутки	0,96±0,12
3 месяц	1,01±0,04
6 месяц	1,02±0,09
12 месяцев	1,02±0,11

Важно подчеркнуть, что острота зрения через 12 месяцев после операции ФЭРЛ от 0,8 до 1,0 достигнута в 100 % случаев; 1,0 и выше в 94 %. Как видно из представленного графика на Рисунке 6, НКОЗ на всех сроках значительно улучшилась.

У пациентов, прооперированных методом ФЭРЛ индекс эффективности (соотношение послеоперационной НКОЗ к предоперационной МКОЗ) соответствовал 1,06, что свидетельствует о высокой результативности данного метода коррекции миопии.

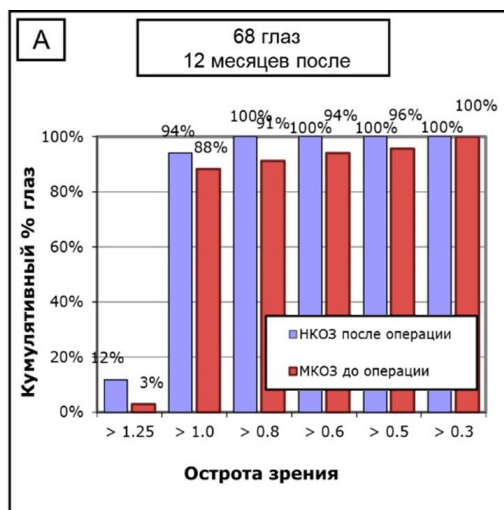


Рисунок 6 - Распределение пациентов в зависимости от НКОЗ через 12 месяцев после операции и МКОЗ до операции в кумулятивном представлении

Важным показателем безопасности рефракционных операций является соотношение между скорректированной остротой зрения в предоперационном периоде и через 12 месяцев после операции. У пациентов, оперированных методом ФЭРЛ, не наблюдалось снижения остроты зрения и потери строчек (Рисунок 7). Важно обратить внимание на то, что превышение дооперационных показателей остроты зрения после операции ФЭРЛ произошло в 10 % случаев, что указывает на высокую степень безопасности лентикулярной технологии при фемтолазерной коррекции миопии средней степени.

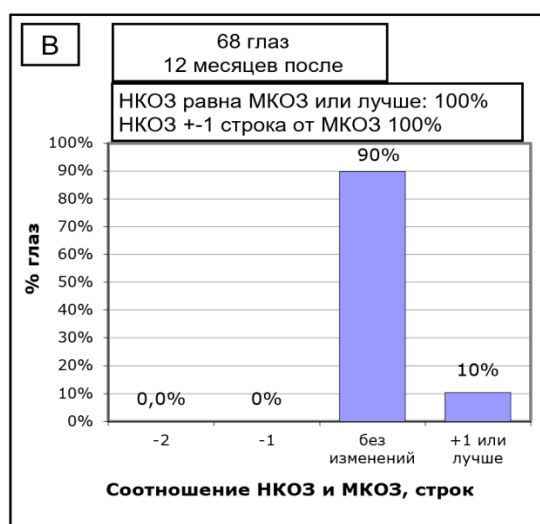


Рисунок 7 – Гистограмма изменения скорректированной остроты зрения у пациентов с миопией средней степени после рефракционной операции ФЭРЛ в отдаленный послеоперационный период

Еще одним критерием безопасности является индекс, который рассчитывают по соотношению максимально скорректированной остроты зрения, полученной после операции к исходной корректируемой остроте зрения пациентов. Было установлено, что после операции ФЭРЛ МКОЗ соответствовала или была лучше, чем максимально скорректированная острота зрения перед операцией, индекс безопасности соответствовал 1,04 (Рисунок 8).

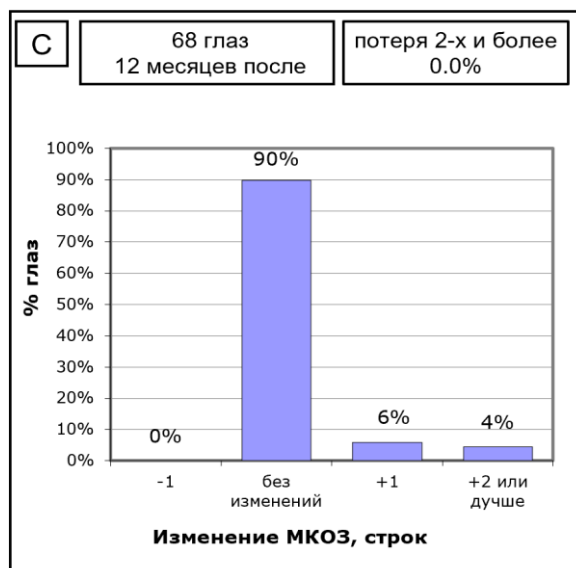


Рисунок 8 – Гистограмма соотношения некорректированной послеоперационной остроты зрения к исходной скорректированной остроте зрения у пациентов в отдаленный послеоперационный период после операции ФЭРЛ

У пациентов с миопией средней степени, прооперированных методом ФЭРЛ, на 1 и 5 сутки после операции был получен умеренный гиперметропический сдвиг рефракции, сферический компонент на первые сутки варьировал от 0 до +1,25 дптр, составив в среднем $+0,24 \pm 0,44$ дптр, на пятые сутки $+0,22 \pm 0,17$ дптр. К 12 месяцам после операции отмечалось сохранение незначительного гиперметропического компонента рефракции

+0,10±0,31 дптр, что не оказывало негативного влияния на остроту зрения пациентов (Рисунок 9).

Была отмечена высокая устойчивость рефракционного эффекта, так как доля пациентов с отклонением рефракции более 0,5 дптр составила всего лишь 6%.

После операции ФЭРЛ сферический эквивалент в 100% случаев находился в пределах ±1,0 дптр, в 93% случаев в пределах ±0,5 дптр, составив в среднем +0,1±0,31 дптр (Рисунок 10).

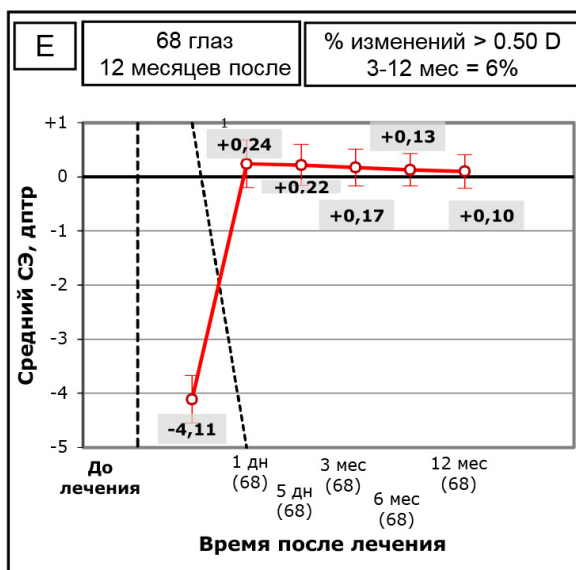


Рисунок 9 – Динамика изменения сферического эквивалента (СЭ) рефракции в различные сроки послеоперационного периода у пациентов, прооперированных методом ФЭРЛ

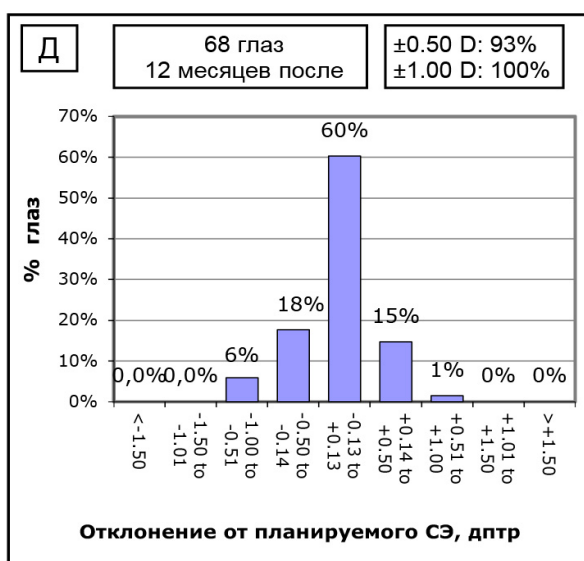


Рисунок 10 – График распределения пациентов в зависимости от сферического эквивалента в позднем послеоперационном периоде после операции ФЭРЛ

В целом, полученные результаты свидетельствовали о том, что коррекция миопии средней степени с помощью удаления лентикулы через малый доступ у пациентов с исходными показателями оптической системы глаза, не выходящими за пределы среднестатистических значений, характеризуется высокой степенью эффективности, безопасности и предсказуемости полученных результатов.

3.3. Оценка рефракционного эффекта фемтолазер-ассистированной экстракции роговичной лентикулы через малый операционный доступ при миопии высокой степени

На следующем этапе работы проведен анализ результатов коррекции миопии высокой степени методом ФЭРЛ.

Группу исследования составили 55 пациентов, средний возраст $29,71 \pm 4,71$ лет, сферический эквивалент рефракции - $7,52 \pm 0,66$ дптр (Таблица 9).

Было установлено, что полностью нивелировать миопическую рефракцию в этих случаях и достичь рефракционного результата $\pm 1,0$ дптр удалось лишь у 71 % пациентов, $\pm 0,5$ дптр в 51% (Рисунок 11).

В остальных случаях коррекция миопии проводилась с заведомо планируемым остаточным рефракционным эффектом. При этом исходно степень миопии варьировала от -6,25 до -10 дптр (Таблица 9).



Рисунок 11 – График распределения пациентов (% глаз) с миопией высокой степени в зависимости от полученного рефракционного эффекта после операции ФЭРЛ при стандартном расчете параметров операции (планируемый СЭ - $\pm 0,5$ дптр)

Таблица 9 – Демографическая и клиническая характеристика пациентов, $M \pm \sigma$

Показатели	Миопия высокой степени
Количество глаз	55
Возраст, лет	29,71 \pm 4,71
Пол М, %	46,4 %
Ж, %	53,6 %
Сила преломления роговицы, дптр	43,29 \pm 1,31
Аксиальная длина глаза, мм	26,18 \pm 0,55
Некорригированная острота зрения	0,04 \pm 0,15
Корригируемая острота зрения	0,88 \pm 0,18
Толщина роговицы, мкм	536,48 \pm 24,06
Сферический компонент рефракции, дптр	-6,94 \pm 0,67
Цилиндрический компонент рефракции, дптр	-1,15 \pm 0,84
Сферэквивалент, дптр	-7,52 \pm 0,66

Было установлено, что в раннем послеоперационном периоде (1 и 5 сутки), острота зрения пациентов, прооперированных методом ФЭРЛ по стандартной технологии, варьировала от 0,2 до 0,8, составляя в среднем $0,43 \pm 0,16$. К 5 суткам после операции острота зрения незначительно улучшилась до $0,47 \pm 0,16$. Такая тенденция сохранялась через 3 месяца наблюдения $0,47 \pm 0,22$. К году параметры некорригированной остроты зрения практически не изменились и соответствовали $0,58 \pm 0,19$ (Рисунок 12). Корректированная острота зрения составляла $0,91 \pm 0,07$.

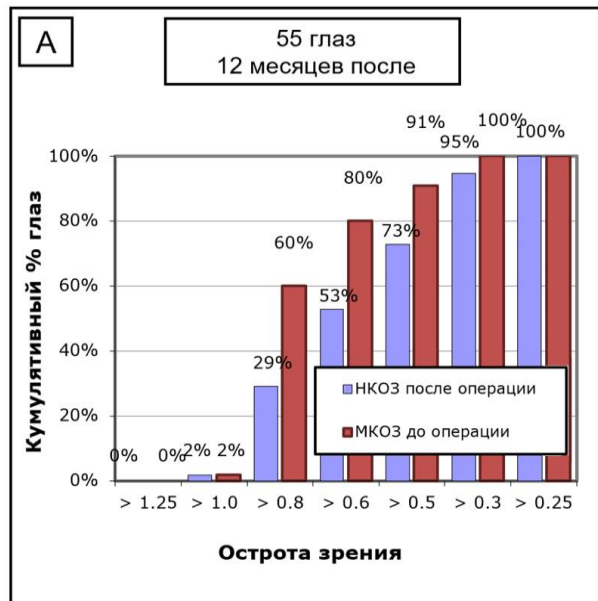


Рисунок 12 – Распределение пациентов (кумулятивный % глаз) с миопией высокой степени в зависимости от остроты зрения, полученной через 12 месяцев после операции ФЭРЛ

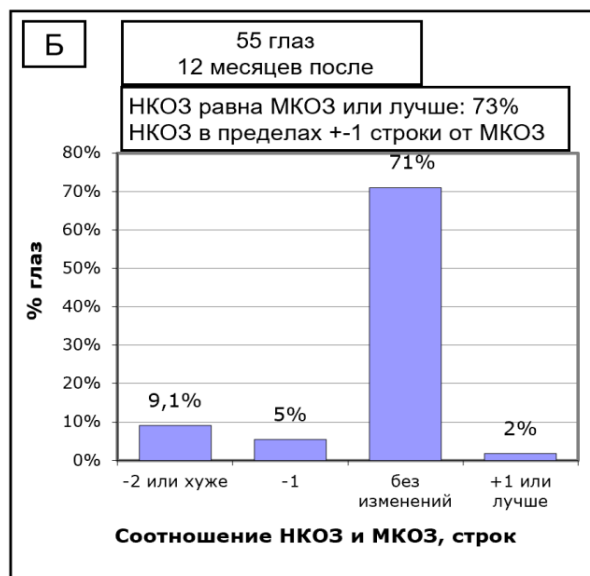


Рисунок 13 – Гистограмма соотношения некорректированной послеоперационной остроты зрения к исходной корригированной остроте зрения у пациентов с миопией высокой степени в отдаленный послеоперационный период после операции ФЭРЛ

Формирование рефракционного эффекта характеризовалось получением на первые сутки после операции остаточной миопии, сферический компонент которой варьировал от -0,75 до -3,0 дптр, составив в среднем $-1,90 \pm 0,69$ дптр, на пятые сутки $-1,86 \pm 0,57$ дптр. Данный эффект сохранялся на всех этапах послеоперационного периода наблюдения. К 12 месяцам после операции, сферический компонент рефракции составил $-1,96 \pm 0,29$ дптр (Рисунок 14). То есть, у части пациентов, прооперированных по стандартной технологии, не был достигнут квалифицированный рефракционный результат.

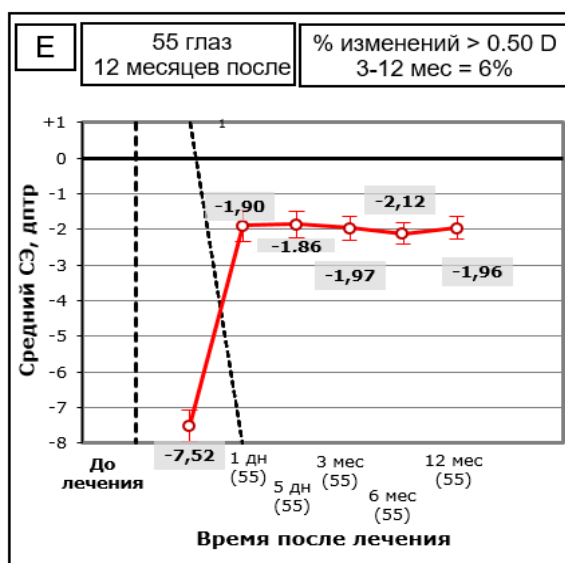


Рисунок 14 – Динамика изменения сферического эквивалента (СЭ) рефракции в различные сроки послеоперационного периода у пациентов, прооперированных методом ФЭРЛ по стандартной технологии

Отклонение от расчетной рефракции $\pm 1,0$ дптр было отмечено в 71 %; $\pm 0,5$ дптр в 51% случаев, то есть отклонение от планируемой рефракции более одной диоптрии было получено у 29 % пациентов (Рисунок 15).



Рисунок 15 – График распределения пациентов в зависимости от сферического эквивалента, полученного в позднем послеоперационном периоде после операции ФЭРЛ по стандартной технологии

Анализ результатов коррекции миопии высокой степени методом ФЭРЛ показал недостаточную эффективность, обусловленную исходно неблагоприятными для кераторефракционной хирургии характеристиками оптической системы глаза, при которых стандартный расчет параметров операции с соблюдением правил безопасности в 71 % случаев сопровождается отклонением от квалифицированного рефракционного эффекта в сторону миопии.

Таким образом, анализ полученных данных позволил установить, что:

- коррекция миопии слабой степени по стандартной технологии ФЭРЛ сопровождается в 11,9% случаев формированием интраоперационных и послеоперационных осложнений, обусловленных низкими прочностными характеристиками удаляемой линтикулы, что определило необходимость и актуальность изменения параметров операции с целью повышения эффективности и безопасности коррекции данного вида аметропии;

- коррекция миопии средней степени методом ФЭРЛ у пациентов с исходными показателями оптической системы глаза, не выходящими за

пределы среднестатистических значений, характеризуется высокой степенью эффективности, безопасности и предсказуемости полученных результатов;

- коррекция миопии высокой степени показала недостаточную эффективность стандартной технологии ФЭРЛ, обусловленную исходно неблагоприятными для кераторефракционной хирургии характеристиками оптической системы глаза, при которых стандартный расчет параметров операции с соблюдением правил безопасности в 71 % случаев сопровождается отклонением от квалифицированного рефракционного эффекта в сторону миопии.

Результаты данного этапа исследования продемонстрировали недостаточный уровень эффективности и безопасности стандартных расчетов технологии ФЭРЛ в коррекции миопии слабой и высокой степени, что определило необходимость и актуальность разработки математической модели формирования рефракционного эффекта и на этой основе усовершенствования базовой технологии.

ГЛАВА 4. ЗАКОНОМЕРНОСТИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ФОРМИРОВАНИЯ РЕФРАКЦИОННОГО ЭФФЕКТА ФЕМТОЛАЗЕР- АССИСТИРОВАННОЙ ЭКСТРАКЦИИ ЛЕНТИКУЛЫ ЧЕРЕЗ МАЛЫЙ ОПЕРАЦИОННЫЙ ДОСТУП

На сегодняшний день установлено, что операция ФЭРЛ сопровождается локализованным в пределах стромы и меньшим по сравнению с комбинированными фемто и эксимерлазерными технологиями, повреждающим действием на структуры глаза. В тоже время, пато и саногенетические механизмы заживления после фемтолазер-ассистированной экстракции лентиккулы через малый операционный доступ изучены недостаточно.

До сих пор не выяснены вопросы замедленного восстановления остроты зрения в раннем послеоперационном периоде, изменения слезной пленки на этапах послеоперационного заживления. Не определены факторы, определяющие «выживаемость» рефракционного эффекта, а также их взаимосвязь со структурными и ультраструктурными изменениями роговицы.

При этом выявление преимуществ и недостатков любой хирургической технологии, согласно принципам доказательной медицины, требует проведения сравнительного анализа с прототипом, наиболее полно соответствующим всем требованиям и задачам, предъявляемым к данной методике на современном этапе.

В качестве прототипа и группы сравнения выступали пациенты с миопией, прооперированные с использованием технологии ФемтоЛАЗИК. В исследование включали данные одного глаза пациента, выборка которого происходила с использованием таблицы случайных чисел.

Целью данного этапа работы явилось проведение сравнительного анализа клиничко-функциональных результатов фемтолазер-ассистированной экстракции роговичной лентиккулы через малый операционный доступ и

ФемтоЛАЗИК, определение корреляционных зависимостей между изучаемыми характеристиками глаза и содержанием регуляторных белков в слезе и на этой основе выявление закономерностей и механизмов изменения оптической системы глаза у пациентов с миопией на различных этапах послеоперационного периода.

Для решения поставленной цели был проведен сравнительный анализ результатов исследования в раннем (первые, пятые сутки), позднем (3 месяца) и отдаленном (6, 12 месяцев) послеоперационном периодах.

Оценивались изменения следующих параметров:

- разрешающая способность глаза;
- преломляющая сила роговицы;
- данные кератотопографии;
- уровень световой трансмиссии роговицы;
- характеристики слезной пленки;
- толщина корнеального эпителия;
- структурные изменения роговицы по данным ОКТ и ультраструктурные изменения по данным электронной микроскопии.

4.1. Закономерности изменения разрешающей способности глаза и оптических характеристик роговицы у пациентов с миопией средней степени, прооперированных с применением технологии фемтолазер-ассистированной экстракции роговичной линтикулы через малый операционный доступ

Пациенты обеих групп были сопоставимы по демографическим и клиническим характеристикам (Таблица 10).

Таблица 10 – Демографическая и клиническая характеристика пациентов,
 $M \pm \sigma$

Показатели	ФЭРЛ $M \pm \sigma$	ФемтоЛАЗИК $M \pm \sigma$	P, U
Количество глаз	68	84	
Возраст, лет	28,5±4,1	27,1±5,8	>0,05
Пол М, % Ж, %	55,9 % 44,1 %	46,4 % 53,6 %	
Сила преломления роговицы, дптр	44,23±1,34	43,97±1,32	>0,05
Аксиальная длина глаза, мм	25,12±1,2	25,01±0,83	>0,05
Некорригированная острота зрения	0,06±0,03	0,07±0,02	>0,05
Корригируемая острота зрения	0,98±0,04	0,97±0,11	>0,05
Толщина роговицы, мкм	561,8±33,4	552,5±37,0	>0,05
Сферический компонент рефракции, дптр	-4,11±0,65	-4,02±0,74	>0,05
Цилиндрический компонент рефракции, дптр	-0,83±0,39	-0,95±0,59	>0,05
Толщина удаленной ткани, мкм	101,2±38,9	68,6±31,25	<0,001*
Диаметр оптической зоны, мм	6,71±0,37	6,58±0,51	>0,05
Толщина роговичного клапана, мкм	118±4,3	116±5,34	<0,01*

*статистически достоверная разница ($p < 0,05$)

Было выявлено, что в раннем послеоперационном периоде (1 и 5 сутки), острота зрения пациентов, прооперированных методом ФЭРЛ, была достоверно ниже, чем в группе сравнения. Так, в первые сутки она варьировала от 0,7 до 1,0, составляя в среднем $0,89 \pm 0,08$, а в группе сравнения составляла от 0,8 до 1,1, в среднем $0,98 \pm 0,09$ ($p < 0,001$), достоверно превышая

значения пациентов, прооперированных методом ФЭРЛ. К 5 суткам после операции острота зрения в группе исследования значительно улучшилась, практически достигнув значения пациентов, прооперированных с помощью метода ФемтоЛАЗИК ($0,96 \pm 0,12$ и $0,99 \pm 0,06$, соответственно, $p > 0,05$). Такая тенденция сохранялась через 3 месяца наблюдения ($1,01 \pm 0,04$ и $1,00 \pm 0,05$, $p > 0,05$).

Однако оценка отдаленного послеоперационного периода показала преимущества операции ФЭРЛ. Острота зрения в основной клинической группе через 6 месяцев достигла $1,02 \pm 0,09$, а в группе сравнения $0,99 \pm 0,05$, $p = 0,01$. К году после операции данный показатель у пациентов после ФЭРЛ составил в среднем $1,04 \pm 0,11$, в группе сравнения $0,97 \pm 0,06$, $p < 0,0001$ (Таблица 11).

Таблица 11 – Динамика некорригированной остроты зрения у пациентов после операции ФЭРЛ и ФемтоЛАЗИК в различные сроки послеоперационного периода, $M \pm \sigma$

Сроки наблюдения после операции	ФЭРЛ $M \pm \sigma$	ФемтоЛАЗИК $M \pm \sigma$	p
1 сутки	$0,89 \pm 0,08$	$0,98 \pm 0,09$	$< 0,001^*$
5 сутки	$0,96 \pm 0,12$	$0,99 \pm 0,06$	0,06
3 месяц	$1,01 \pm 0,04$	$1,0 \pm 0,05$	0,18
6 месяц	$1,02 \pm 0,09$	$0,99 \pm 0,05$	$< 0,05^*$
12 месяцев	$1,02 \pm 0,11$	$0,97 \pm 0,06$	$< 0,05^*$

*статистически достоверная разница ($p < 0,05$)

Важно подчеркнуть, что острота зрения через 12 месяцев после операции ФЭРЛ от 0,8 до 1,0 достигнута в 100 % случаев; 1,0 и выше в 94 %, тогда как у пациентов, прооперированных методом ФемтоЛАЗИК, распределение было следующим: острота зрения от 0,8 до 1,0 достигнута в 95

%, показатель 1,0 и выше получен лишь у 83% пациентов (Рисунок 16). Как видно из представленных ниже графиков, НКОЗ после обеих технологий на всех сроках значительно улучшилась, но индекс эффективности имеет различия.

Так, у пациентов, прооперированных методом ФЭРЛ данный индекс (соотношение послеоперационной НКОЗ к предоперационной МКОЗ) был выше и соответствовал 1,06, в группе сравнения 0,98.

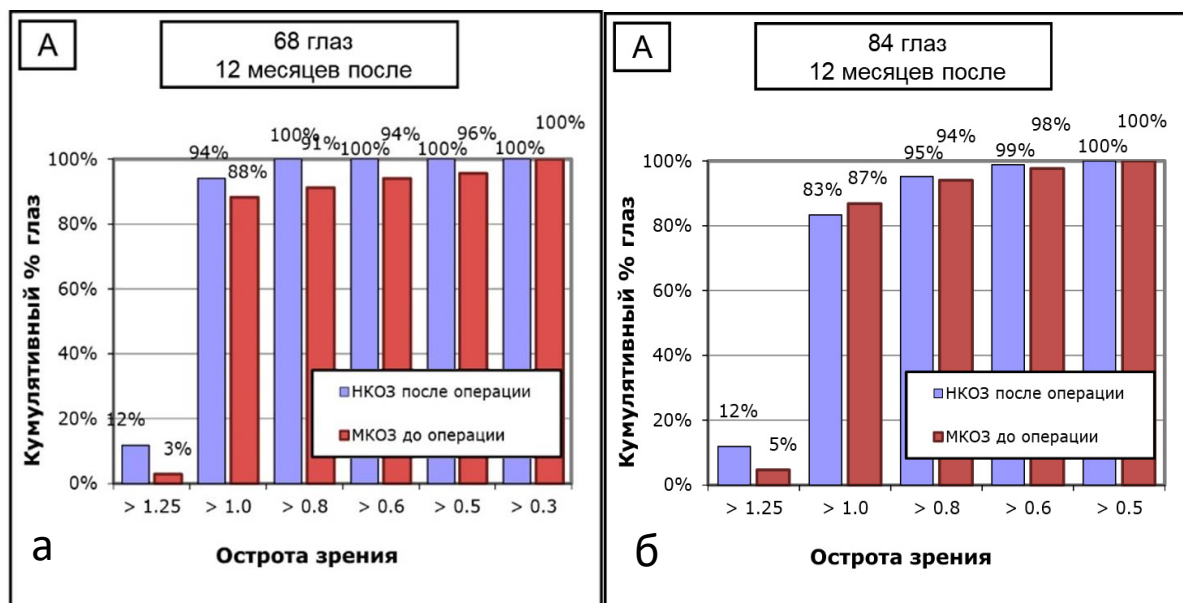


Рисунок 16 – Сравнение эффективности рефракционных операций в отдаленный послеоперационный период (распределение пациентов в зависимости от НКОЗ через 12 месяцев после операции и МКОЗ до операции в кумулятивном представлении)

а – ФЭРЛ; б - ФемтоЛАЗИК

Важным показателем безопасности рефракционных операций является разница между максимально скорректированной остротой зрения в предоперационном периоде и через 12 месяцев после операции. У пациентов, оперированных методом ФЭРЛ, к году после операции потери строчек не отмечено. Тогда как после операции ФемтоЛАЗИК лишь в одном случае было выявлено снижение остроты зрения на 1 строчку, снижение зрения на 2 строчки и более не наблюдалось (Рисунок 17). Важно обратить внимание на

то, что превышение дооперационных показателей остроты зрения после операции ФЭРЛ произошло в 10% случаев, а после ФемтоЛАЗИК у 8% пациентов, что указывает на большую степень безопасности лентикулярной технологии при фемтолазерной коррекции миопии средней степени.

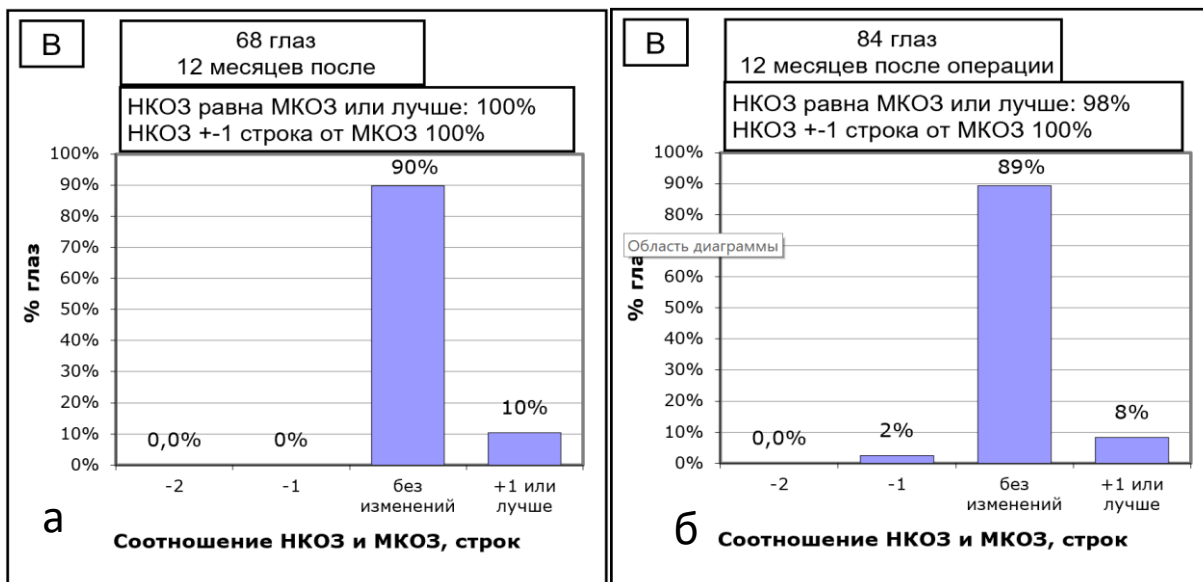


Рисунок 17 – Гистограмма изменения скорректированной остроты зрения у пациентов с миопией средней степени после рефракционных операций в отдаленный послеоперационный период

а - ФЭРЛ

б - ФемтоЛАЗИК

Индекс безопасности после операции ФЭРЛ соответствовал 1,04, при этом превышение дооперационных показателей на 1 строчку отмечено в 6%, а на две строчки в 4% случаев (Рисунок 18).

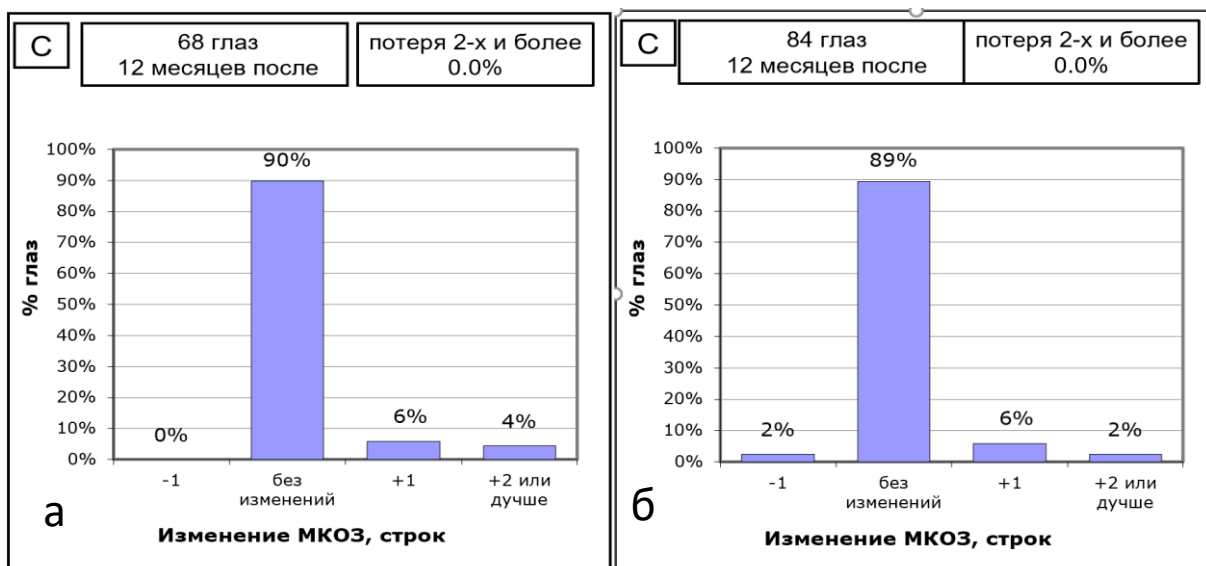


Рисунок 18 – Гистограмма соотношения некорректированной послеоперационной остроты зрения к корригированной исходной после операции в отдаленный послеоперационный период

а - ФЭРЛ

б - ФемтоЛАЗИК

После операции ФемтоЛАЗИК результаты были иными. НКОЗ, соответствующая или превышающая максимально корригируемые значения установлена у 89% пациентов, индекс безопасности соответствовал 1,0, а доля пациентов с потерей менее одной строчки, составила 100% случаев (Рисунок 18).

При этом необходимо акцентировать внимание на отсутствии интра- и послеоперационных осложнений, влияющих на рефракционный результат в обеих группах.

Динамика изменения клинической рефракции так же имела принципиальные отличия в двух группах (Рисунок 19).

Так, у пациентов с миопией средней степени, прооперированных методом ФЭРЛ, на 1 и 5 сутки после операции был получен умеренный гиперметропический сдвиг рефракции, сферический компонент на первые сутки варьировал от 0 до +1,25 дптр, составив в среднем $+0,24 \pm 0,44$ дптр, на пятые сутки $+0,22 \pm 0,17$ дптр. К 12 месяцам после операции отмечалось

сохранение незначительного гиперметропического компонента рефракции $+0,10 \pm 0,31$, что не оказывало негативного влияния на остроту зрения пациентов.

Операция ФемтоЛАЗИК характеризовалась по сравнению с ФЭРЛ меньшей устойчивостью рефракционного эффекта. У пациентов данной группы на 1 и 5 сутки, а также через 3 месяца после лазерной коррекции миопии отмечен высокий рефракционный эффект и соответствующие этому оптимальные показатели остроты зрения (Рисунок 19).

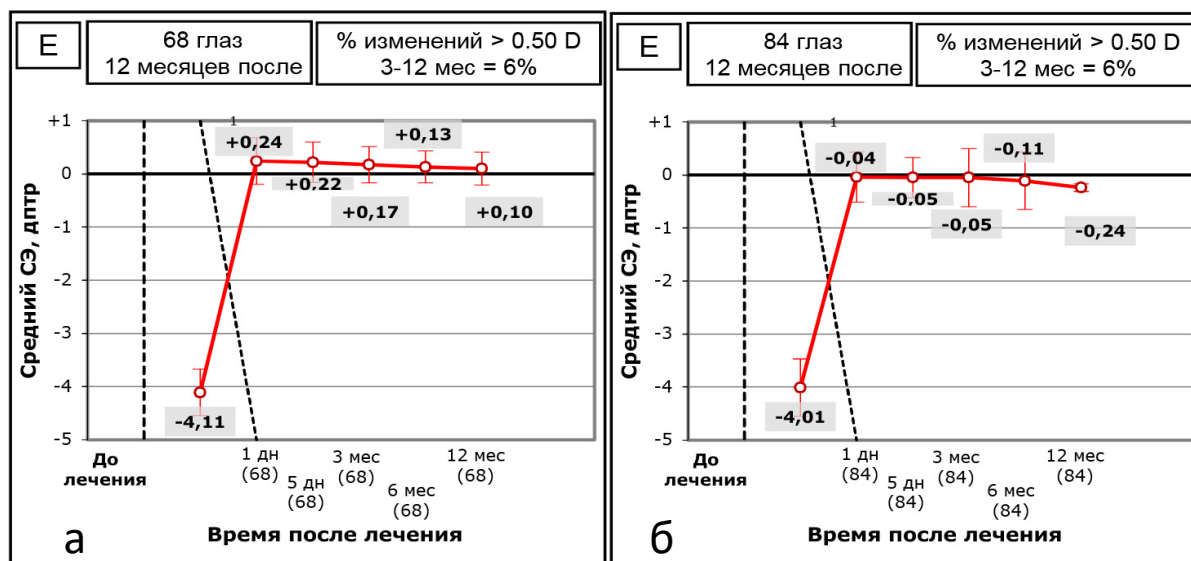


Рисунок 19 – Динамика изменения сферического эквивалента (СЭ) рефракции в различные сроки послеоперационного периода у пациентов
 а - ФЭРЛ
 б - ФемтоЛАЗИК

В первые, пятые сутки после операции ФемтоЛАЗИК показатели рефракции были следующими: сферический компонент варьировал от $-0,75$ до $+0,75$, составив в среднем $-0,04 \pm 0,54$ дптр и $-0,05 \pm 0,46$. В тоже время к году, у пациентов данной группы был отмечен умеренный регресс рефракционного результата, полученная рефракция варьировала от $-1,25$ до $+1,0$ и составила в среднем $-0,24 \pm 0,52$ дптр, что с одной стороны объясняло недостаточно высокую кумулятивную остроту зрения в отдаленном послеоперационном

периоде, а с другой стороны свидетельствовало о более длительных процессах ремоделирования роговицы.

Несмотря на то, что устойчивость рефракционного эффекта в обеих группах была сопоставима, так как доля пациентов с отклонением рефракции более 0,5 дптр оставила 6%, в тоже время предсказуемость рефракционного результата имела достоверные отличия.

После операции ФЭРЛ сферический эквивалент в 100% случаев находился в пределах $\pm 1,0$ дптр, в 93% случаев в пределах $\pm 0,5$ дптр, составив в среднем $+0,1 \pm 0,31$ дптр.

У пациентов, прооперированных по технологии ФемтоЛАЗИК отклонение от расчетной рефракции $\pm 1,0$ дптр было получено в 99%; $\pm 0,5$ дптр в 83 % случаев, из них отклонение в $\pm 0,25$ дптр достигнуто лишь у 60% пациентов, еще в 14 % случаев наблюдался умеренный регресс, достигающий до -0,5 -1,5 дптр (Рисунок 20).

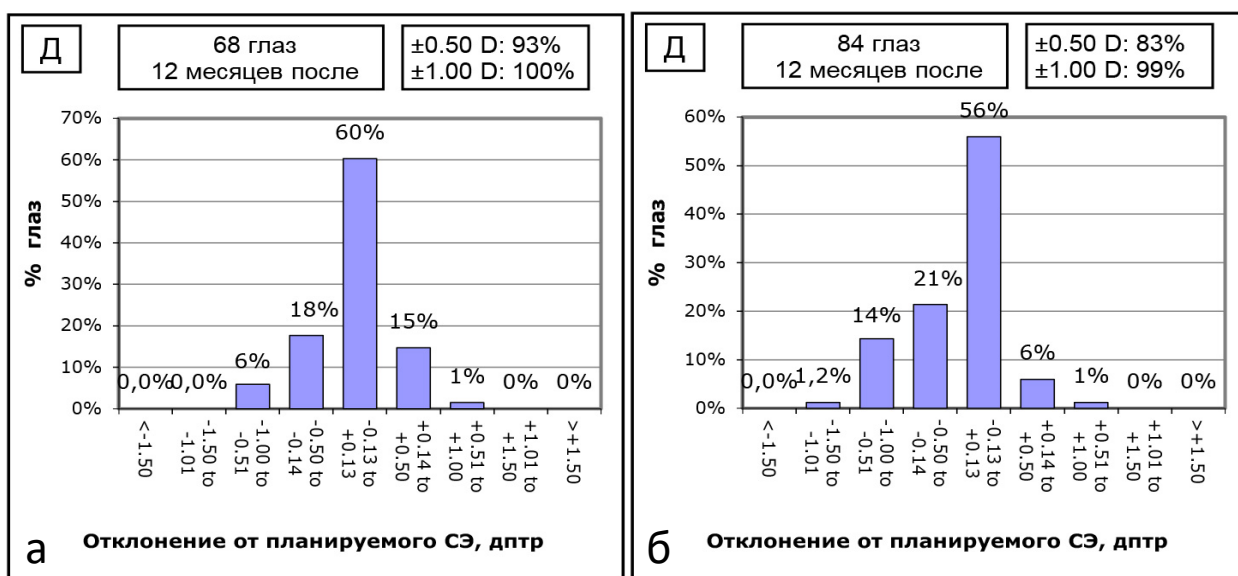


Рисунок 20 – График распределения пациентов в зависимости от сферического эквивалента в позднем послеоперационном периоде

а - ФЭРЛ

б - ФемтоЛАЗИК

Линейный регрессионный анализ позволил установить достоверную взаимосвязь между планируемым и полученным рефракционными результатами у пациентов обеих групп (Рисунок 21).

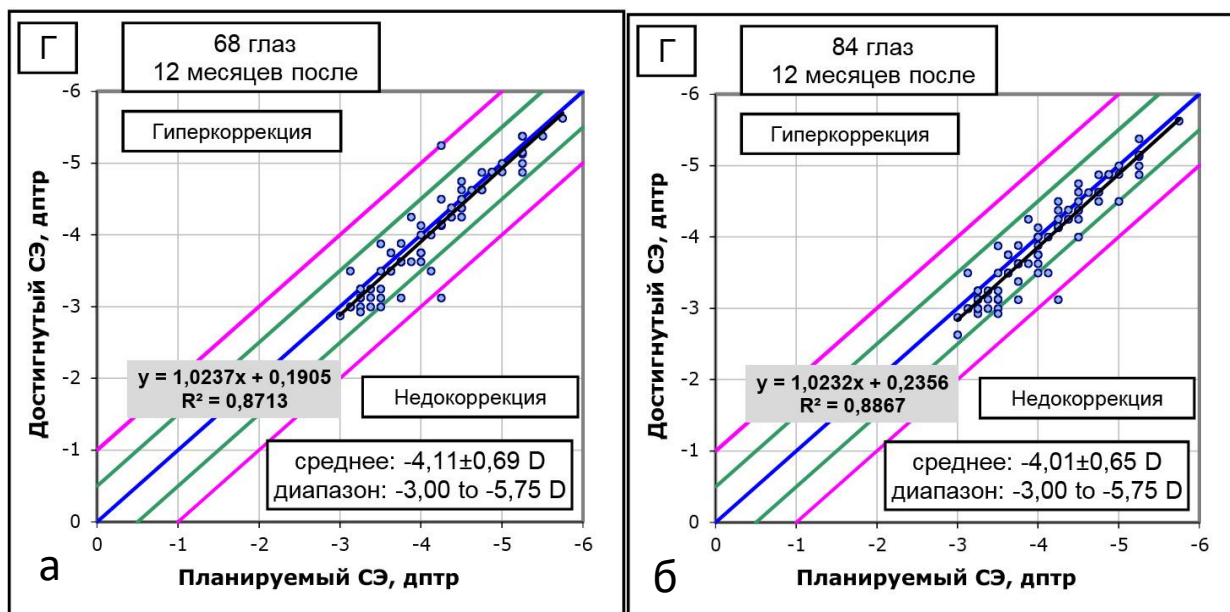


Рисунок 21 – Линейный регрессионный анализ зависимости между планируемым и полученным сферическим эквивалентом рефракции в группах после операции

а - ФЭРЛ

б - ФемтоЛАЗИК

Подтверждением этого являются данные, полученные при расчете кумулятивной частоты рефракционного регресса с построением кривой Каплан Майера (Рисунок 22).

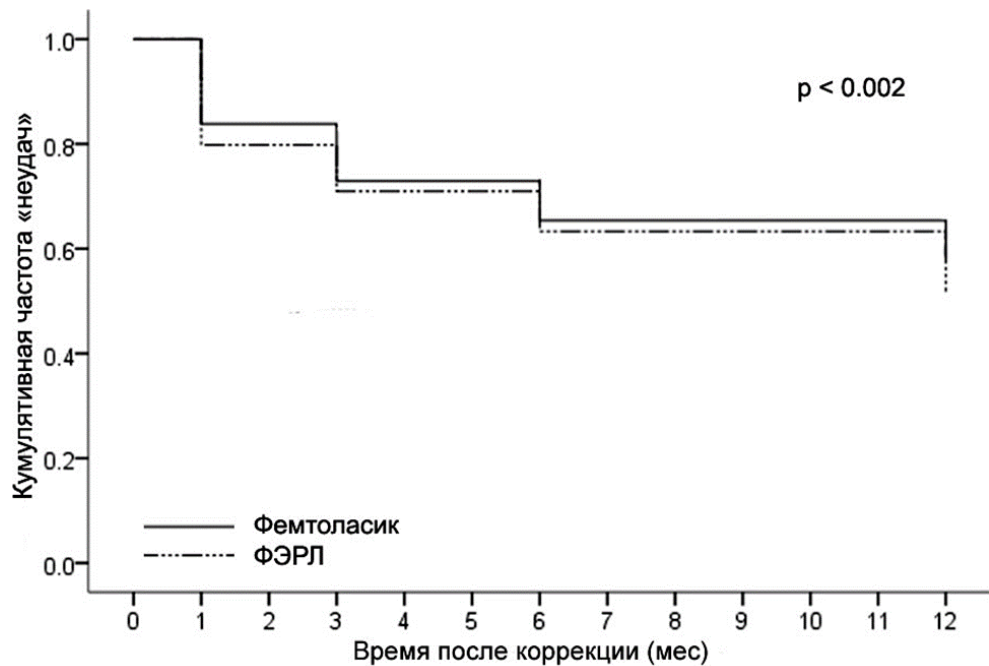


Рисунок 22 – Кумулятивная частота регресса рефракционного эффекта после коррекции миопии средней степени методами ФЭРЛ и ФемтоЛАЗИК (кривая Каплана – Майера).

Кумулятивная частота регресса рефракционного эффекта операции рассчитывалась с помощью построения кривой Каплан–Майера. Для проверки значимости различий был проведен логарифмического ранг – тест.

Модель можно выразить следующим образом:

$$h(t) = h_0(t) \exp(b_i X_i)$$

Где $h(t)$ - степень регресса в момент времени t для субъекта i с вектором ковариации (независимые переменные), X_i - ковариаты представлены показателями возраста, сферического эквивалента, кривизны роговицы, метода операции, толщины роговицы до и после операции и т. д., b_i - коэффициент регрессии, $h_0(t) \exp$ - вероятность миопического регресса, когда все поясняющие переменные равны нулю. При этом значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Кривая Каплан – Майера показала статистически значимую разницу между совокупными показателями выживаемости рефракционного эффекта по Лонг - ранговому тесту ($\chi^2 = 16,22, p < 0,002$).

Кумулятивная выживаемость рефракционного эффекта, рассчитанная с помощью построения кривой Каплана Майера без поправок на ковариаты, составила к году после операции в группе ФЭРЛ 58,79%, в группе ФемтоЛАЗИК 74,47% (отклонение от расчетной рефракции не более $\pm 0,5$ дптр), при этом длительность регресса в группе ФЭРЛ составила 5,24 месяцев, ФемтоЛАЗИК 8,92 месяца.

На следующем этапе проводилась детальная оценка топографических изменений роговицы с расчетом основных показателей: Q фактора, коэффициента формы роговицы, показателя средней торической фотоофтальмометрии, отклонение роговицы СИМ. Кроме того, для определения эффективности коррекции астигматизма в обеих группах был использован векторный анализ по Альпинсу.

Установлено, что через 3 месяца после ФЭРЛ отмечена небольшая гиперкоррекция цилиндрического компонента, на что указывают данные рассчитанного вектора хирургически индуцированного астигматизма (SIA), вектора различий (DV) и индекса коррекции, равного 1,04 (Рисунок 23).

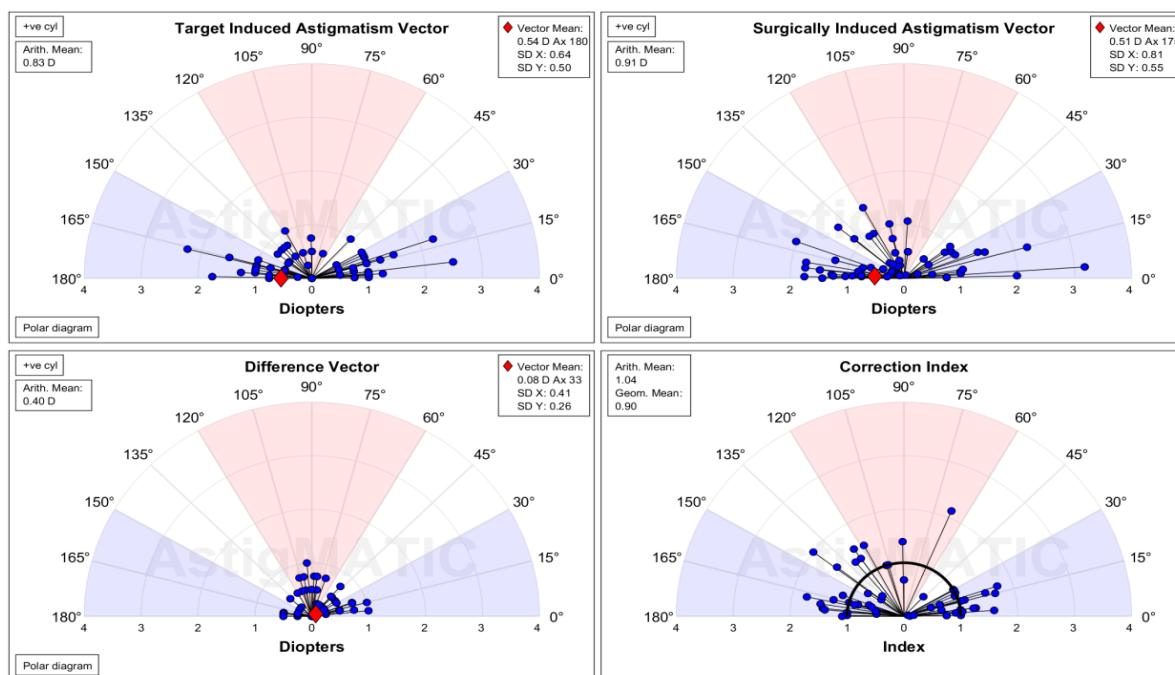


Рисунок 23 – Карта основных индексов векторного анализа у пациентов после ФЭРЛ в поздний послеоперационный период (3 месяца)

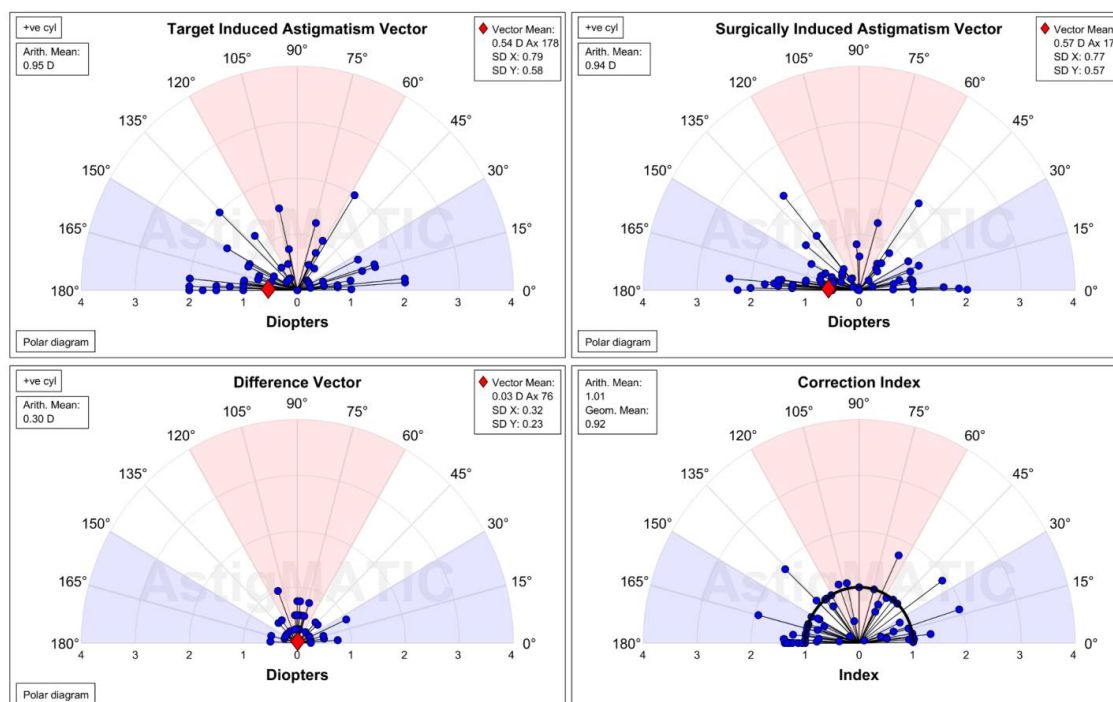


Рисунок 24 – Карта основных индексов векторного анализа у пациентов после ФемтоЛАЗИК в поздний послеоперационный период (3 месяца)

Фемтолазерная коррекция миопии средней степени по технологии ФемтоЛАЗИК продемонстрировала отсутствие момента гиперкоррекции, о чем свидетельствовали значения коррекционного индекса, который составил в среднем 1,01 (Рисунок 24).

Сравнительный анализ результатов коррекции цилиндрического компонента был проведена и через 12 месяцев после операции.

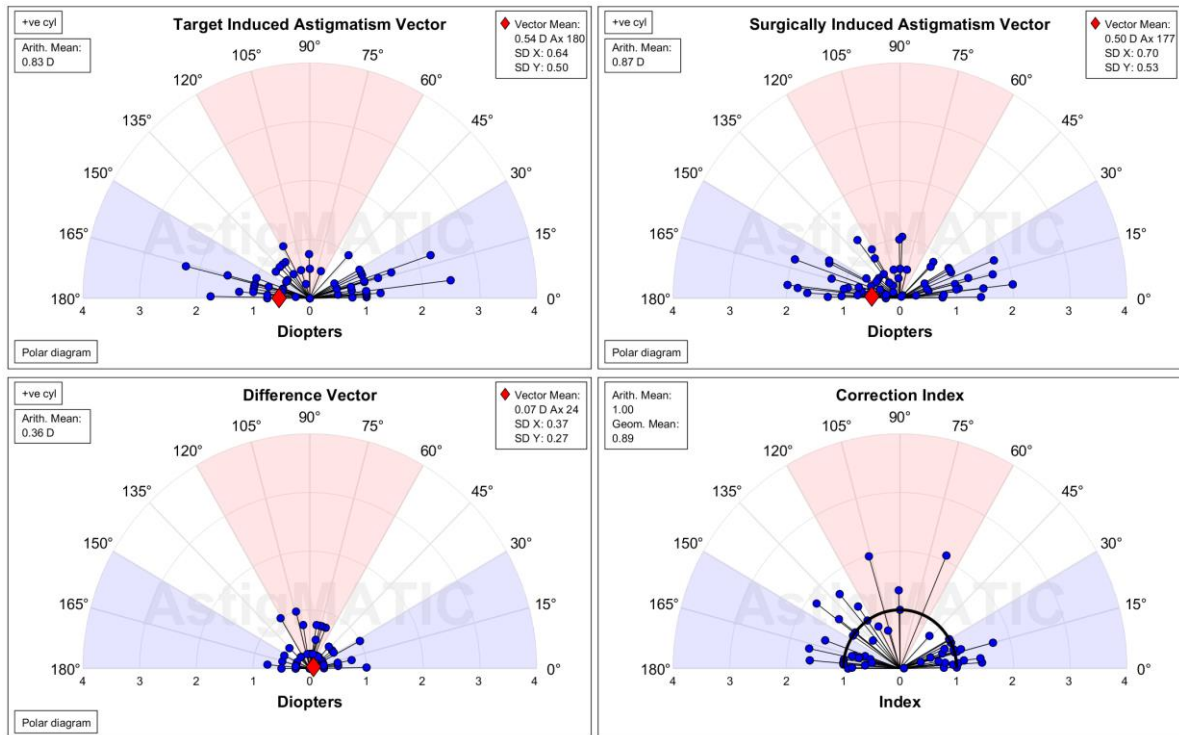


Рисунок 25 – Карта основных индексов векторного анализа у пациентов после ФЭРЛ в отдаленный послеоперационный период (1 год)

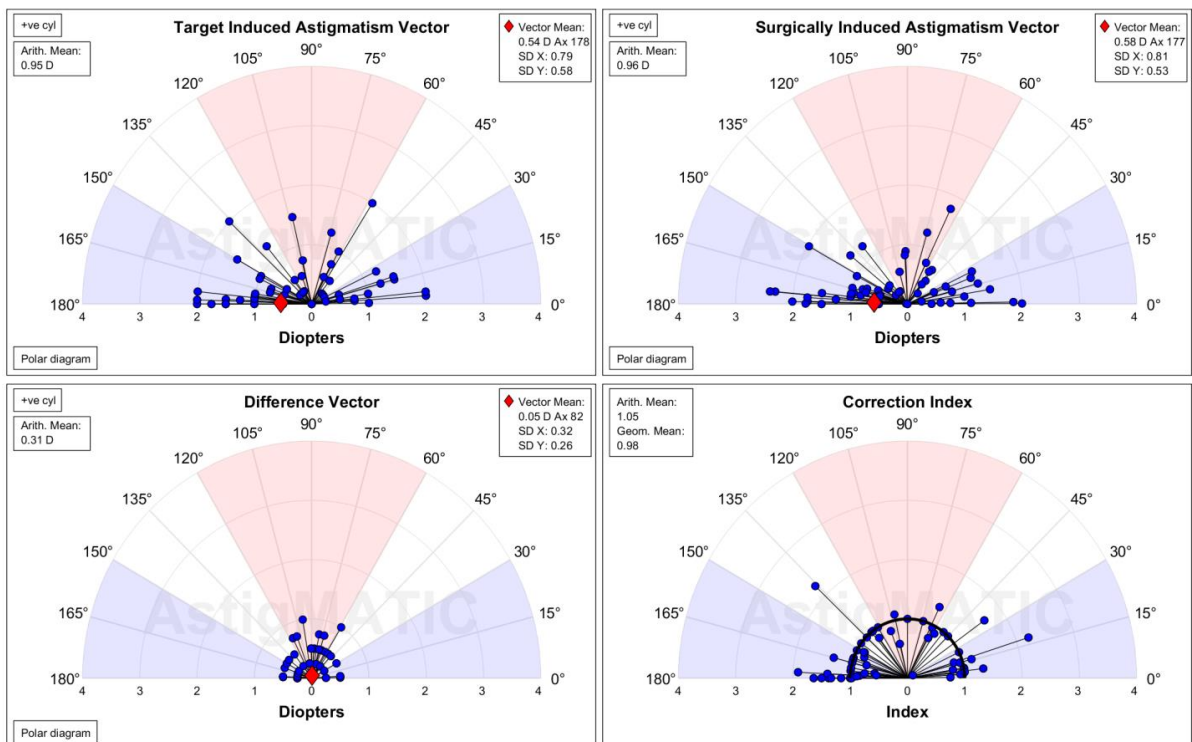
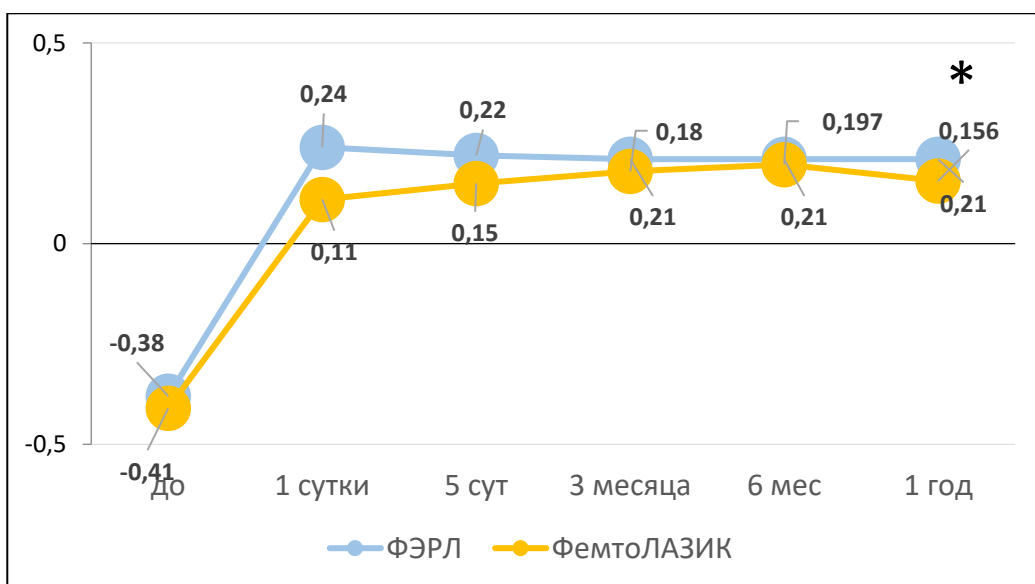


Рисунок 26 – Карта основных индексов векторного анализа у пациентов после ФемтоЛАЗИК в отдаленный послеоперационный период (1 год)

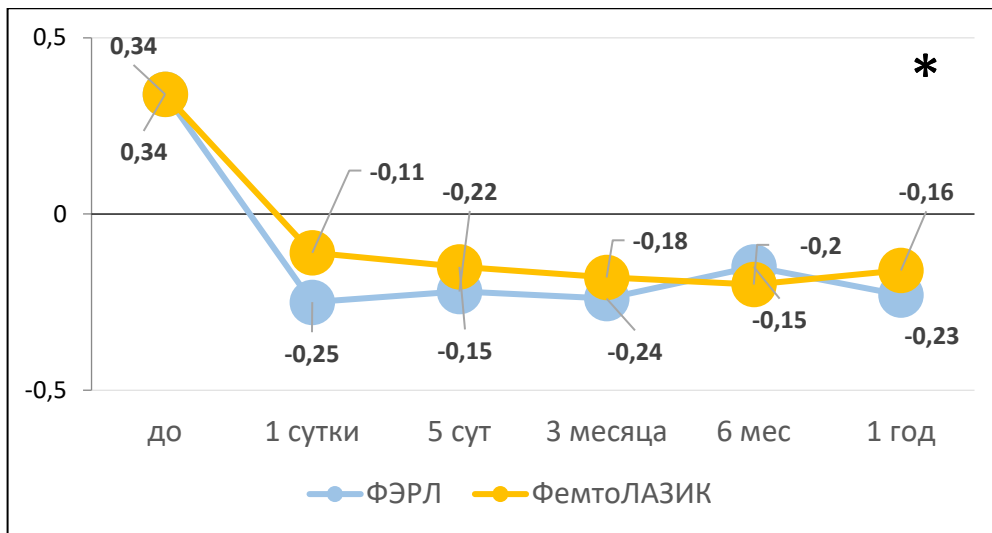
К году наблюдения в обеих группах сохранялась умеренная тенденция к гиперкоррекции астигматизма, составляющая в целом 0,36 дптр после операции ФЭРЛ и 0,31 дптр после операции ФемтоЛАЗИК. Сравнительный анализ полученных результатов, проведенный с использованием векторной системы по Альпинсу, позволяет говорить о возможности получения стабильного, предсказуемого и сопоставимого результата коррекции астигматизма в обеих группах (Рисунок 25, 26).

Оценка изменения показателей Q фактора и коэффициента формы, характеризующих асферичность роговицы, у пациентов обеих групп указывали на преобразование так называемой растянутой роговицы в «сжатую», при этом после операции ФЭРЛ данные отличались большей стабильностью на всех этапах наблюдения (Рисунок 27, 28).



*статистически достоверная разница ($p < 0,05$)

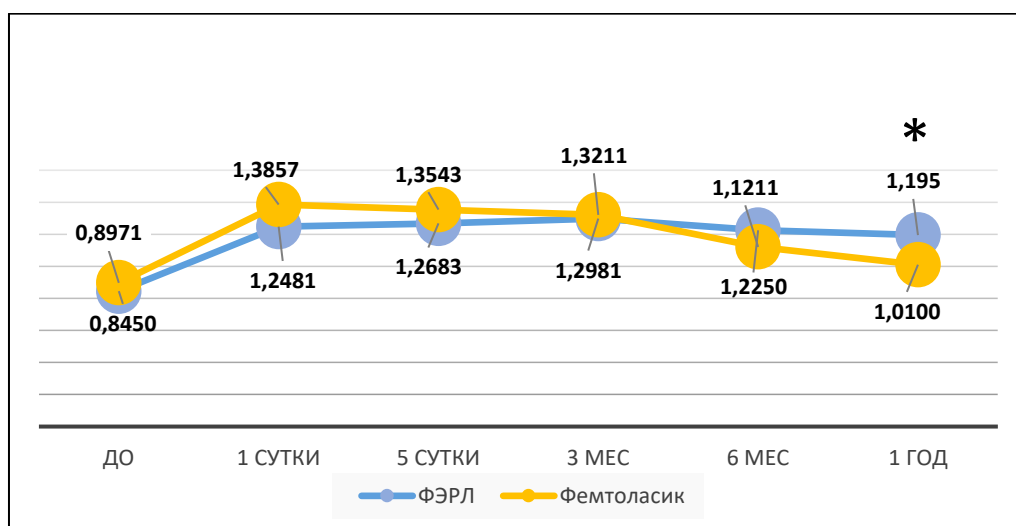
Рисунок 27 – Динамика изменения значений Q- фактора в различные сроки наблюдения



*статистически достоверная разница ($p < 0,05$)

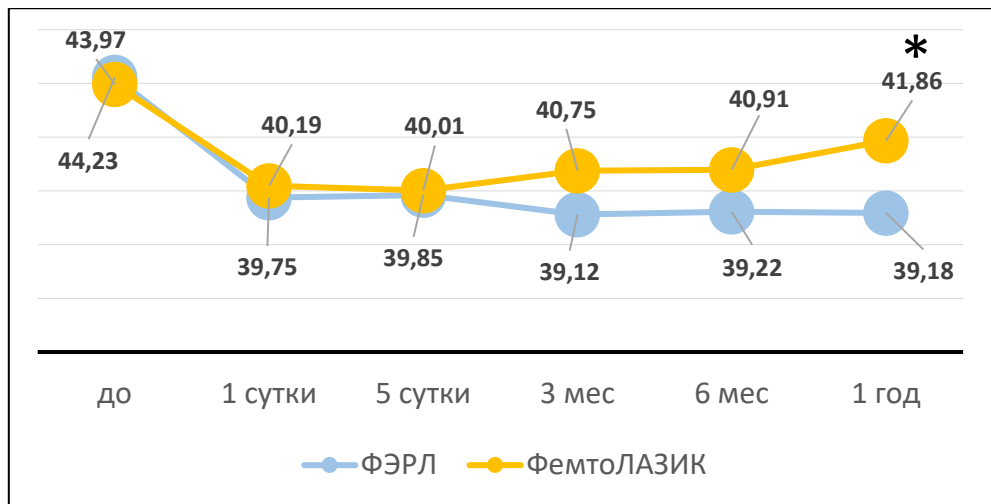
Рисунок 28 – Динамика изменения значений коэффициента формы роговицы

Сравнение данных, указывающих на степень отклонения роговицы от идеальной модели, также выявило устойчивость данного показателя после операции ФЭРЛ (Рисунок 29). В ранние сроки после операции модель была в большей степени удалена от идеальной, и этот эффект сохранялся на протяжении всего периода наблюдения.



*статистически достоверная разница ($p < 0,05$)

Рисунок 29 – Динамика отклонения от идеальной модели роговицы (СИМ)

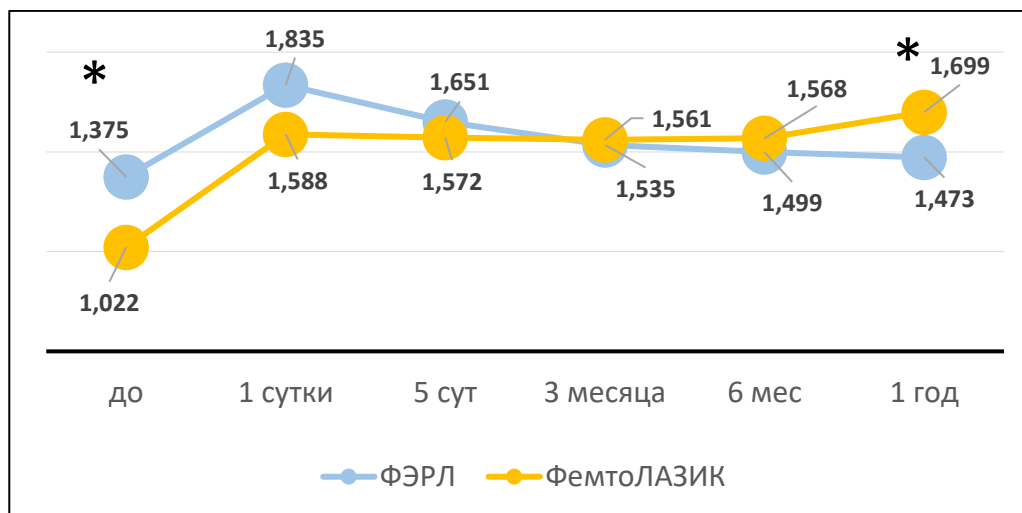


*статистически достоверная разница ($p < 0,05$)

Рисунок 30 – Динамика изменения показателя торической фотоофтальмометрии ТКМ

После операции ФемтоЛАЗИК отмечалось постепенное снижение показателя СИМ, что указывало на приближение формы роговицы к идеальной модели, то есть приближение формы к предоперационному состоянию, что закономерно сопровождалось умеренным снижением рефракционного эффекта (Рисунок 30).

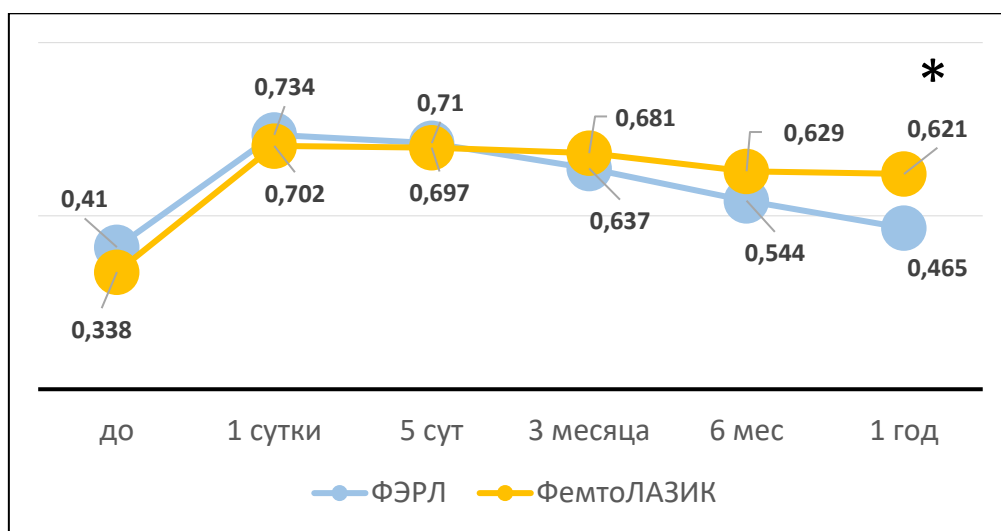
Изучение суммарных оптических аберраций у пациентов в пред- и после операционном периоде продемонстрировало их достоверное увеличение, что согласуется с литературными данными (Рисунок 31).



*статистически достоверная разница ($p < 0,05$)

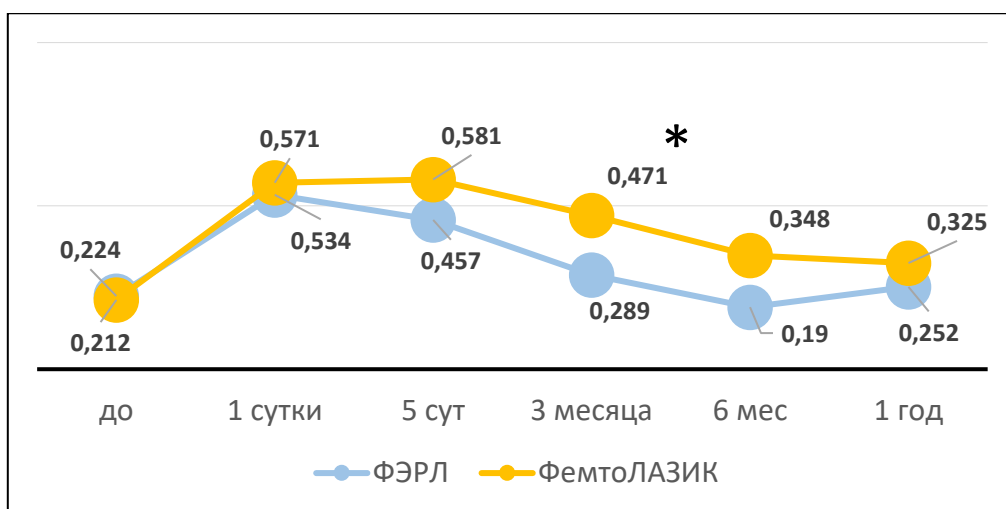
Рисунок 31 – Сравнительный анализ суммарных оптических aberrаций на разных этапах послеоперационного периода (RMS total)

Значимых отличий по показателям суммарных оптических aberrаций и aberrаций высокого порядка у пациентов групп сравнения на 1 и 5 сутки и через 3 месяца после операции выявлено не было. В тоже время установлено, что суммарные значения aberrаций высокого порядка и трифоли, а также сферических aberrаций после коррекции миопии методом ФемтоЛАЗИК к году наблюдения умеренно превышали значения, полученные в основной клинической группе, что объясняется более равномерным перераспределением преломляющей силы роговицы после экстракции линтикулы через малый разрез (Рисунок 32, 33).



*статистически достоверная разница ($p < 0,05$)

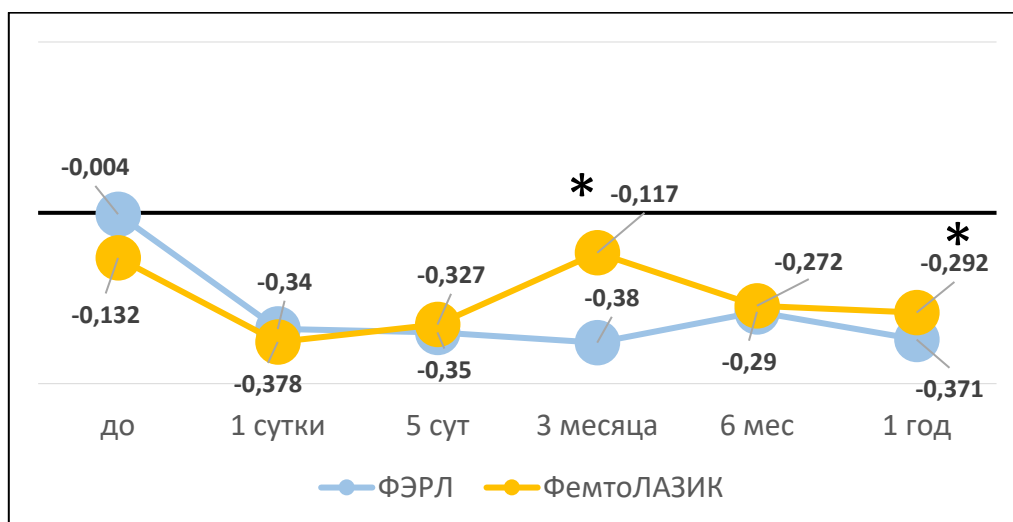
Рисунок 32 – Сравнительный анализ aberrаций высокого порядка на разных этапах послеоперационного периода (RMS HOA)



*статистически достоверная разница ($p < 0,05$)

Рисунок 33 – Сравнительный анализ изменения сферической аберрации на разных этапах послеоперационного периода (SF)

Более высокие показатели вертикальной комы после технологии ФЭРЛ можно объяснить менее точной центрацией по вертикальной оси, что связано с отсутствием системы трекинга зрачка и лимба при данном методе коррекции миопии (Рисунок 34).



*статистически достоверная разница ($p < 0,05$)

Рисунок 34 – Сравнительный анализ изменения аберрации (вертикальная кома) на разных этапах послеоперационного периода

Исследования, проведенные с помощью Шеймплюфг-камеры (Pentacam) продемонстрировали дополнительные преимущества операции ФЭРЛ: преломляющая сила роговицы имела регулярный характер, отличалась выраженной кератотопографической однородностью и более четкой оптической зоной по сравнению с клапанной технологией (Рисунок 35).

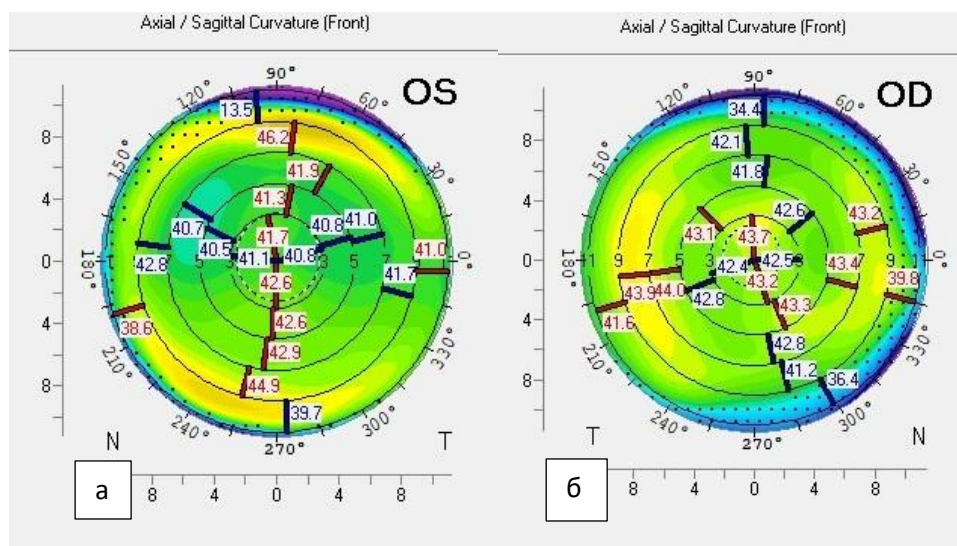
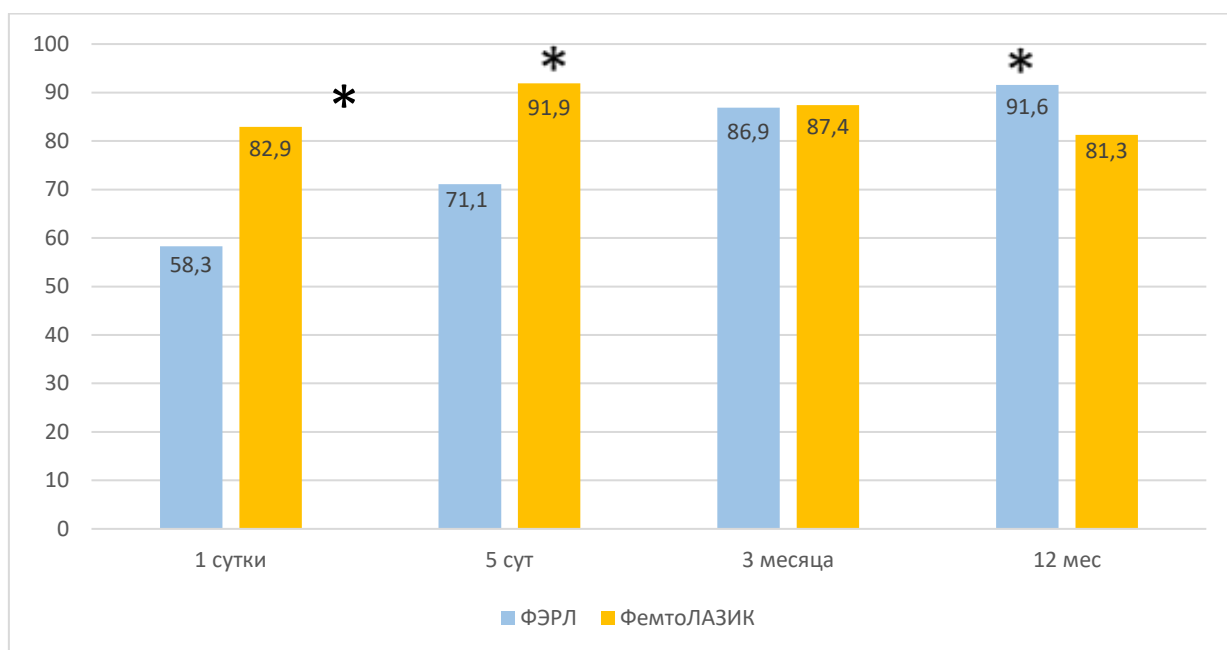


Рисунок 35 – Кератотопографические карты пациентов через 6 месяцев после операции
 а - ФЭРЛ
 б - ФемтоЛАЗИК

Таким образом, полученные данные позволяют говорить о том, что операция ФЭРЛ за счет малого доступа (отсутствие клапана) и, следовательно, меньшей травматизации эпителия по краю разреза характеризуется возможностью сохранения дооперационной конгруэнтности роговицы, обеспечивает биомеханическую стабильность и в меньшей степени, чем при ФемтоЛАЗИК индуцирует оптические aberrации, что может благоприятно влиять на функциональный результат операции.

Немаловажное значение в оценке полученных зрительных функций является субъективная удовлетворенность пациентом качества зрения (Рисунок 36), исследование которого было проведено с использованием

модифицированного опросника (VF-14). VF-14 состояла из 18 вопросов, касающихся 14 видов повседневной деятельности: чтение мелкого шрифта, узнавание дорожных знаков и указателей, возможность играть в настольные игры, удобство вождения автомобиля в нормальное и темное время суток. Оценка субъективной удовлетворенности проводилась на основании результатов, полученных при заполнении специальных таблиц с расчетом коэффициента f взвешенных значений. Установлено, что в первые и 5 сутки послеоперационного периода в группе ФЭРЛ субъективная удовлетворённость составила $58,3 \pm 0,15$ и $71,1 \pm 0,16$ баллов. Данные показатели были хуже значений, полученных у пациентов, прооперированных методом ФемтоЛАЗИК ($82,9 \pm 0,11$ и $58,3 \pm 0,09$, соответственно ($p < 0,001$ для всех сравниваемых показателей). Однако через год субъективная удовлетворенность качеством зрения у пациентов после ФЭРЛ была значительно выше, чем после операции ФемтоЛАЗИК $91,6 \pm 0,28$ и $81,3 \pm 0,42$, $p < 0,001$.



*статистически достоверная разница ($p < 0,05$)

Рисунок 36 – Сравнительный анализ субъективной оценки качества зрения на разных этапах после операции ФЭРЛ и ФемтоЛАЗИК

Таким образом, в результате данного этапа исследования было установлено, что коррекция миопии средней степени методом ФЭРЛ с использованием быстрого режима (180 мкДЖ, расстояние пятна и расстояние отслеживания составляют 4,5/4,5 мкм для лентикул и 2,5/2,5 мкм для бокового реза лентикулы) характеризуется:

1. Безопасностью и хорошим функциональным результатом, на что указывает достижение в отдаленном послеоперационном периоде некорригированной остроты зрения от 1,0 и выше в 94 % случаев, относительно низкими суммарными значениями aberrаций высокого порядка, трифоли, что в целом позволило достичь высокой субъективной удовлетворенности пациентами полученными результатами;

2. Высоким уровнем предсказуемости рефракционного результата, превышающего данный показатель после операции ФемтоЛАЗИК на 10 %;

3. Значительной стабильностью рефракционного результата, которая подтверждалась высокими совокупными показателями выживаемости рефракционного эффекта (74,47%), обусловленного биомеханической стабильностью роговицы, на что указывали данные кератотопографических показателей - Q фактора, коэффициента формы роговицы, показателя средней торической фотоофтальмометрии и отклонения роговицы (СІМ).

Полученные результаты обосновали необходимость проведения следующего этапа диагностического поиска, направленного на выявление патогенетических факторов, определяющих различия рефракционного эффекта на этапах послеоперационного заживления.

4.2. Роль нарушения прозрачности роговицы в изменении зрительных функций у пациентов с миопией, прооперированных с применением технологии фемтолазер-ассистированной экстракции роговичной линтикулы через малый операционный доступ

Снижение остроты зрения у пациентов после лазерных кераторефракционных операций может быть обусловлено не только рефракционной составляющей, но и нарушением прозрачности роговицы, обусловленной явлениями фиброплазии, формирующейся под действием лазерной энергии. Расширение диагностических возможностей с появлением методов денситометрии и ОКТ переднего отрезка глаза позволило изучить данный патологический процесс и сопоставить его с изменением зрительных функций. С этой целью был проведен анализ динамики уровня световой трансмиссии роговицы в зонах от 0 до 2, от 2 до 6 и от 6 до 10 мм всех трех слоев на различных этапах послеоперационного периода (Рисунок 37).

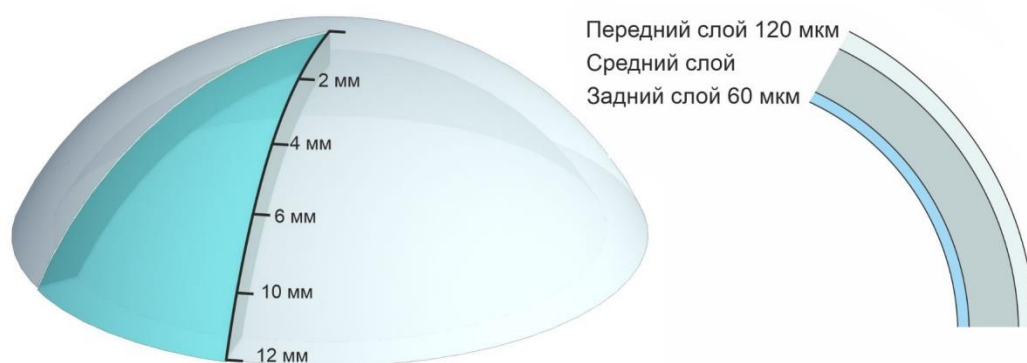


Рисунок 37 – Схематичное деление роговицы на зоны проведения денситометрии

Деление роговицы при проведении денситометрии включает четыре концентрические радиальные зоны (0 – 2mm, 2 – 6 mm, 6 – 10 mm, и 10 - 12 mm) вокруг вершины роговицы, на уровне переднего, среднего и заднего слоев. Передний слой соответствует передним 120 мкм роговицы, задний слой

соответствует задним 60 мкм роговицы. Толщина среднего слоя роговицы определяется путем вычитания суммы переднего и заднего слоев из общей корнеальной толщины.

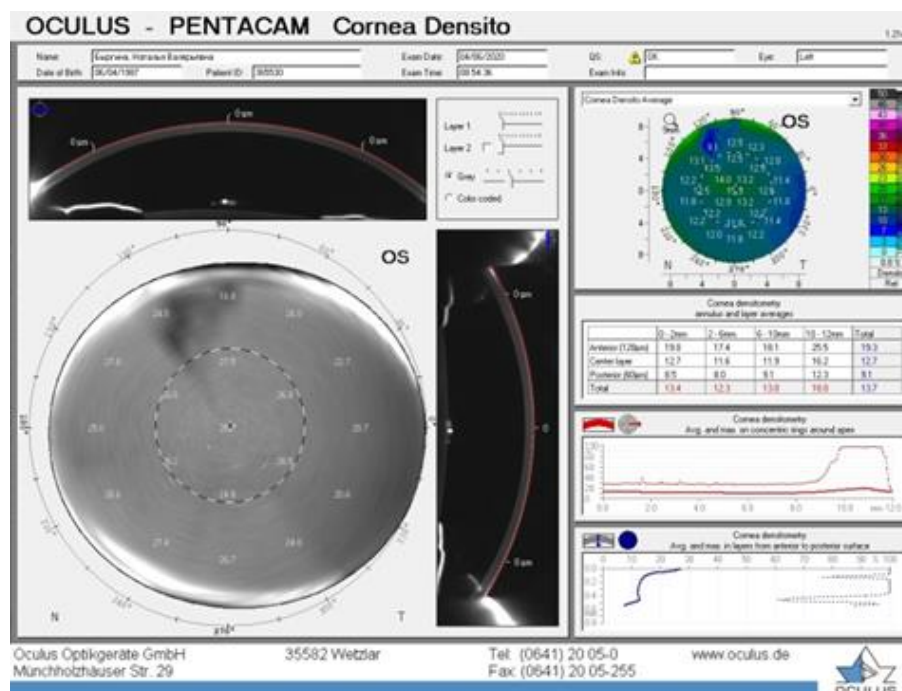


Рисунок 38 – Протокол корнеальной денситометрии

Результаты выражаются в единицах шкалы серого (GSU). Шкала GSU калибруется с помощью программного обеспечения от степени рассеяния света 0 - максимальная прозрачность до максимального рассеяния света 100 - минимальная прозрачность (Рисунок 38).

Оценивались корреляции между остротой зрения и уровнем обратного светорассеивания. Качественная оценка состояния роговицы проводилась с помощью ОКТ.

Анализ Шаймпфлюг изображений роговицы в ранний, поздний и отдаленный послеоперационный период позволил установить, что степень обратного светорассеивания роговицы имеет определенные отличия в двух группах на разной глубине и топографических зонах (Таблица 12).

Таблица 12

Изменение показателей денситометрии роговицы у пациентов с миопией средней степени, прооперированных методом ФЭРЛ и ФемтоЛАЗИК, $M \pm \sigma$

Сроки	Перед операцией			1 сутки			5 сутки			3 месяца			6 месяцев			12 месяцев		
	ФЭРЛ	Фемто ЛАЗИК	p	ФЭРЛ	Фемто ЛАЗИК	p	ФЭРЛ	Фемто ЛАЗИК	p	ФЭРЛ	Фемто ЛАЗИК	p	ФЭРЛ	Фемто ЛАЗИК	p	ФЭРЛ	Фемто ЛАЗИК	p
ЛАЗИК																		
0-2 мм	21,81±1,97	22,87±1,25	0,63	27,54±2,68	25,09±3,03	0,045	25,41±1,97	24,99±1,03	0,42	24,45±0,49	24,56±1,95	0,88	24,83±2,03	24,39±1,02	0,47	23,76±1,38	23,83±1,07	0,88
2-6 мм	19,58±1,61	20,32±1,07	0,41	24,49±3,84	22,61±2,42	0,001	24,09±2,09	22,97±1,26	0,12	23,05±0,49	22,8±1,53	0,71	22,82±1,32	22,70±1,36	0,83	22,08±0,59	22,18±1,15	0,81
6-10 мм	20,52±2,88	20,25±3,37	0,13	22,05±2,25	22,87±1,36	0,83	21,87±2,11	21,22±2,01	0,76	19,30±0,79	20,01±2,31	0,28	22,50±1,57	20,87±1,64	0,18	19,88±1,42	20,59±2,56	0,46
Средний слой																		
0-2 мм	13,90±0,86	14,51±0,61	0,47	16,97±2,20	15,04±1,96	0,001	15,41±1,70	15,27±1,36	0,89	15,10±0,14	17,02±0,97	0,00	14,19±1,29	15,69±0,75	0,000	14,37±0,68	15,44±1,08	0,71
2-6 мм	12,70±0,68	12,05±0,66	0,36	14,91±2,07	12,87±2,19	0,001	13,67±1,55	13,06±0,97	0,43	13,70±0,77	15,69±0,56	0,000	13,01±0,67	15,32±1,21	0,000	13,88±0,43	14,06±0,41	0,34
6-10 мм	13,74±1,96	14,53±2,42	0,25	14,07±2,94	14,93±1,20	0,57	13,54±1,36	13,83±1,16	0,71	12,55±0,27	13,07±1,58	0,64	14,26±1,23	14,37±1,54	0,14	13,77±1,28	14,26±1,74	0,49
Задний слой (60 мкм)																		
0-2 мм	9,27±0,71	9,73±0,44	0,15	10,02±1,87	10,17±1,07	0,88	9,41±0,97	10,14±0,71	0,57	9,60±0,28	9,78±0,91	0,91	9,25±0,66	9,52±0,87	0,37	9,08±0,97	8,91±0,46	0,62
2-6 мм	8,75±0,64	9,12±0,58	0,07	8,97±2,03	9,51±1,57	0,62	9,01±1,14	9,44±0,56	0,47	9,30±0,29	9,45±0,68	0,79	9,16±0,78	9,57±0,96	0,89	8,87±0,86	8,91±0,27	0,85
	10,73±1,73	10,99±1,85	0,66	11,26±1,92	11,82±1,26	0,78	10,87±1,97	11,07±1,03	0,74	10,45±0,35	11,01±1,09	0,47	11,67±1,17	11,61±1,23	0,93	10,91±1,05	11,05±1,61	0,78

$p < 0,05$ соответствует красному цвету в таблице

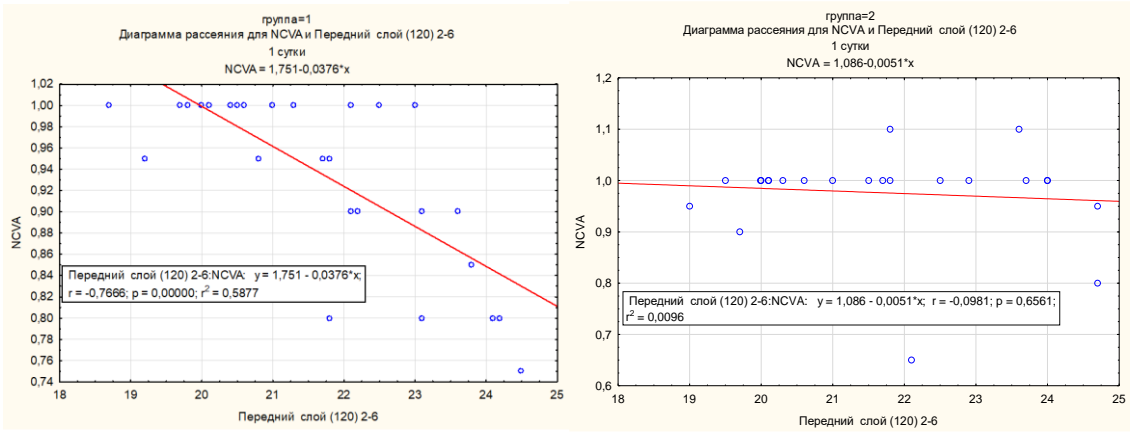
Установлено, что у пациентов в группе ФЭРЛ обратное светорассеяние роговицы в зонах переднего и центрального слоя в зонах от 0 до 2 и от 2 до 6 мм значительно увеличилось в 1-е сутки после операции по сравнению с дооперационными значениями и группой сравнения ($p < 0,01$). Данные различия стали снижаться к 5 дню после операции, были минимальными к 3 месяцам и полностью нивелированы к 6 и 12 месяцам, достигнув значения предоперационного периода ($p < 0,05$).

В группе ФемтоЛАЗИК в первые сутки после операции показатели денситометрии переднего слоя роговицы значительно увеличились по сравнению с предоперационными значениями в диапазоне от 0 до 2 мм и от 2 до 6 мм ($p < 0,001$) и от 6 до 10 мм ($p < 0,05$), а также в зоне от 0 до 2 мм центрального слоя ($p < 0,05$). При этом, в зонах от 0 до 2 и от 2 до 6 мм переднего и центрального слоев, значения обратного светорассеивания в группе ФемтоЛАЗИК были ниже, чем у пациентов после ФЭРЛ (Таблица 20).

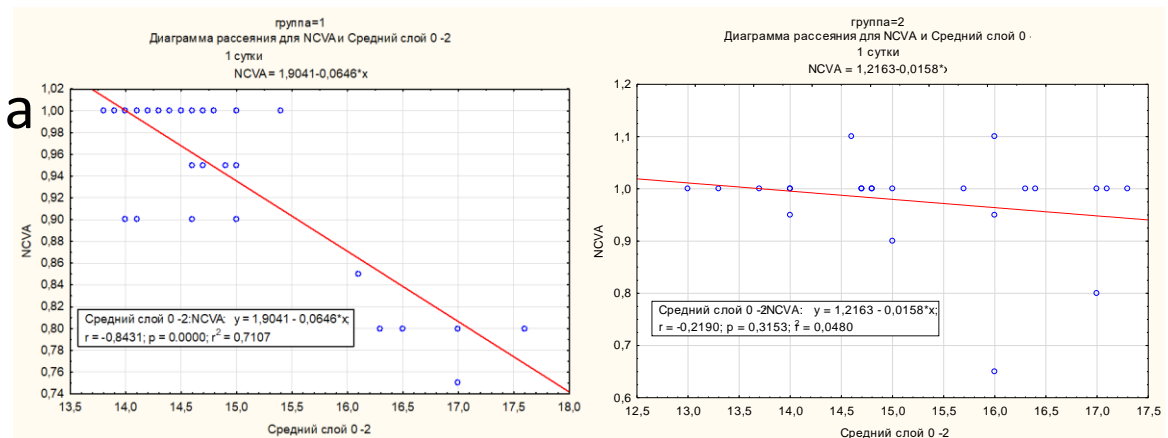
Однако, к 3 и 6 месяцам соотношение показателей денситометрии кардинально изменились, особенно на уровне средних слоев в зонах от 0 до 2 и от 2 до 6 мм. Выявлено постепенное увеличение светорассеивания роговицы у пациентов группы ФемтоЛАЗИК, что определило достоверные различия с соответствующими показателями группы ФЭРЛ. К 12 месяцам наблюдения показатели обеих групп были сопоставимы.

Оценка полученных результатов с помощью линейного регрессионного анализа позволила установить прочную взаимосвязь между остротой зрения и показателями денситометрии в передних и центральных слоях в первые сутки после операции ФЭРЛ, которая отсутствовала у пациентов, прооперированных методом ФемтоЛАЗИК (Рисунок 39, 40).

а



б



б

При проведении регрессионного анализа установлена согласованность увеличения показателей денситометрии со снижением некорригированной остроты зрения у пациентов, прооперированных методом ФЭРЛ, для пациентов группы ФемтоЛАЗИК данная зависимость недостоверна.

Иные корреляции были получены через 6 месяцев после хирургии. Достоверно согласованных взаимосвязей между исследуемыми показателями на данном этапе уже не было выявлено в обеих группах исследования (Рисунок 41, 42).

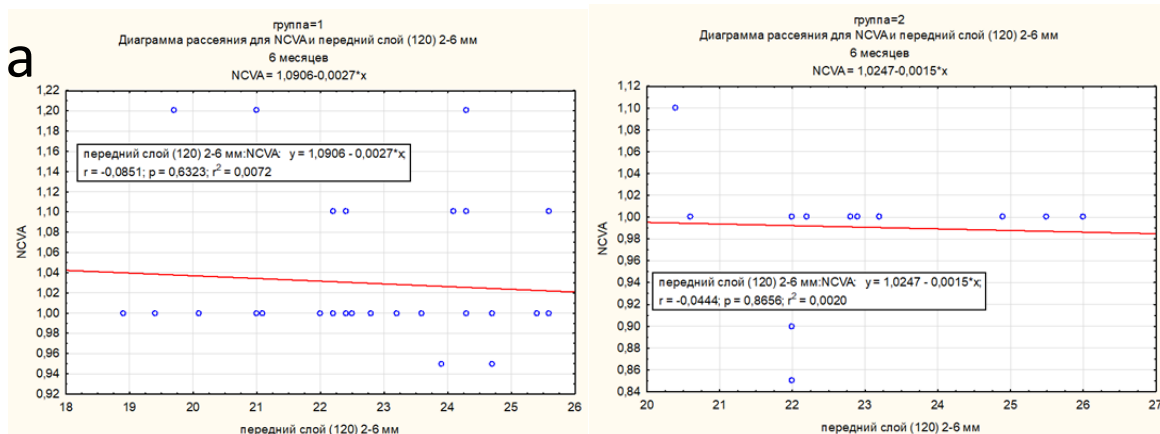


Рисунок 41 – Регрессионная зависимость остроты зрения и степени обратного светорассеивания в передних слоях роговицы, зона 0-2 мм у пациентов, через 6 месяцев после операции

а - ФЭРЛ

б - ФемтоЛАЗИК

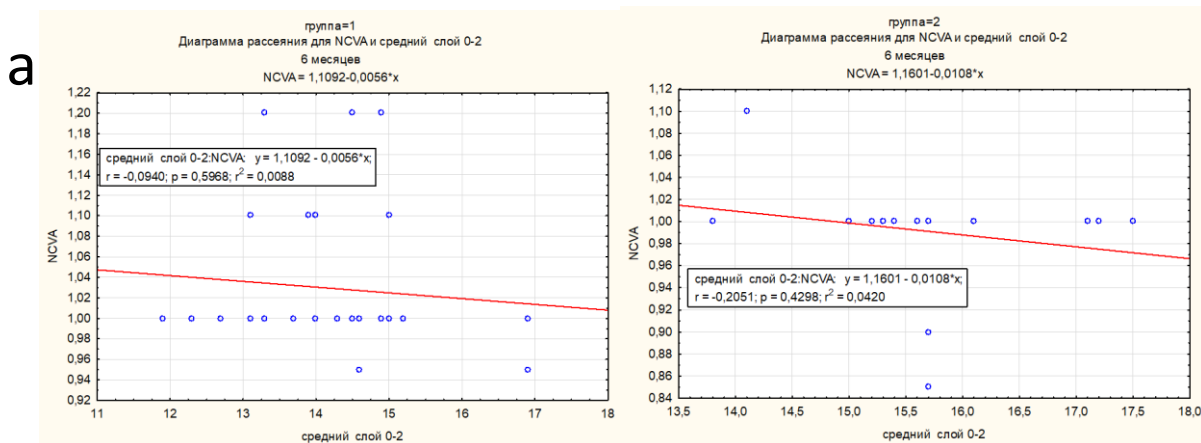


Рисунок 42 – Регрессионная зависимость остроты зрения и степени обратного светорассеивания в средних слоях роговицы, зона 0-2 мм у пациентов через 6 месяцев после операции

а - ФЭРЛ

б - ФемтоЛАЗИК

Для объяснения полученных данных была проведена ОКТ роговицы. ОКТ – сканы были проанализированы с использованием программы ImageJ, позволяющей преобразовывать томограммы в двоичные изображения.

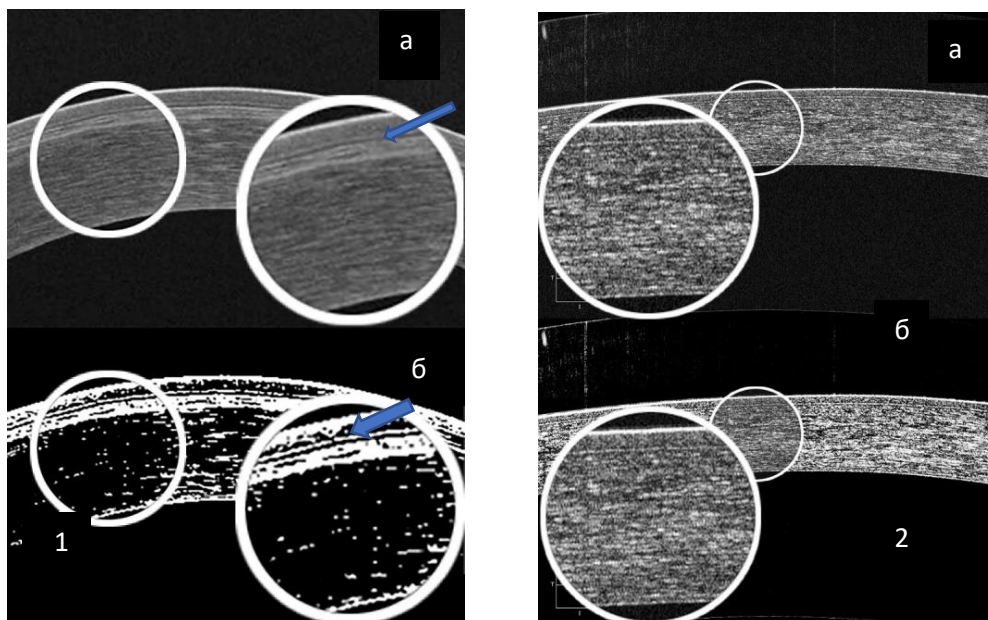


Рисунок 43 – Томограмма роговицы пациентов на 1 сутки в необработанном виде (а) и после обработки в программе ImageJ (б) (стрелками указаны лакуны).

1- ФЭРЛ

2 - ФемтоЛАЗИК

Контрастная обработка ОКТ – сканов позволила выявить в первые сутки послеоперационного периода у 19% больных после операции ФЭРЛ микрополости (указаны стрелками) между роговичным клапаном и стромой роговицы, микроискажения в слое Боумена (Рисунок 43 а), которые отсутствовали после процедуры ФемтоЛАЗИК (Рисунок 43 б), а также линейное нарушение оптической плотности роговицы в виде полосы в зоне воздействия лазера и последующих механических манипуляций.

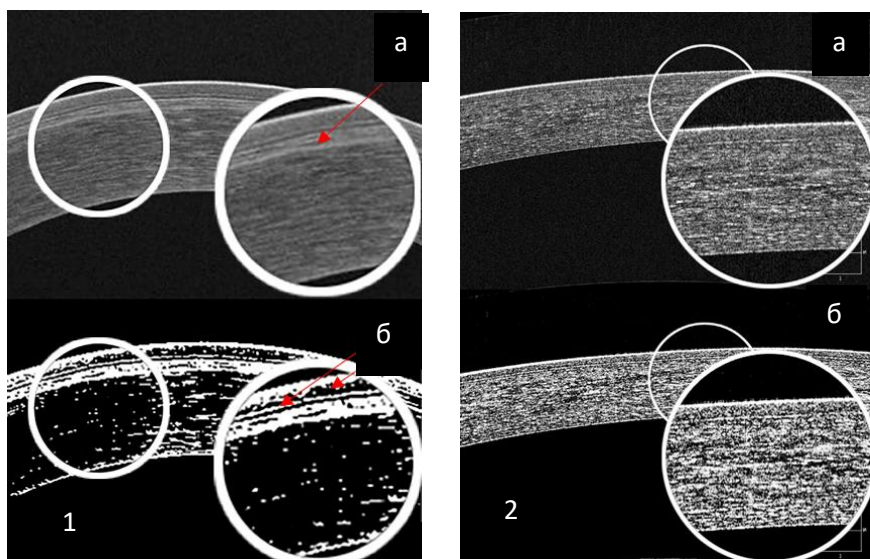


Рисунок 44 – Томограмма роговицы пациента после ФЭРЛ на 1 сутки (1) и 5 суток (2) в необработанном виде (а) и после обработки в программе ImageJ (б)

Через 5 дней количество и площадь лакун и микроискажений значительно уменьшилось, что и определило восстановление остроты зрения и снижение денситометрической плотности роговицы у пациентов, прооперированных методом ФЭРЛ (Рисунок 44 б).

Данные ОКТ можно объяснить с позиций исследования микроструктурных изменений передней и задней поверхности линтикул, полученных в ходе операции ФЭРЛ, которые могли определенным образом влиять на процессы заживления в раннем послеоперационном периоде.

Оценка структурных ОКТ сканов роговицы с их предварительной обработкой в программе ImageJ позволила определить и особенности ремоделирования интрастромального пространства в раннем послеоперационном периоде при коррекции миопии высокой степени

Было установлено, что у пациентов с исходным сферэквивалентом, превышающим 8 дптр (11,2 % от числа пациентов с миопией высокой степени) варьировала от 109 до 183 мкм, составляя в среднем $136,1 \pm 17,02$ мкм, что повлекло за собой формирование специфических изменений структуры роговицы в раннем послеоперационном периоде и более медленное

восстановление ее прозрачности в отдаленные сроки после ФЭРЛ (Рисунок 45, 46).

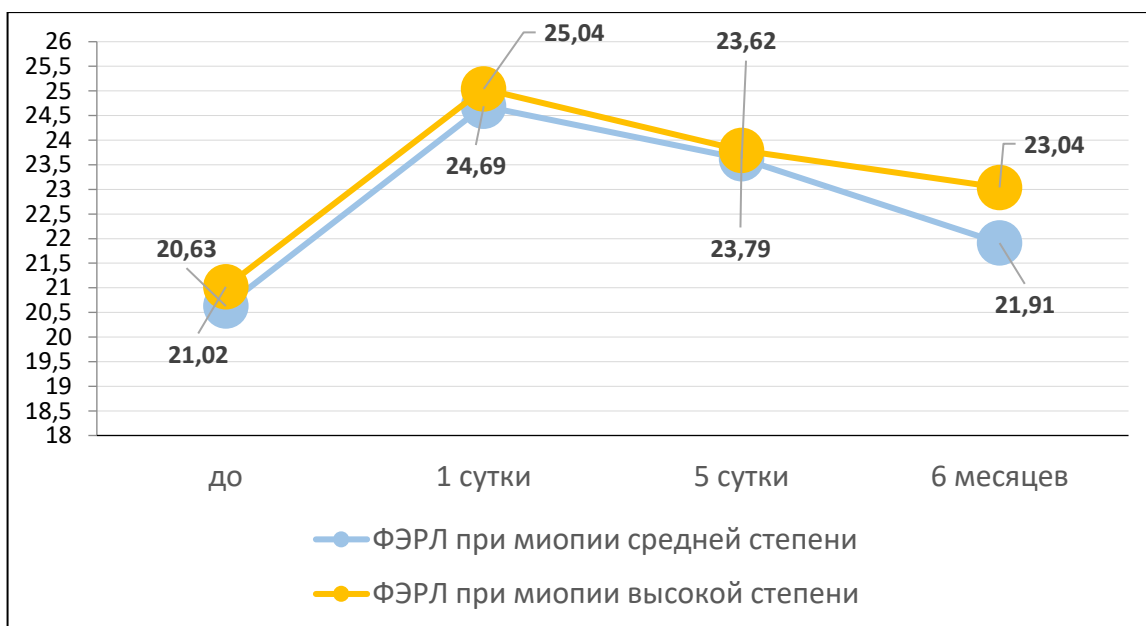
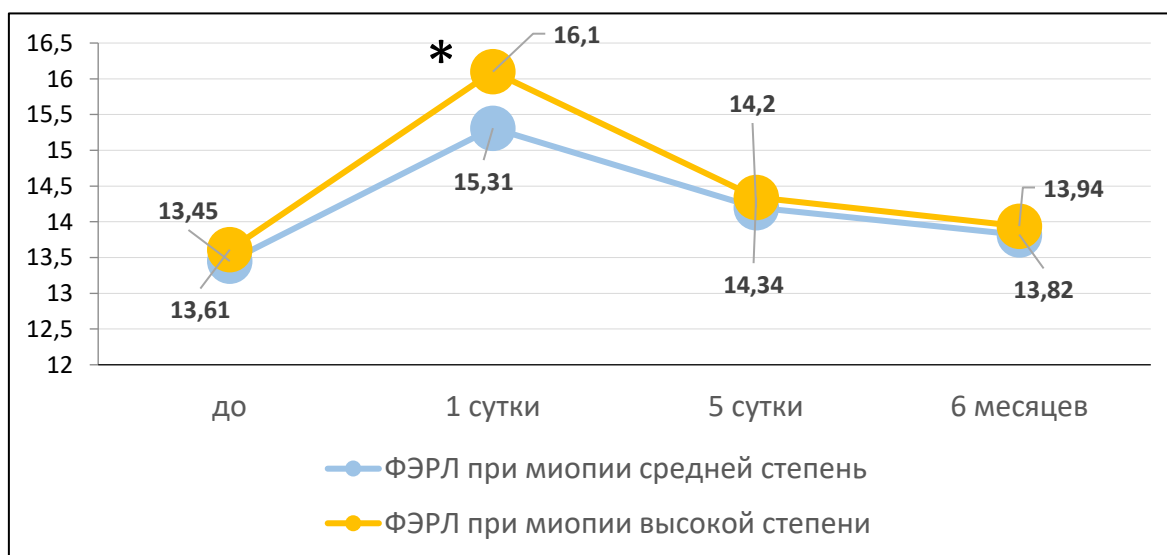


Рисунок 45 – Изменение денситометрической плотности в переднем слое 120 мкм у пациентов, прооперированных по технологии ФЭРЛ при коррекции средней и высокой степени миопии



*статистически достоверная разница ($p < 0,05$)

Рисунок 46 – Изменение денситометрической плотности в среднем слое у пациентов, прооперированных по технологии ФЭРЛ при коррекции средней и высокой степени миопии

В первые сутки после операции по данным ОКТ установлено образование щелевидного гипорефлективного пространства между роговичным клапаном и роговичным ложе (Рисунок 47), которое было максимально выражено в проекции оптической оси и представляло собой описанный в литературе синдром «палатки» (tent syndrome).

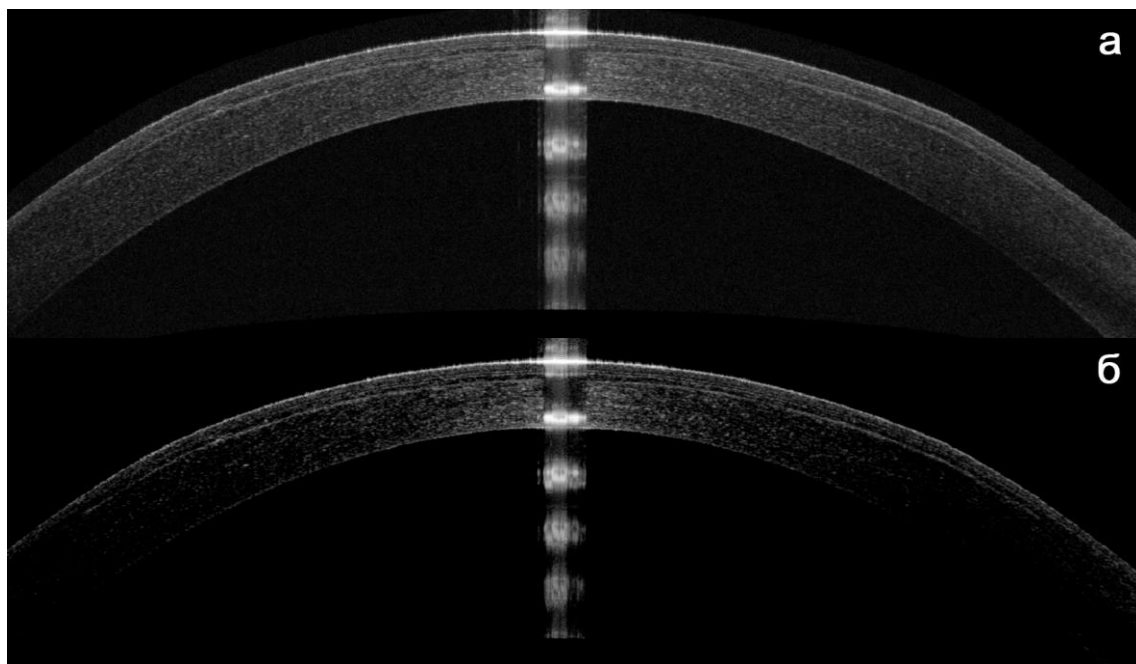


Рисунок 47 - Томограмма роговицы пациента с миопией высокой степени после ФЭРЛ в первые сутки в необработанном виде (а) и после обработки в программе ImageJ (б)

На пятые сутки после операции данный патологический феномен отсутствовал, установлено полное конгруэнтное прилегание роговичного клапана к роговичному ложе, но степень обратного светорассеяния роговицы сохранялась на повышенном уровне и составляла в среднем для переднего слоя $23,78 \pm 3,91$, для среднего $14,34 \pm 2,12$ (Рисунок 48).

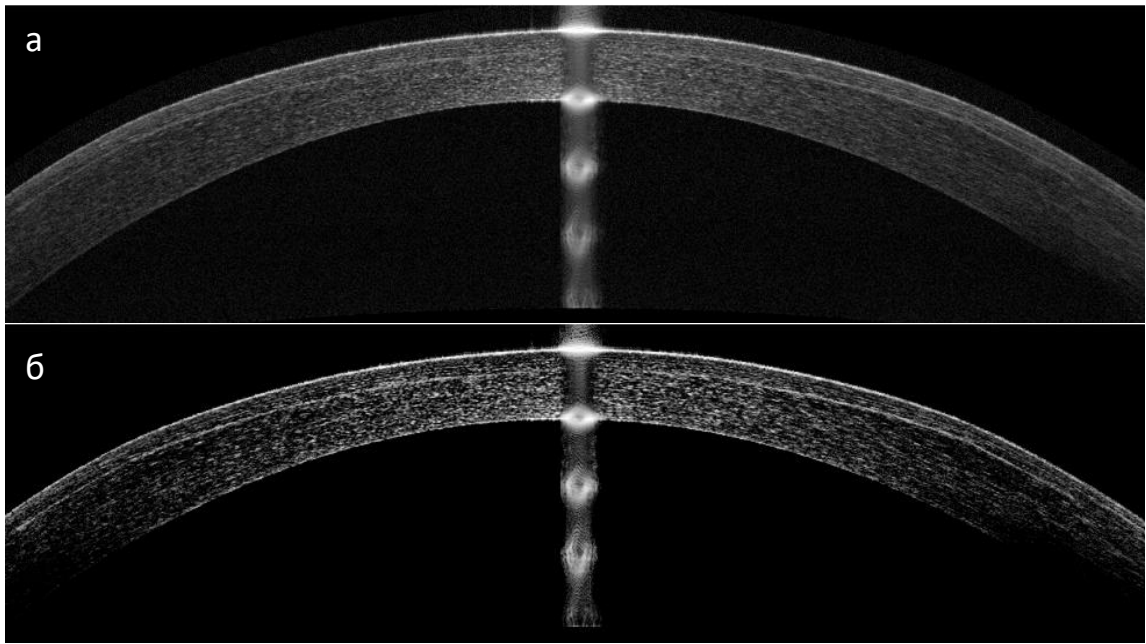
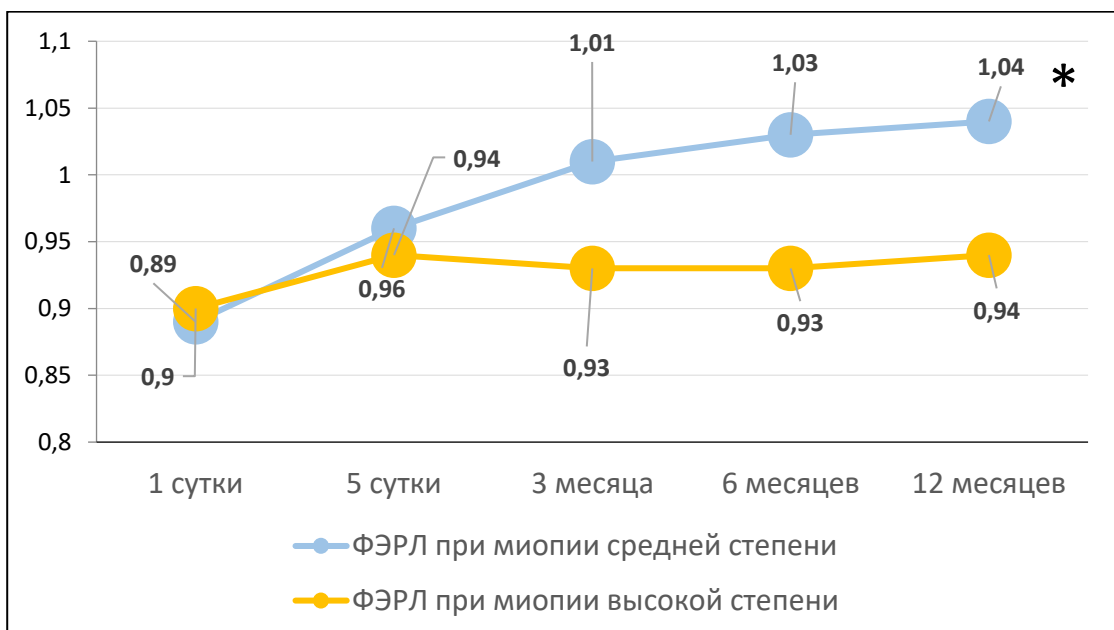


Рисунок 48 – Томограмма роговицы пациента с миопией высокой степени после ФЭРЛ пятые сутки в необработанном виде (а) и после обработки в программе ImageJ (б)

В целом, необходимо отметить, что к 6 месяцам после операции у пациентов с миопией как средней, так и высокой степени достигнута полная стабилизация рефракционного эффекта и максимальное значение остроты зрения. Данные показатели сохранялись практически на одном уровне весь период наблюдения - 12 месяцев и более после ФЭРЛ (Рисунок 49).



*статистически достоверная разница ($p < 0,05$)

Рисунок 49 – Динамика изменения остроты зрения у пациентов после коррекции миопии средней и высокой степени методом ФЭРЛ

Таким образом, структурно-функциональными особенностями формирования рефракционного эффекта у пациентов с миопией высокой степени является недостаточная острота зрения в первые сутки после операции и увеличение денситометрической плотности передних и средних слоев роговицы, особенно при близорукости, степень которой превышает 8 дптр, что может быть обусловлено технологическими особенностями операции ФЭРЛ при коррекции данного вида аметропии: большим объёмом удаляемой роговичной ткани, малой оптической зоной, что в целом сопровождается недостаточной адгезией стенок интрастромального пространства и формированием симптома «палатки». Данные изменения без подключения дополнительных лечебных мероприятий купируются к 5 суткам послеоперационного периода с достижением полной адгезии и постепенным восстановлением прозрачности роговицы.

Поздний и отдаленный периоды послеоперационного заживления при коррекции миопии высокой степени не имеют принципиальных отличий от процессов, наблюдаемых при миопии средней степени, и характеризуются максимальным восстановлением остроты зрения и стабилизацией рефракционного эффекта к 6 месяцам после операции ФЭРЛ.

На следующем этапе работы проведена сканирующая электронная микроскопия лентикул, что позволило установить причину формирования патологических структурных изменений в интрастромальном пространстве после фемтолазер – ассистированного удаления роговичной лентикулы через малый доступ. На передней и задней поверхностях лентикул (Рисунок 50), а также на торцевой ее части (Рисунок 51) были выявлены изменения, имеющие упорядоченную и ребристую структуру с множественными игольчатыми образованиями шириной 1,2 мкм, длиной 5-7 мкм, уходящими в строму

лентикулы, причем, нижний участок таких игольчатых образований оплетен более тонкими нитями, образующими сетевую структуру (Рисунок 52).

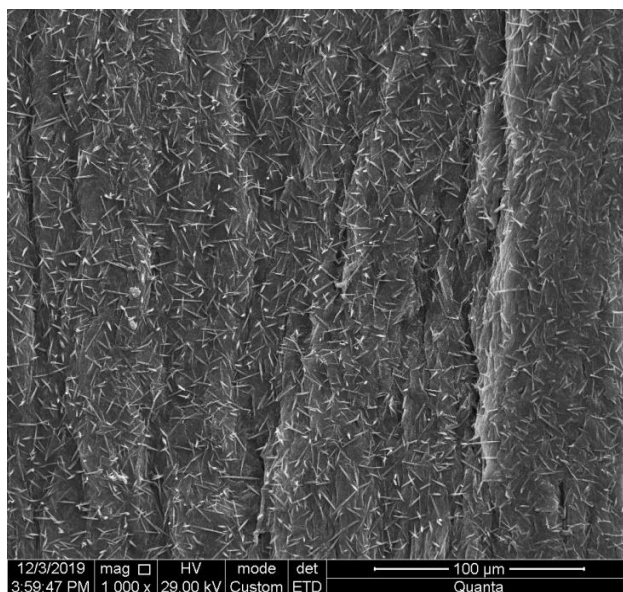


Рисунок 50 – Сканирующая электронная микроскопия передней поверхности лентикулы

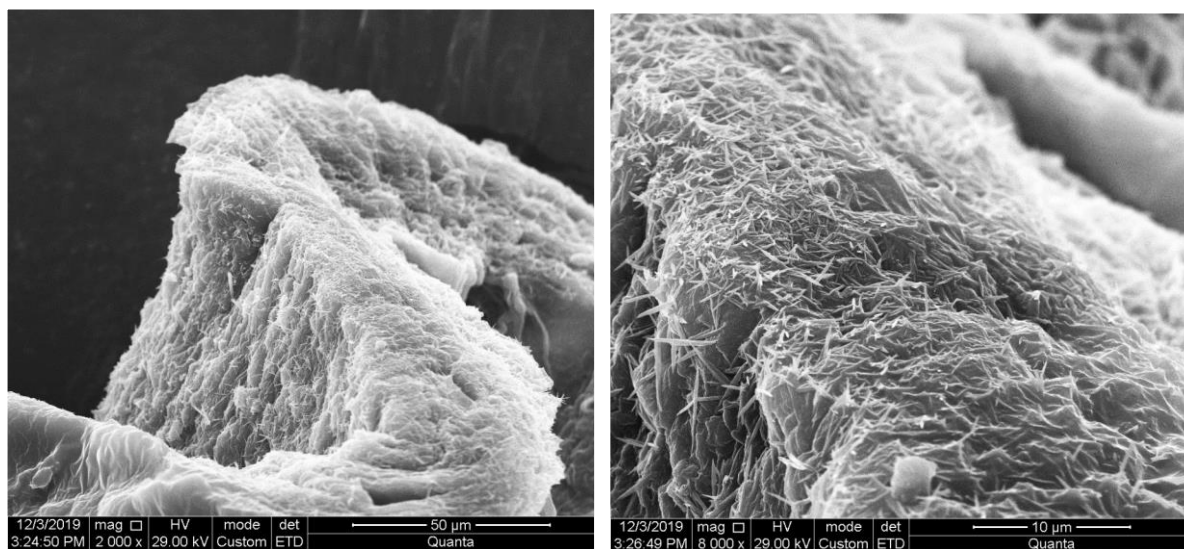


Рисунок 51 – Сканирующая электронная микроскопия торцевой части лентикулы

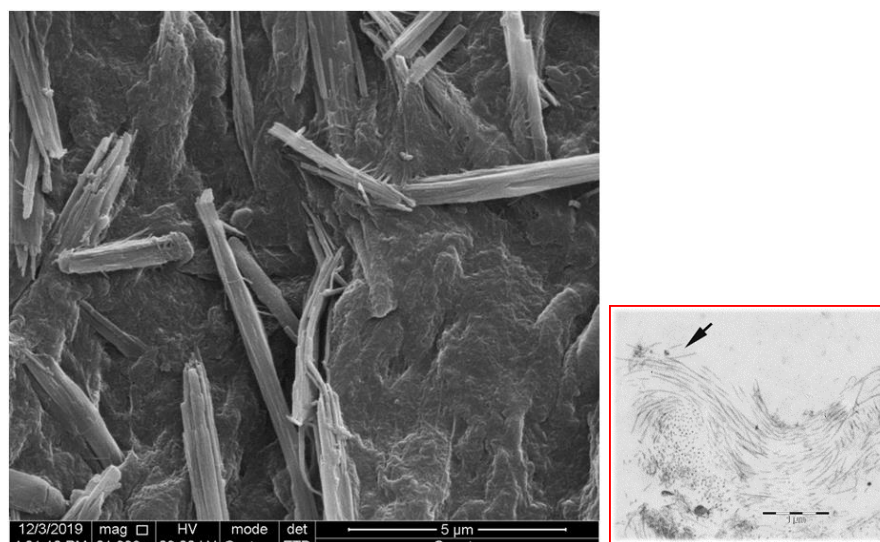


Рисунок 52 – Обрывки коллагеновых волокон на поверхности лентикулы.

По всей видимости, данные структуры представляют собой пучки коллагеновых волокон и микрофибрилл, оборванных при механическом выделении лентикулы (Рисунок 53)

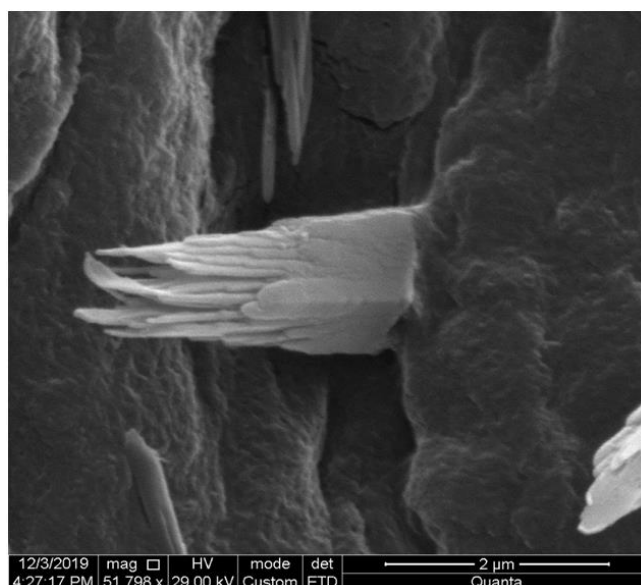


Рисунок 53 – Поврежденные коллагеновых волокон на поверхности лентикулы

Кроме этого, на поверхности лентикул выявлены упорядоченные кратерообразные углубления, размером около 7 μm с четкими краями (Рисунок 54).

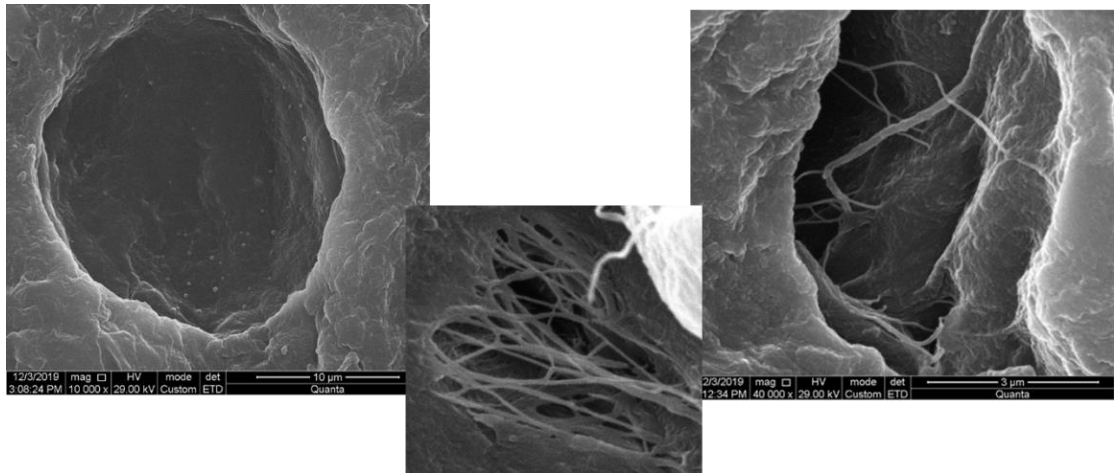


Рисунок 54 – Кратерообразные углубления на поверхности лентикулы

Выявленные в проведенном исследовании углубления на поверхностях лентикулы, скорее всего, являются следствием фемтосекундного лазерного воздействия и возникли в результате образования кавитационных пузырьков, тогда как многочисленные игольчатые структуры, обнаруженные на поверхности лентикулы, являются обрывками так называемых тканевых мостиков (Рисунок 55).

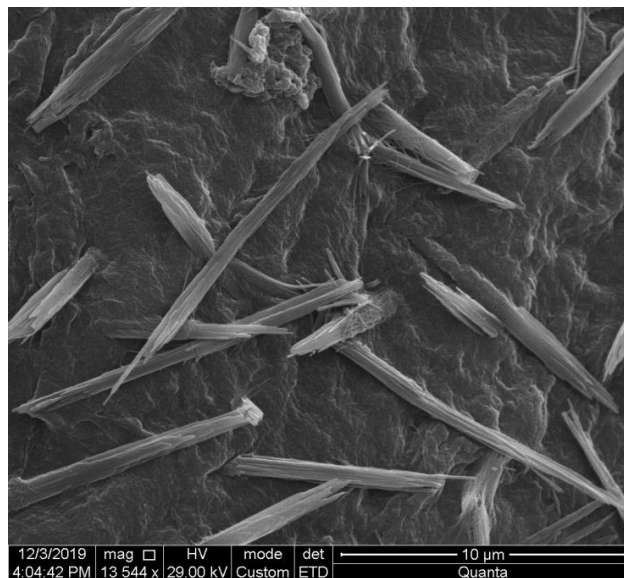


Рисунок 55 – Обрывки тканевых мостиков на поверхности лентикулы

Эти структуры, судя по их размерам и локализации, представляют собой механически разорванные коллагеновые микрофибриллы и волокна, которые осуществляли интрастромальные связи между параллельными коллагеновыми

пластинами. Именно эти образования могут препятствовать полной адаптации верхней и нижней поверхности интрастромального пространства, что не позволяет получить высокие зрительные функции в первые сутки после операции. При этом основная масса межклеточного матрикса стромы лентикулы представлена правильно ориентированными слоями волокон коллагена.

Вдоль плоскости лентикулы, наряду с нативными кератоцитами, были выявлены клетки с разной степенью выраженности дистрофических изменений.

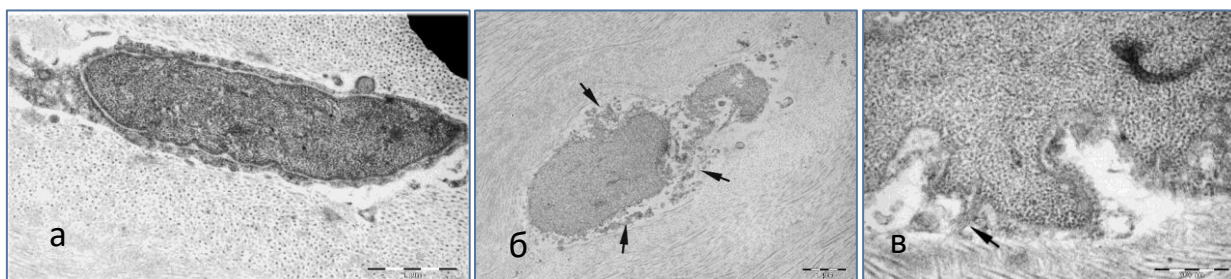


Рисунок 56 – Признаки дистрофических изменений кератоцитов:

а – внутреннее содержимое ядра кератоцита имеет мелкогранулированный вид;

б - кератоцит в процессе дегенеративных изменений (стрелками отмечены мелкие везикулы);

в - нити цитоскелета в цитоплазме кератоцита отмечены стрелкой.

Селективная окраска препаратов фаллоидином, меченым FITC, показывает, что одним из распространенных компонентов цитоскелета кератоцитов являются актиновые микрофиламенты (Рисунок 57, 58).

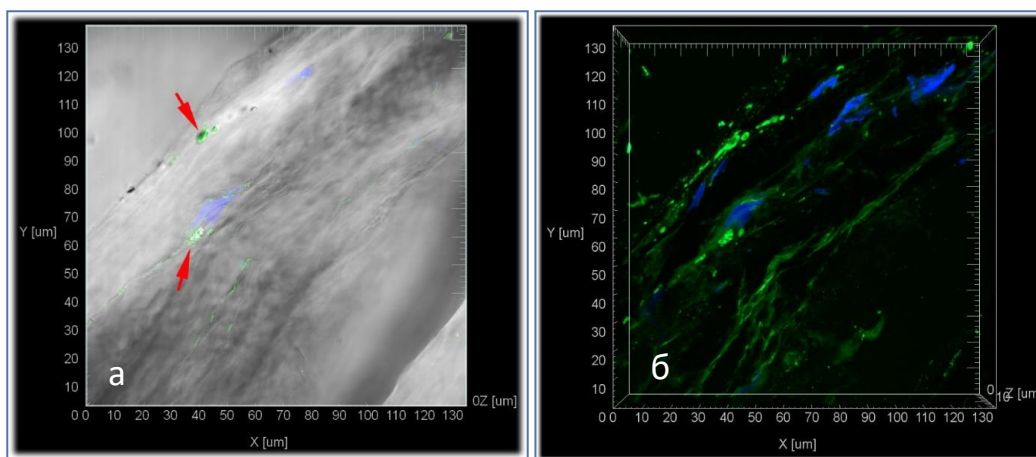


Рисунок 57 – Оптический срез стромы с ядрами (DAPI, синий) кератоцитов и актиновыми микрофиламентами (фаллоидин–FITC, зеленый), которые отмечены стрелками. Конфокальная микроскопия.

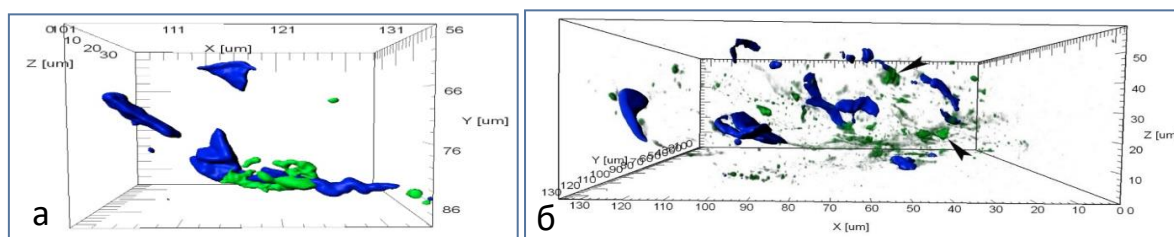


Рисунок 58 – 3D –реконструкция стромы с ядрами (DAPI, синий) кератоцитов и актиновыми микрофиламентами (фаллоидин–FITC, зеленый), которые отмечены стрелками.

а – внутриклеточная локализация актиновых микрофиламентов

б - внеклеточная локализация актиновых микрофиламентов

Этот факт имеет двойное значение: он свидетельствует о способности кератоцитов принимать участие в регуляции актинопосредуемого апоптоза, либо указывает на дифференцировку этих клеток в миофибробласты, которые как известно, вызывают отложение дезорганизованного коллагена, также оказывая негативное влияние на прозрачность роговицы.

Таким образом, полученные в ходе данного этапа исследования результаты, убедительно показали, что:

1. Лазерные рефракционные операции ФЭРЛ и ФемтоЛАЗИК сопровождаются преходящим снижением прозрачности роговицы, которая к 12 месяцам восстанавливается практически до предоперационных значений;
2. В раннем послеоперационном периоде повышение обратного светорассеивания роговицы преимущественно в ее переднем и центральном слоях в зонах 0-2, 2-6 мм и более медленное восстановление остроты зрения после операции ФЭРЛ может быть обусловлено активным ремоделированием интерфейса, включающего в себя обломки коллагеновых фибрилл и клеточные компоненты внутри интрастромального пространства;
3. Полное восстановление прозрачности роговицы после операции ФЭРЛ наступает к 3 месяцам послеоперационного периода и сохраняется весь период наблюдения не менее 12 месяцев;
4. После операции ФемтоЛАЗИК в отдаленном послеоперационном периоде установлено постепенное увеличение обратного светорассеивания роговицы в ее периферических и центральных отделах, что может свидетельствовать о продолжающихся процессах послеоперационного заживления.

4.3. Оценка изменения слезной пленки и роговичного эпителия у пациентов с миопией средней степени, прооперированных с применением фемтолазер-ассистированной экстракции линтикулы через малый операционный доступ

Многочисленные исследования последних лет, представленные в обзоре литературы (глава 1) показали, что качество зрения после лазерных рефракционных операций определяется не только достижением целевой рефракции при минимальной травматизации роговицы и сохранением ее прозрачности, но и состоянием прекорнеальной слезной пленки. Технология ФЭРЛ, основанная на формировании линтикулы внутри роговицы, позволяет избежать повреждения субэпителиального нервного сплетения и сохранить

тем самым нормальную иннервацию и трофику корнеальной ткани. Однако, это не позволяет полностью избежать развития синдрома сухого глаза.

Существуют данные о том, что воздействие вакуума в момент докинга и установки вакуумного кольца при фемтосекундных операциях, могут вызвать повреждение бокаловидных клеток конъюнктивы и привести к изменению состава слезы, развитию синдрома сухого глаза и хронического воспаления, что в свою очередь может инициировать избыточное рубцевание, формирование индуцированных кератэктазий и снижение рефракционного эффекта.

В последние годы появилась возможность оценить изменения эпителия роговицы с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ), которая представляет собой практический инструмент для картирования эпителия *in vivo* и обладает при этом хорошей повторяемостью. И если результаты о гипертрофии корнеального эпителия и недостаточности слезной пленки после операции ЛАЗИК хорошо известны, то данные о патологических изменениях глазной поверхности после фемтосекундной рефракционной хирургии носят разрозненный и несистематизированный характер.

Все это определило цель представленного далее этапа исследования, заключающуюся в оценке степени патологических изменений эпителия и слезной пленки у пациентов после рефракционных операций, проведенных методами ФЭРЛ и ФемтоЛАЗИК.

Пациентам обеих групп проводили ОКТ роговицы и слезного мениска на аппарате OptoVue XR Avanti (США) с расчетом поверхностного натяжения слезной пленки, индекса слезного мениска. Стабильность слезной пленки оценивалась с помощью пробы Норна, оценка слезопродукции проводилась с помощью пробы Ширмера. Для расчета коэффициента поверхностного натяжения слезной жидкости α , использовали модифицированную формулу Лобановой: $\alpha = \rho g h^3 / 8r$, где ρ – плотность слезной жидкости (1000 кг/м³); g – ускорение свободного падения (9,8 м/с²); h – высота мениска; r – радиус или прогиб мениска. Кроме того, проводилось инструментальное исследование

состояния слезной пленки с помощью щелевой офтальмологической лампы Dixon S 350 и корнеального топографа Sirius SCHWIND.

Для повышения степени валидности проводимых исследований в послеоперационном периоде все пациенты получали идентичное лечение, включающее инстилляцию растворов антибиотика и противовоспалительного препарата в течение 1 недели и слезозаменителей длительностью до 2 месяцев.

4.3.1. Исследование слезной пленки методом оптической когерентной томографии

Исследование состояния слезной пленки перед операцией не выявило достоверного различия в обеих группах (Таблица 13).

Таблица 13 – Предоперационные характеристики слезной пленки, $M \pm \sigma$

Показатели	ФЭРЛ $M \pm \sigma$	ФемтоЛАЗИК $M \pm \sigma$	p
Количество глаз	68	84	
Высота слезного мениска, мкм	271,7±73,1	291,3±90,3	>0,05
Ширина слезного мениска, мкм	198,2±47,5	212,2±42,5	>0,05
Радиус слезного мениска	24,5±4,2	26,3±6,8	>0,05
Проба Ширмера, мм	16,5±8,47	17,1±7,66	>0,05
Проба Норна, сек	10,32±2,69	10,17±3,37	>0,05

Оценка слезного мениска с помощью ОКТ позволила установить, что операция ФЭРЛ сопровождается недостоверным увеличением высоты до 286,5±59,1 мкм и уменьшением ширины слезного мениска до 186,1±61,5 мкм в первые сутки, соответственно, $p > 0,05$. Начиная с 5 суток отмечено постепенное снижение этих показателей, которые к году стали меньше предоперационных значений на 1,1 % ($p > 0,05$).

После операции ФемтоЛАЗИК установлено постепенное снижение данных показателей в течение всего периода наблюдения, которые к году после операции составили: высота слезного мениска $296,6 \pm 60,7$ мкм; ширина $196,5 \pm 46,1$ мкм, в сравнении с предоперационными показателями $291,3 \pm 90,3$ мкм и $212 \pm 42,5$ мкм ($p > 0,05$), соответственно (Таблица 14).

Таблица 14 – Динамика параметров слезной пленки, первые сутки после операции, $M \pm \sigma$

Показатели	ФЭРЛ $M \pm \sigma$	ФемтоЛАЗИК $M \pm \sigma$	p
Количество глаз	68	84	
ОКТ высота сл. мениска, мкм	$286,5 \pm 59,1$	$301,7 \pm 64,3$	$>0,05$
ОКТ ширина сл. мениска, мкм	$186,1 \pm 61,5$	$209,8 \pm 46,7$	$<0,01^*$
Проба Ширмера, мм	$15,53 \pm 4,18$	$14,73 \pm 3,28$	$>0,05$
Проба Норна, сек	$9,65 \pm 3,84$	$9,7 \pm 4,16$	$>0,05$

*статистически достоверная разница ($p < 0,05$)

При оценке изменения параметров слезного мениска более информативным считается расчет соотношения его высоты и ширины. Нормальное соотношение данных показателей (высоты / ширины) должно быть равно и более 1,5. После операции ФемтоЛАЗИК соотношение снизилось до 1,43 на первые сутки, на 5-ые - 1,44, в три месяца - 1,59, в 6 месяцев 1,5 и в год - 1,48.

Пациенты, прооперированные по технологии ФЭРЛ, весь послеоперационный период наблюдения имели соотношение показателей (высота/ширина слезного мениска) равное 1,54, что было максимально приближено к норме и не имело значительных девиаций в различные сроки послеоперационного периода.

Коэффициент поверхностного натяжения слёзной жидкости, характеризующий силу взаимодействия слёзной жидкости и глазной поверхности, до проведения рефракционных операций составлял в группе ФЭРЛ $0,0024 \pm 0,0021$ Н/м, в группе ФемтоЛАЗИК $0,0027 \pm 0,0024$ Н/м ($p > 0,05$).

Послеоперационный ОКТ - мониторинг состояния слезного мениска после ФЭРЛ продемонстрировал формирование отчетливого тренда к снижению коэффициента поверхностного натяжения слезы до 3-х месяцев наблюдения $0,0012 \pm 0,001$ Н/м, $p < 0,001$ с последующей стабилизацией данного показателя к 6 месяцам наблюдения и приближения его к предоперационным значениям $0,002 \pm 0,0011$ Н/м, $p > 0,05$.

У пациентов группы ФемтоЛАЗИК отмечено снижение коэффициента поверхностного натяжения слезы начиная с первых суток после операции с $0,0027 \pm 0,0024$ Н/м до $0,0021 \pm 0,00087$ Н/м ($p < 0,05$), к 3-м месяца наблюдения до $0,0016 \pm 0,00073$ Н/м ($p < 0,001$). В дальнейшем отмечено постепенное повышение показателя, которое через 6 и 12 месяцев составило $0,0017 \pm 0,00094$ Н/м и $0,0019 \pm 0,00081$ Н/м, соответственно, $p < 0,001$ и $p < 0,01$, но так и не достигло предоперационных значений (Рисунок 59).

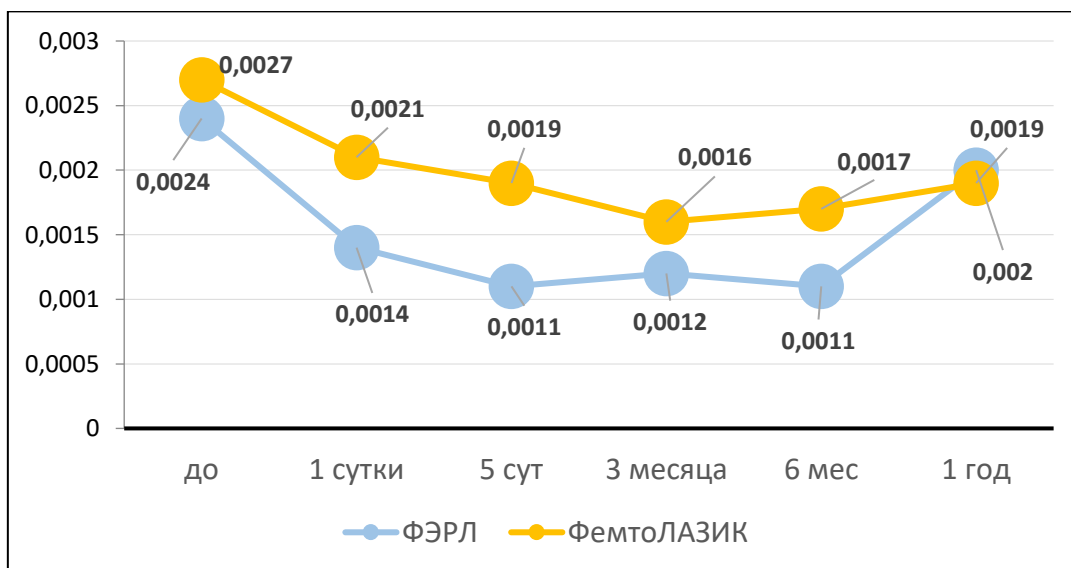


Рисунок 59 – Изменение коэффициента поверхностного натяжения слезной жидкости

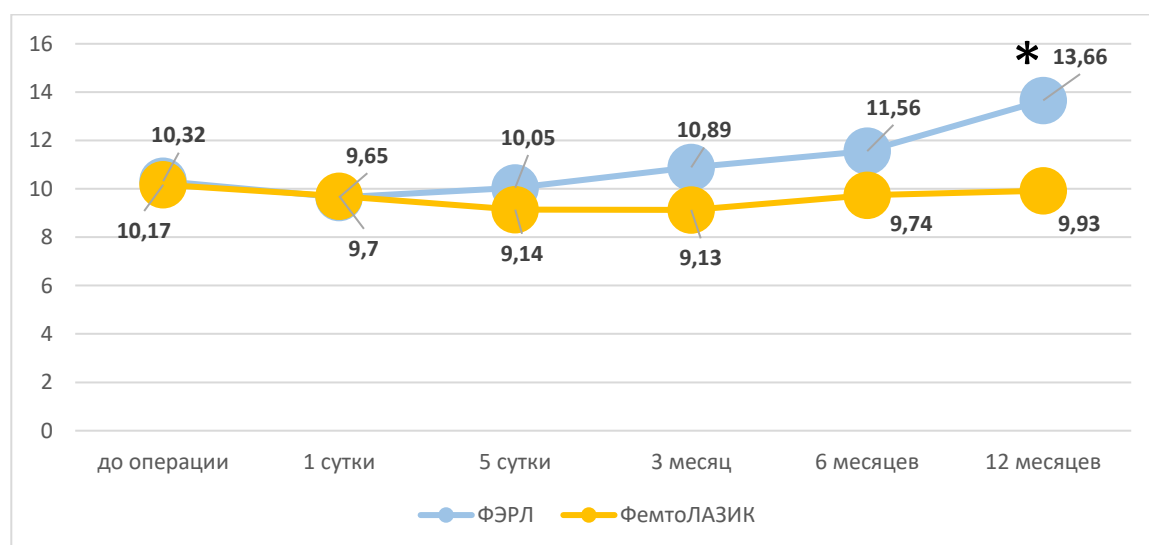
4.3.2. Оценка результатов слезопродукции и стабильности слезной пленки

Количественными характеристиками слезопродукции и стабильности слезной пленки принято считать результаты проб Ширмера и Норна.

В первые сутки у пациентов после операции ФЭРЛ показатели пробы Норна уменьшились на 6,49% ($p < 0,05$), но, начиная с пятых суток послеоперационного периода, данная тенденция кардинально изменилась к постепенному увеличению стабильности слезной пленки, длительность сохранения которой к году составила $13,66 \pm 1,96$ сек, что почти в 1,5 раза превышала значения раннего послеоперационного периода ($p < 0,001$).

У пациентов, прооперированных методом ФемтоЛАЗИК, динамика данных показателей представляет иную картину. В первые сутки после операции отмечено максимальное снижение стабильности слезной пленки на 4,62% от исходных параметров ($p < 0,001$), с дальнейшим умеренным уменьшением на 5,77% к 5 суткам и постепенным увеличением показателя на 7,95% к году после операции. Однако данный показатель к году не достиг предоперационных значений и был на 2,36 % ниже исходных значений.

Важно отметить, что межгрупповые различия к году составляли 27,3% и были высоко достоверны ($p < 0,001$) (Рисунок 60).



*статистически достоверная разница ($p < 0,05$)

Рисунок 60 – Сравнительный анализ изменения показателей стабильности слезной пленки на разных этапах послеоперационного периода

Изменение показателя пробы Ширмера у пациентов после операции ФЭРЛ на 1 сутки послеоперационного периода продемонстрировало (Рисунок 61) снижение слезопродукции на 5,88 % от исходного, к 3-м месяцам отмечено умеренное увеличение продукции слезной жидкости в сравнении с значениями раннего послеоперационного периода ($p < 0,05$), к году данный показатель достиг $17,15 \pm 5,47$ мм, что достоверно превышало значения раннего послеоперационного периода ($p < 0,001$).

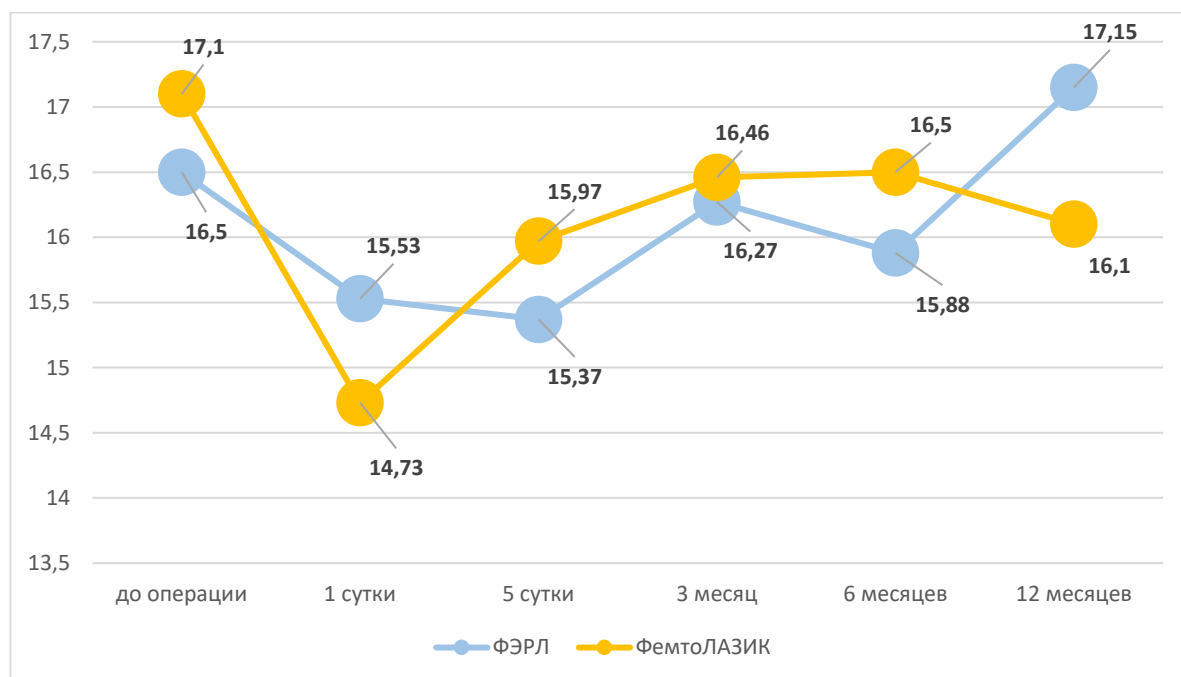


Рисунок 61 – Сравнительный анализ изменения показателей слезопродукции на разных этапах послеоперационного периода

У пациентов группы сравнения данный показатель резко снизился в первые сутки после операции на 13,8%, но к пятым суткам значения показателя улучшились на 7,77% с тенденцией к стабилизации процесса. Однако к году данный показатель так и не достиг предоперационных значений, имея отрицательную достоверную разницу ($p < 0,05$).

Подтверждением вышесказанного являются результаты исследования состояния слезной пленки с помощью щелевой офтальмологической лампы Dixon S 350 и корнеального топографа Sirius SCHWIND. В качестве примера можно привести данные пациентов с миопией средней степени, полученные через 6 месяцев после проведения операций с использованием технологии ФЭРЛ и ФемтоЛАЗИК. У пациента после операции ФЭРЛ отмечено оптимальное состояние слезной пленки, о чем свидетельствуют такие критерии как среднее время разрыва слезной пленки, так называемое, первое время разрыва и степень выраженности липидного слоя, которые составили 21сек, 21 сек, 4 степень, соответственно. Полученные данные превышали референтные значения категории «0» - здоровье (Рисунок 62).

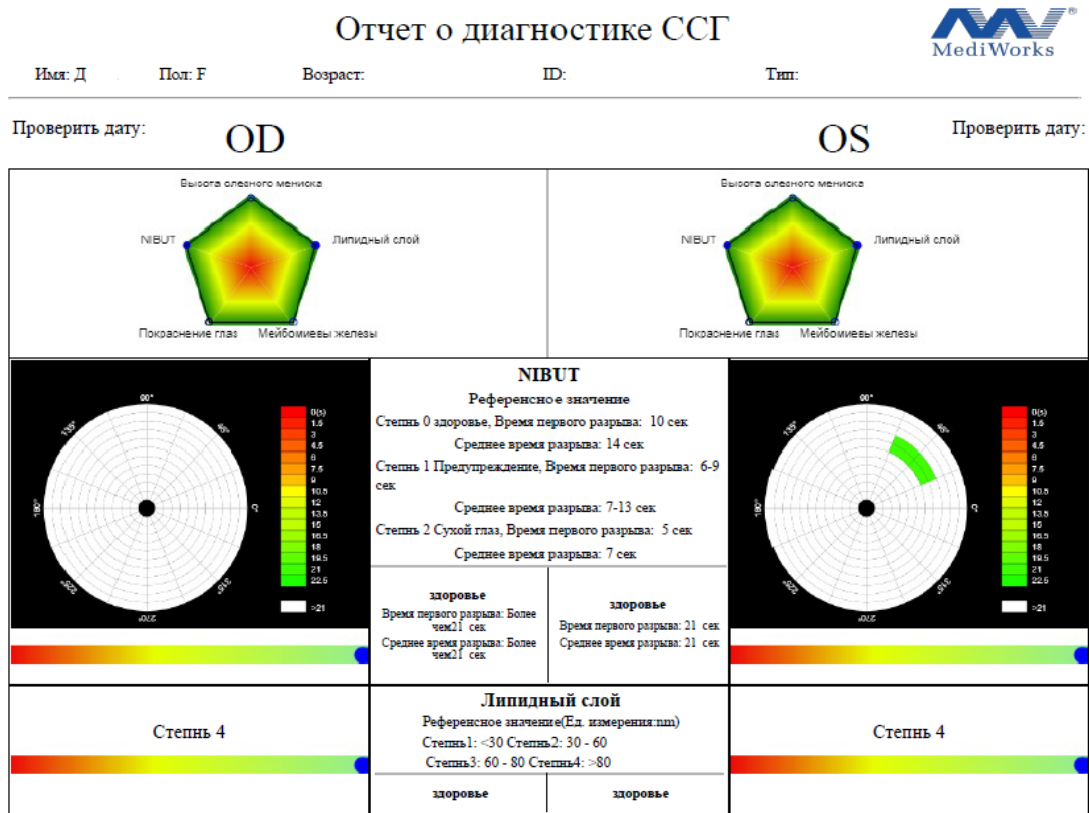


Рисунок 62 – Исследование состояния слезной пленки пациента через 6 месяцев после операции ФЭРЛ с помощью щелевой лампы Dixon S350

При исследовании пациента после операции ФемтоЛАЗИК отмечено значительное снижение времени стабильности слезной пленки и появление

первого разрыва на правом глазу уже через 0,79 сек со средним временем разрыва 1,08 секунды. На левом глазу данные показатели соответствовали 0,09 и 3,73 секунды. При этом в обоих случаях состояние липидного слоя было нормальным (Рисунок 63). Протокол исследования позволил интерпретировать данное состояние как «сухой глаз».

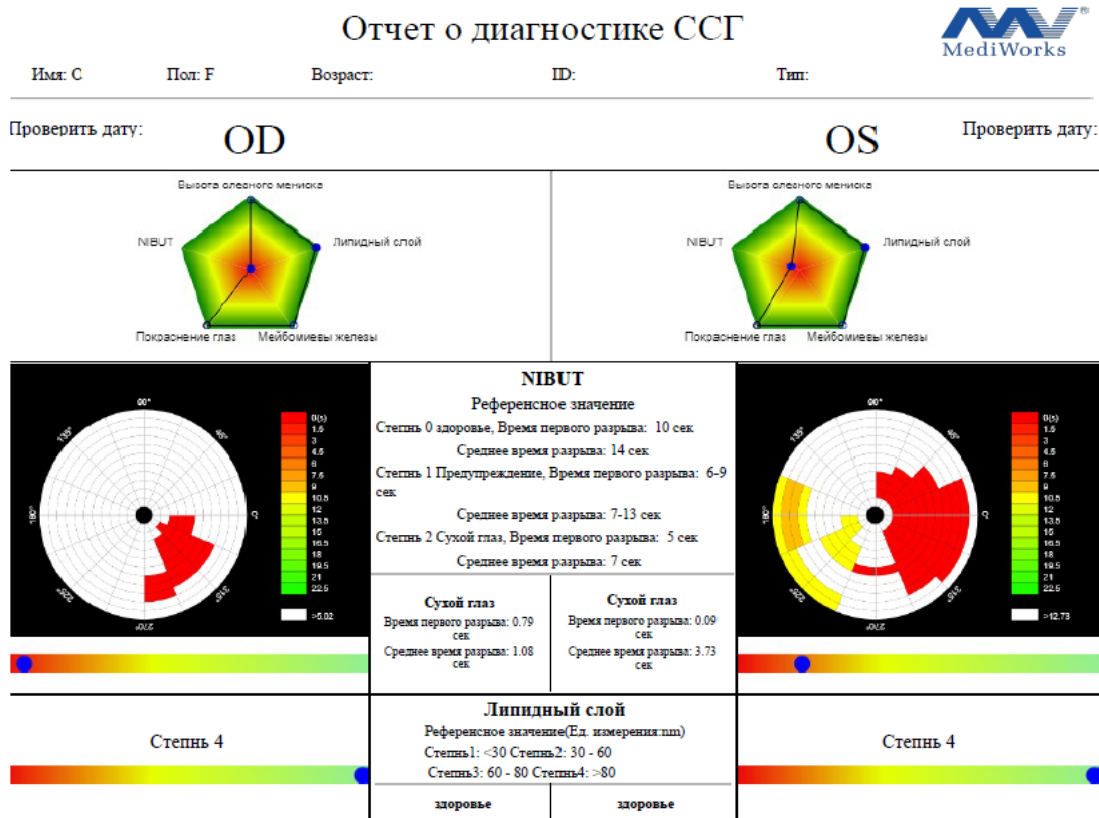


Рисунок 63 – Исследование состояния слезной пленки пациента через 6 месяцев после операции ФемтоЛАЗИК с помощью щелевой лампы Dixon S350

Далее исследование слезной пленки осуществлялось с помощью диагностической системы Sirius, которая позволяет провести усовершенствованный анализ слезы с помощью дисков Плачидо и определить неинвазивное время разрушения слезной пленки (NIBUT).

В конкретном случае у пациента после технологии ФЭРЛ проведено 4-х кратное измерение время разрыва слезной пленки, которое в среднем соответствовало 16,1 сек (Рисунок 64).

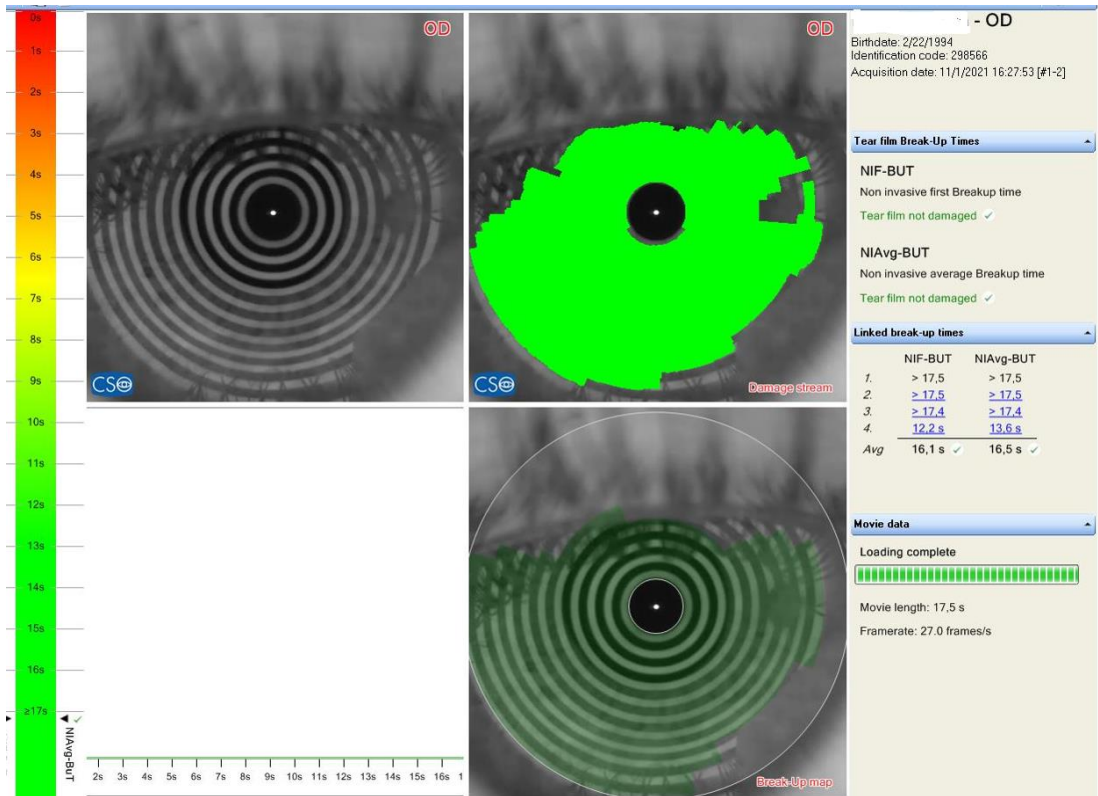


Рисунок 64– Исследование состояния слезной пленки с пациента через 6 месяцев после операции ФЭРЛ (Sirius)

У пациента, прооперированного методом ФемтоЛАЗИК, отмечается значительное снижение времени разрыва слезной пленки в среднем до 5 сек (Рисунок 65). Установлено, что наиболее выраженные изменения стабильности слезной пленки наблюдались по всей окружности роговицы в проекции края роговичного клапана, максимальные в нижне – темпоральных отделах, где время разрыва было снижено до 3,1 сек.

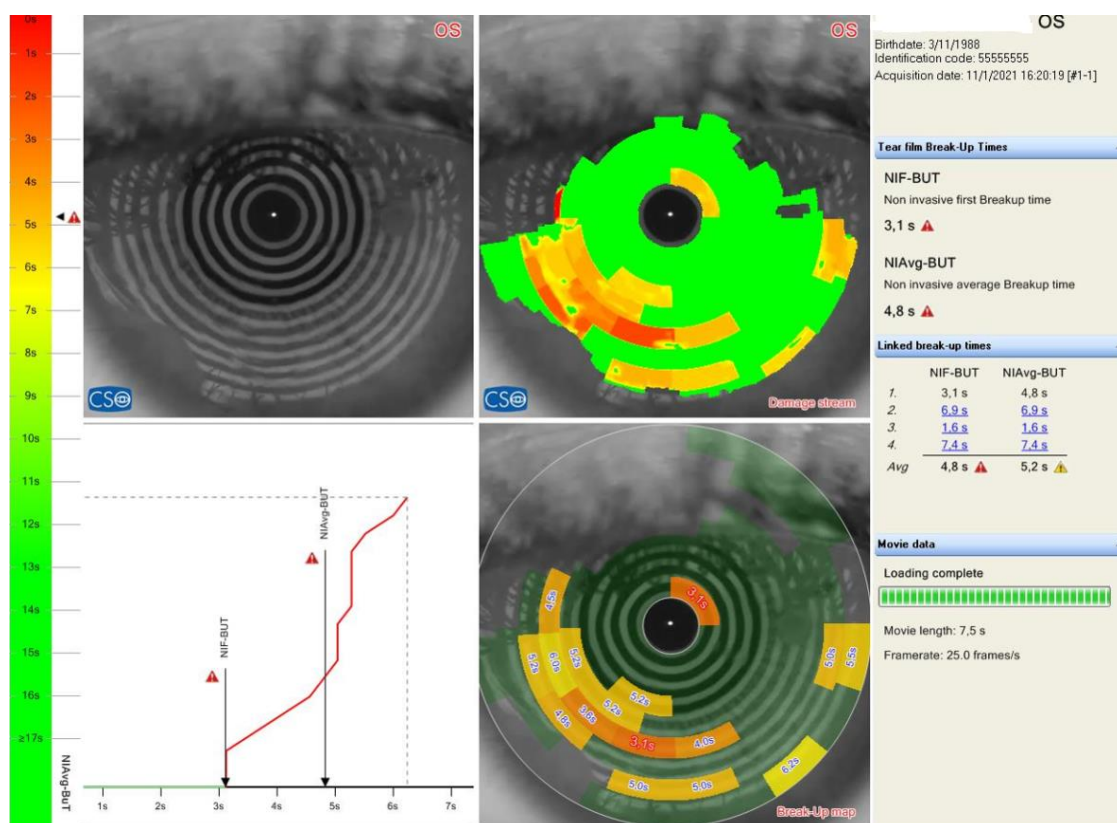


Рисунок 65 – Исследование состояния слезной пленки пациента на корнеотопографе Sirius через 6 месяцев после операции ФемтоЛАЗИК

Таким образом, у пациентов с миопией средней степени, коррекция которой проводилась с помощью технологии ФЭРЛ, установлено минимальное повреждающее воздействие на стабильность слезной пленки, ее качественные и количественные характеристики, практически полное восстановление предоперационных показателей к 6-и месяцам наблюдения, что, скорее всего, можно объяснить прицельным воздействием фемтолазерной энергии на глубокие ткани роговицы, отсутствием механического и лазерного повреждения субэпителиального нервного сплетения.

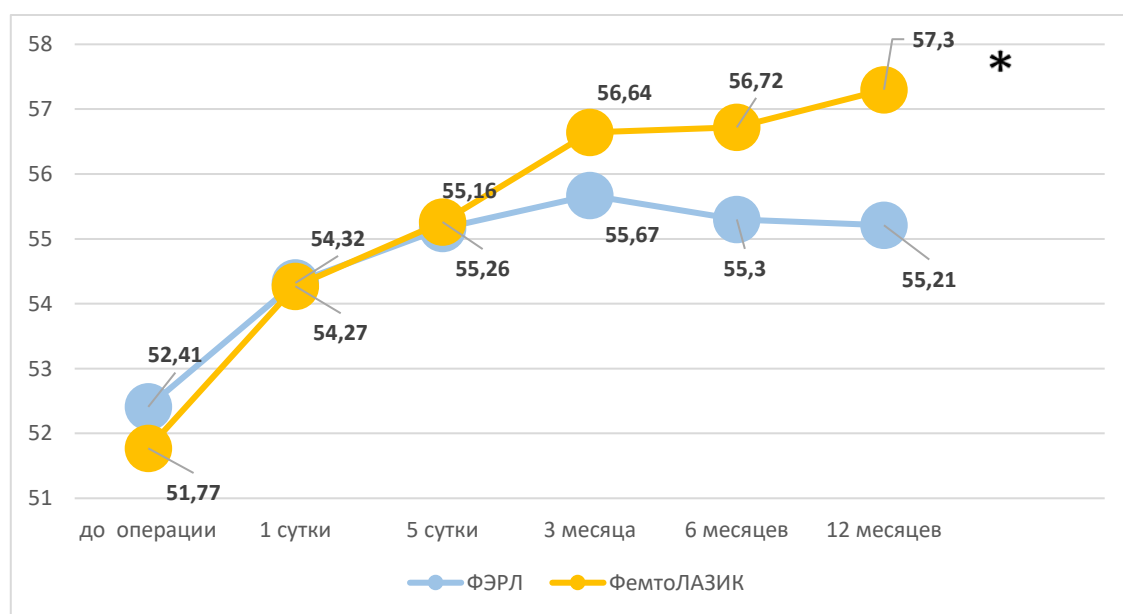
Технология ФемтоЛАЗИК характеризуется более значимыми и длительными изменениями стабильности слезной пленки и индекса поверхностного натяжения слезной жидкости, что может играть определенную негативную роль в процессах послеоперационного заживления и моделирования рефракционного эффекта операции.

4.3.3. Оценка изменения эпителия на различных этапах послеоперационного периода

Анализ суммарной толщины эпителия роговицы у пациентов обеих групп позволил установить умеренное увеличение данного показателя в послеоперационном периоде. После ФЭРЛ отмечено увеличение толщины эпителия к году с $52,41 \pm 8,45$ до $55,21 \pm 9,01$ ($p > 0,05$), после ФемтоЛАЗИК $51,77 \pm 10,09$ до $57,30 \pm 9,5$ ($p < 0,001$), с статистически достоверной разницей между группами сравнения ($p < 0,05$).

Установлено, что при операции ФЭРЛ отмечается постепенное увеличение толщины эпителия с первых суток после операции с максимальными явлениями гипертрофии эпителия к 3 месяцам и стабилизацией показателей от 3 до 6 месяцев послеоперационного периода.

После операции ФемтоЛАЗИК отмечено постепенное увеличение толщины эпителия с первых суток до года, без явной тенденции к стабилизации (Рисунок 66, 67).



*статистически достоверная разница ($p < 0,05$)

Рисунок 66 – Сравнительный анализ суммарного показателя толщины эпителия роговицы на разных этапах послеоперационного периода.

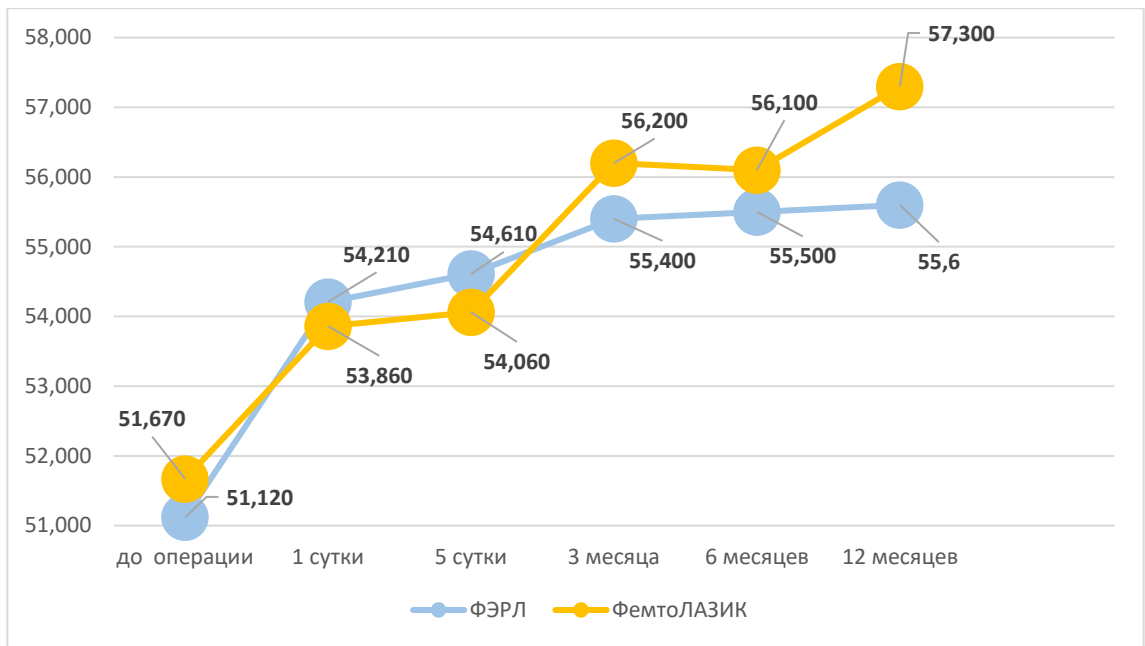


Рисунок 67 – Сравнительный анализ изменения толщины эпителия (в центре) на разных этапах послеоперационного периода

Детальная оценка изменения толщины эпителия в отдельных топографических зонах позволила установить следующее. После ФЭРЛ максимальная гипертрофия эпителия происходит в нижневисочных и височных отделах роговицы в зоне 2-5 мм и через год после операции превышает дооперационные значения на 7,5 % и 8,6 %, соответственно ($p < 0,01$). В этих же топографических секторах отмечено максимальное утолщение эпителия в зоне 5-6 мм на 8,3 % и 7,5% ($p < 0,01$), определяя тем самым асимметрию эпителиального профиля роговицы у пациентов после ФЭРЛ в первый год после операции (Рисунок 68). Установлено, что динамика исследуемого показателя соответствует вышеописанным трендам изменения характеристик рефракции, аббераций, показателей слезной пленки: рост эпителиального слоя роговицы начинается с первых суток послеоперационного периода с максимальным пиком к 3 месяцам и дальнейшей стабилизацией к году после операции.

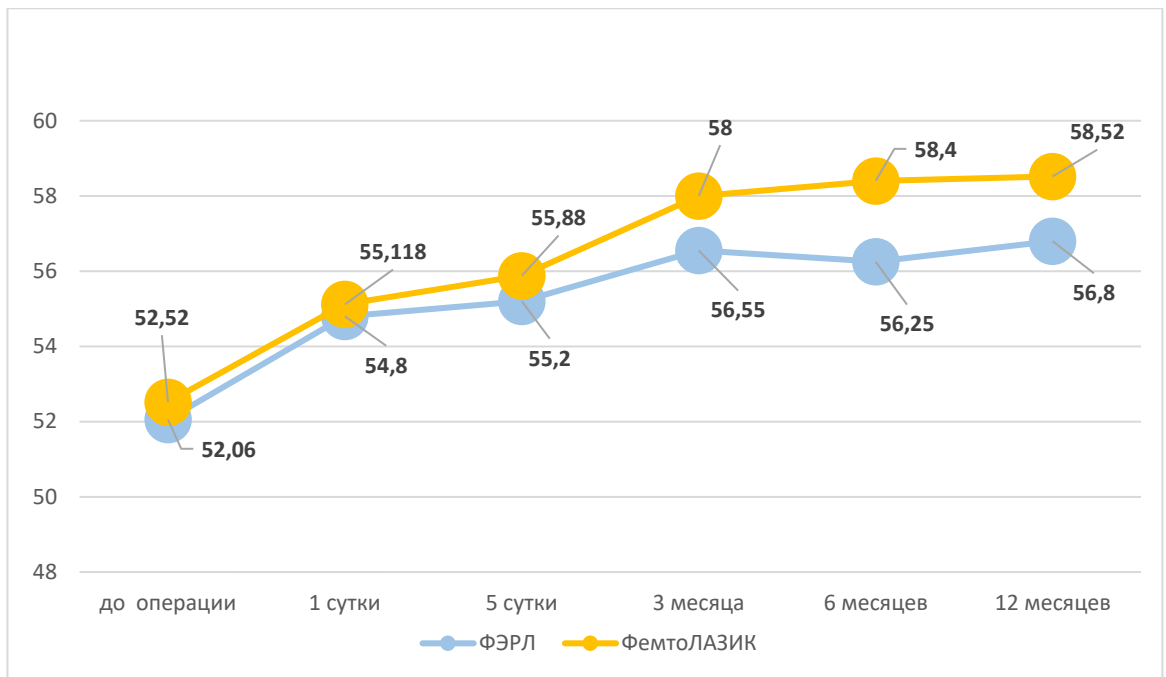


Рисунок 68 – Сравнительный анализ изменения толщины эпителия (в нижневисочном квадранте) на разных этапах послеоперационного периода

После операции ФемтоЛАЗИК отмечено более выраженное увеличение толщины эпителиального слоя в зоне 2-5 мм практически по всей окружности роговицы, соответствующей корнеальному клапану. Основные процессы в зоне 2-5 мм происходят в верхних височных, височных и нижних височных отделах и характеризуются повышением толщины эпителия на 10,28%; 9,86% и 10,33%, $p=0,01$, в верхних и нижних носовых сегментах на 7,66 % и 7,72%, а также в носовых и нижних на 7,77% и 8,3%, $p<0,01$. Пиковые значения получены к 6 месяцам послеоперационного наблюдения, с последующей стабилизацией процесса, но без тенденции к уменьшению толщины эпителия к году.

В зоне 5-6 мм у пациентов после ФемтоЛАЗИК отмечается равномерное незначительное утолщение эпителия по всей окружности с более выраженными признаками гипертрофии в верхних и височных отделах, достигающих к году увеличение на 6,75%, 6,85%, соответственно ($p<0,01$). Необходимо отметить, что снижение стабильности слезной пленки у

пациентов данной группы было выявлено в тех же топографических зонах роговицы (Рисунок 69).

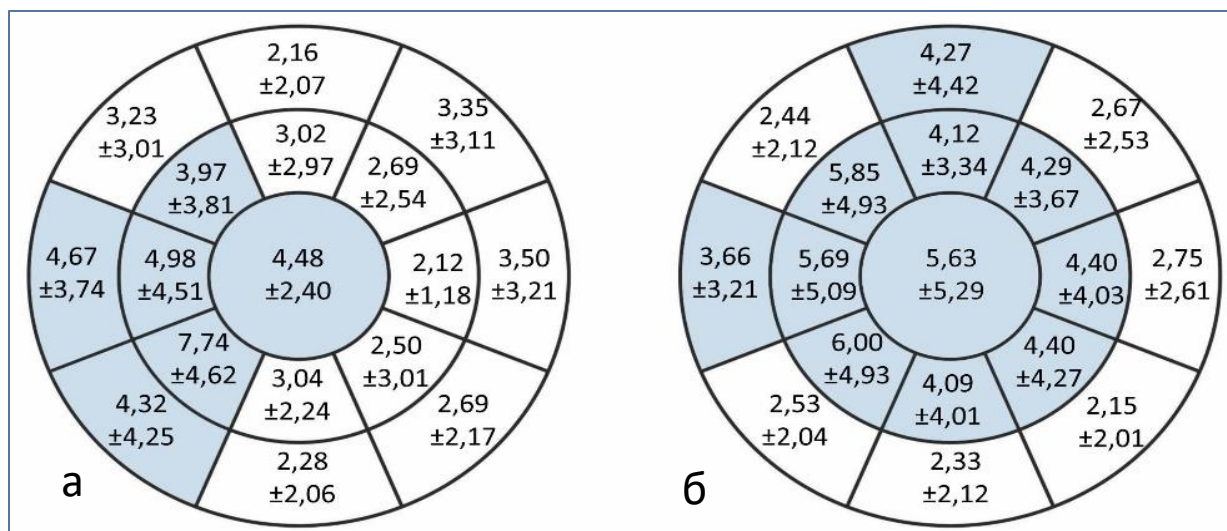


Рисунок 69 – Прирост эпителия в различных отделах роговицы через 12 месяцев после операции (мкм)

а – ФЭРЛ

б- ФемтоЛАЗИК

Гипертрофия эпителия после кераторефракционных операций на сегодняшний день рассматривается как компенсаторный процесс, направленный на восстановление сферичности роговицы, и является общей характеристикой биологических систем, стремящихся достичь устойчивое равновесие.

На основании полученных результатов можно предположить, что различия, выявленные при исследовании эпителия и характеризующиеся неравномерным увеличением его толщины с различной длительностью этого процесса, могут быть обусловлены не только изменением кривизны и формы роговицы, но особенностями лазерных технологий коррекции миопии.

4.3.4. Корреляционный анализ изменения концентрации регуляторных белков в слезной жидкости и показателей, характеризующих состояние слезной пленки и эпителия роговицы

На следующем этапе работы для изучения роли регуляторных белков в формировании патологических изменений слезной пленки и эпителия роговицы у пациентов с миопией средней степени после фемтолазерных кераторефракционных операций был проведен корреляционный анализ в двух исследуемых группах на разных этапах послеоперационного периода. В анализ включены, с одной стороны, все показатели, характеризующие стабильность слезной пленки, слезопродукцию, изменения эпителия роговицы, а с другой – концентрации ФНО- α и ИЛ – 10 в слезе.

Корреляционный анализ проводился по всей совокупности данных, полученных при обследовании пациентов на 5 сутки после операции, через 3 и 6 месяцев.

При проведении корреляционного анализа результатов раннего послеоперационного периода у пациентов группы ФЭРЛ установлена положительная взаимосвязь средней силы между толщиной эпителия с ФНО- α и ИЛ-10 ($r \geq 0,5$, $p < 0,01$), а также прямые сильные корреляции между высотой и шириной слезного мениска ($r \geq 0,7$, $p < 0,001$). После операции ФемтоЛАЗИК дополнительно определялась сильная положительная взаимозависимость толщины эпителия с пробой Норна, между пробой Норна и пробой Ширмера, а также пробой Ширмера с высотой слезного мениска ($r \geq 0,7$, $p < 0,001$) (Рисунок 70).

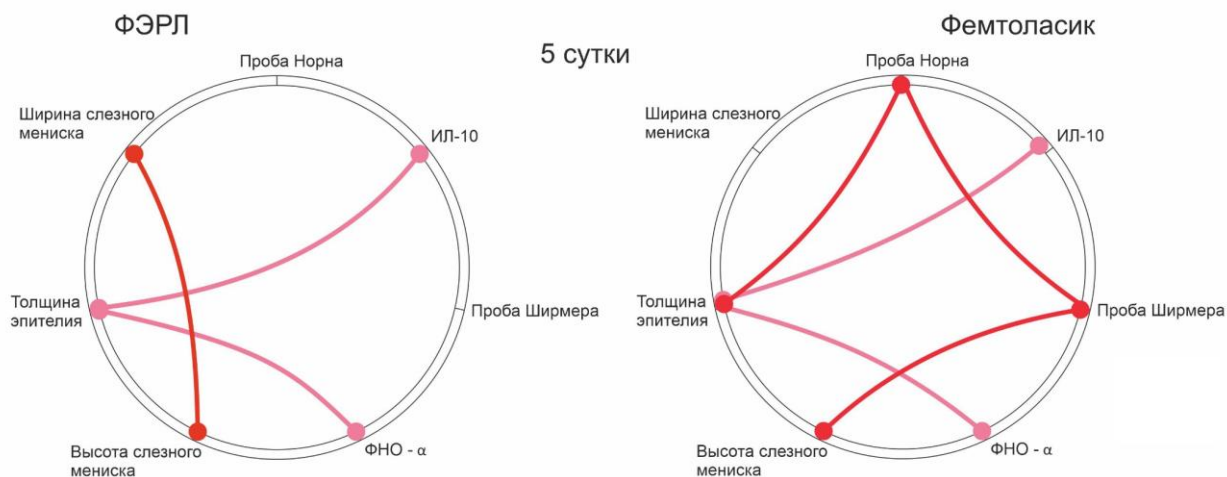


Рисунок 70 – Корреляционные связи в ранний послеоперационный период (красным- сильные положительные связи; розовым- положительные связи средней силы)

По – видимому, эти результаты отражают биологические эффекты типичного патофизиологического процесса послеоперационного заживления, для которого характерно усиление воспалительной реакции, сопровождающейся синтезом регуляторных белков, обладающих как провоспалительным, так и противовоспалительным эффектом и сопутствующее этому снижение стабильности слезной пленки в обеих группах и нарушение слезопродукции, в большей степени выраженное у пациентов после операции ФемтоЛАЗИК.

Через 3 месяца количество и сила корреляционных взаимосвязей в обеих группах кардинально изменилась (Рисунок 71). В группе ФЭРЛ установлены прямая сильная корреляция между ИЛ-10 и ФНО- α , высотой и шириной слезного мениска, пробой Ширмера и Норна ($r \geq 0,7$, $p < 0,001$). В группе ФемтоЛАЗИК появились обратные сильные взаимосвязи между ФНО- α , высотой слезного мениска ($r \geq 0,7$, $p < 0,001$), значениями пробы Ширмера, Норна и толщиной эпителия ($r \geq 0,7$, $p < 0,001$). В обеих группах отмечены достоверные положительные корреляции между высотой и шириной слезного мениска ($r \geq 0,7$, $p < 0,001$).

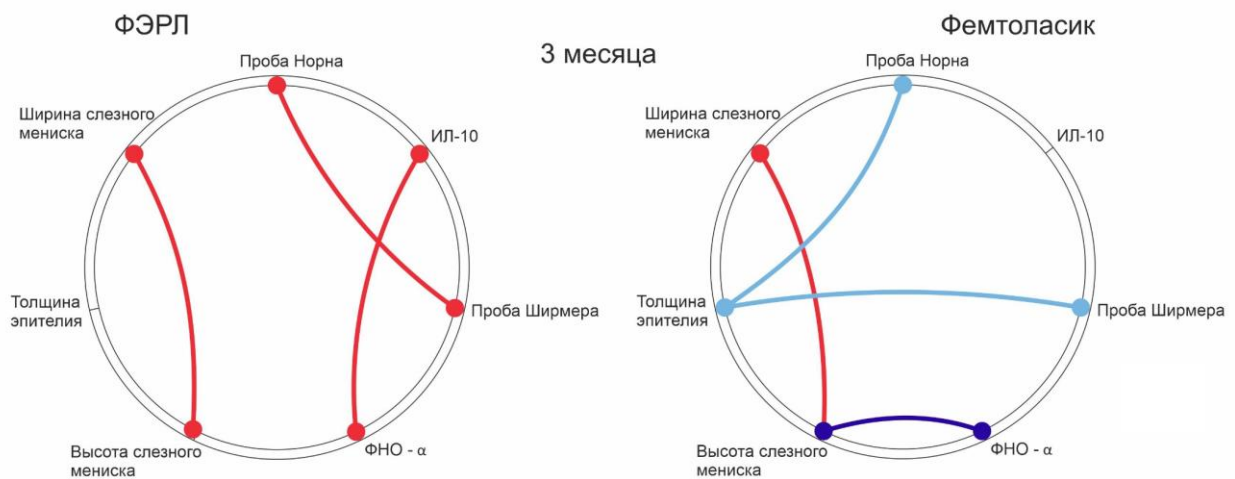


Рисунок 71 – Корреляционные связи в 3 месяца после операции (красным- сильные положительные связи; синим- сильные отрицательные связи. Голубым – отрицательные связи средней силы)

Иные корреляционные взаимосвязности были выявлены через 6 месяцев после кераторефракционной хирургии (Рисунок 72). В группе ФЭРЛ корреляции между биологически активными молекулами и структурно – функциональными характеристиками глазной поверхности отсутствовали. Установлена взаимосвязность между высотой и шириной слезного мениска, а также между пробой Ширмера и Норна ($r \geq 0,7$, $p < 0,001$).

В группе ФемтоЛАЗИК сохранились средней степени положительные корреляции между ФНО-α с ИЛ-10, а также достоверные связи с пробой Ширмера и Норна и толщиной эпителия ($r \geq 0,7$, $p < 0,01$).

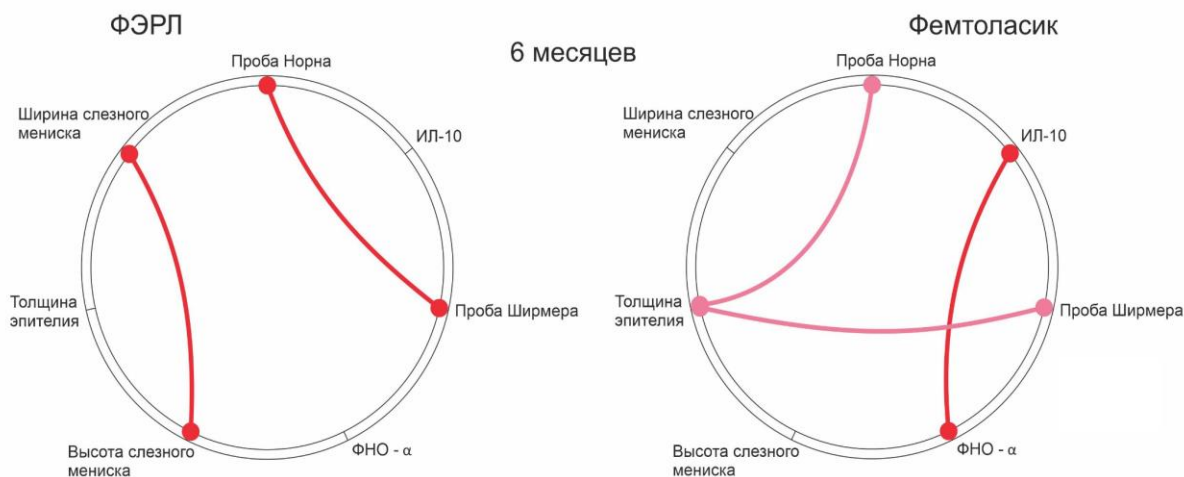


Рисунок 72 – Корреляционные связи в отдаленный послеоперационный период (красным- сильные положительные связи; розовым- положительные связи средней силы)

Таким образом, корреляционный анализ, включающий профиль цитокинов с провоспалительной и противовоспалительной активностью, а также клинические характеристики, отражающие изменения слезной пленки, позволил установить значительные различия в двух исследуемых группах.

Известно, что цитокины являются универсальными регуляторами жизненного цикла клеток, контролирующими процессы их дифференцировки, пролиферации, функциональной активности и апоптоза. Синтезируясь в очаге повреждения, цитокины воздействуют практически на все клетки, участвующие в развитии воспаления, включая гранулоциты, макрофаги, фибробласты, клетки эндотелия и эпителия, Т и В – лимфоциты. Одним из основных медиаторов воспаления является ФНО-а, который выступает как пара- и аутокринный регулятор иммунновоспалительной реакции при травме, в том числе хирургической, и инфекции. Биологическими эффектами ФНО-а является стимуляция нейтрофилов и эндотелиальных клеток на этапах адгезии, пролиферации при заживлении раны.

Основным представителем противовоспалительных цитокинов является ИЛ – 10, который может угнетать продукцию ФНО-а и ослаблять его

негативные эффекты, функционируя как компонент механизма обратной связи: повышенные уровни ФНО- α стимулируют секрецию ИЛ – 10, а ИЛ- 10, наоборот, подавляет избыточную активность провоспалительных цитокинов.

Полученные нами результаты показали, что в раннем послеоперационном периоде доминирующими изменениями были воспалительная реакция глаза и нарушение стабильности слезной пленки, на что указывал выявленный дисбаланс биологически активных молекул с превалированием концентрации ФНО- α и наличие тесных достоверных корреляций с качественными и количественными характеристиками слезы.

Через 6 месяцев после операции более высокая экспрессия цитокина с провоспалительной активностью продолжалась в группе ФемтоЛАЗИК, уровень ФНО- α с высокой степенью коррелировал с высотой слезного мениска ($r^2 \geq 0,7$, $p < 0,001$). Это может быть обусловлено тем, что ФНО- α участвует в ремоделировании раны в ответ на хирургический стресс, а также в формировании сложного гуморального иммунного ответа при синдроме сухого глаза.

В группе ФЭРЛ на данном этапе послеоперационного периода модулирующая функция цитокинов снижается, что может быть обусловлено завершением периода послеоперационного заживления.

Таким образом, полученные в ходе данного этапа результаты исследования убедительно доказали, что:

1. Умеренные изменения коэффициента натяжения слезной жидкости, пробы Норна и Ширмера в раннем послеоперационном периоде, стабилизация данных показателей к 3-6 месяцам и превышение дооперационных значений через 12 месяцев после ФЭРЛ свидетельствует о том, что данная технология обладает меньшим повреждающим действием на процессы слезопродукции и стабильность слезной пленки, чем операция ФемтоЛАЗИК, что может быть обусловлено технологическими особенностями данных методов коррекции близорукости.

2. Значительное, практически 1,5 кратное превышение толщины корнеального эпителия после ФемтоЛАЗИК по сравнению с показателями группы ФЭРЛ, отсутствие значимой стабилизации этого процесса свидетельствует о продолжающемся ремоделировании роговицы и незавершенном процессе послеоперационного заживления даже через 12 месяцев после операции.

3. Технология ФЭРЛ сопровождается асимметричной гипертрофией эпителия в темпоральных и ниже-темпоральных зонах, обуславливая повышение уровня оптических aberrаций (вертикальная кома) и носит завершённый характер уже к 3-м месяцам послеоперационного периода.

4. Результаты корреляционного анализа свидетельствуют о том, что более обширное повреждение роговицы при операции ФемтоЛАЗИК, сочетанное воздействие фемтолазерной и эксимерлазерной энергии способствует формированию серьезного хирургического стресса, воспалительной реакции и длительного ремоделирования послеоперационной раны, продолжительность которых сохраняется как минимум 6 месяцев, о чем свидетельствуют изменения профиля слезной пленки, продолжающаяся гипертрофия корнеального эпителия на фоне повышения концентрации ФНО – α и дисбаланса данного цитокина и ИЛ – 10, выработка которых в основном осуществляется бокаловидными клетками конъюнктивы.

5. Корреляционные взаимосвязи между биологическими регуляторами воспаления и структурно – функциональными характеристиками глазной поверхности при ФЭРЛ ограничены периодом 3-х месяцев после операции, свидетельствуя о завершении послеоперационного воспаления, что является еще одним преимуществом микроинвазивной лентикулярной хирургии.

ГЛАВА 5. АЛГОРИТМ КОРРЕКЦИИ ИНТРАОПЕРАЦИОННЫХ И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ФЕМТОЛАЗЕР-АССИСТИРОВАННОЙ ЭКСТРАКЦИИ ЛЕНТИКУЛЫ ЧЕРЕЗ МАЛЫЙ ОПЕРАЦИОННЫЙ ДОСТУП

5.1. Алгоритм коррекции интраоперационных осложнений фемтолазер-ассистированной экстракции лентиккулы через малый операционный доступ

Согласно имеющимся литературным данным операция ФЭРЛ, в отличие от клапанных технологий, сопровождается меньшим количеством осложнений как в интраоперационном, так и в послеоперационном периоде, что в целом свидетельствует о высокой степени безопасности данного вмешательства.

Большинство осложнений имеют преходящий характер и купируются медикаментозно в раннем послеоперационном периоде, к ним относятся дефекты эпителия и надрывы роговичного доступа, непрозрачный пузырьковый слой и субконъюнктивальные кровоизлияния.

В тоже время такое интраоперационное осложнение, как срыв вакуума, на любом из этапов выполнения операции ФЭРЛ вызывает необходимость прерывания и переноса оставшихся этапов операции или переход на другие виды рефракционных вмешательств, что вызывает серьезную неудовлетворенность у пациентов качеством данного вида медицинской помощи, отягощает процессы послеоперационного заживления и формирования рефракционного эффекта.

Данные ретроспективного анализа более чем 1643 историй позволили получить результаты, еще раз свидетельствующие о высоком уровне безопасности ФЭРЛ (Таблица 15 и 16). Было установлено, что процент осложнений после операции ФемтоЛАЗИК в 2 раза превышает суммарное количество осложнений после ФЭРЛ. Это может быть обусловлено отсутствием проблем клапанной хирургии, связанных с дислокацией

роговичного лоскута: смещение, отрыв и потеря роговичного клапана, макро и микрострии. Наибольший процент осложнений после операции ФЭРЛ приходится на потерю вакуума, что согласуется с литературными данными.

Осложнения послеоперационного периода были частично описаны выше и суммированы в виде таблицы 16.

Все это и определило цель данного этапа работы по разработке и внедрению в клиническую практику алгоритма коррекции осложнений, представляющих собой потерю вакуума на различных этапах лазерного формирования роговичной лентикулы.

При разработке алгоритма использовались собственные разработки и обобщенные литературные данные.

Таблица 15 – Интраоперационные осложнения фемтосекундной хирургии

Осложнения	ФЭРЛ	ФемтоЛАЗИК
Количество пациентов	982	661
Срыв вакуума	1,52 %	0,45 %
Дефекты эпителия	2,03 %	0,3 %
Децентрация оптической зоны	0,3 %	0,3 %
Непрозрачный пузырьковый слой	0,58 %	1,5 %
Дебрис	0,01 %	3,02 %
Субконъюнктивальные кровоизлияния	1,01 %	1,5 %
Черные пятна	0,3 %	1,1%
Перфорация роговичного клапана	0	0,14 %
Разрыв и отрыв части лентикулы	0,2 %	0
Надрыв роговичного доступа (клапана)	0,9 %	0,15 %
Отрыв роговичного клапана	0	0,01 %
Макро и микрострии роговичного клапана	0,1 %	3,02 %
Непроработанные участки лентикулы	0,1%	0
Общее количество осложнений	7,05%	11,49%

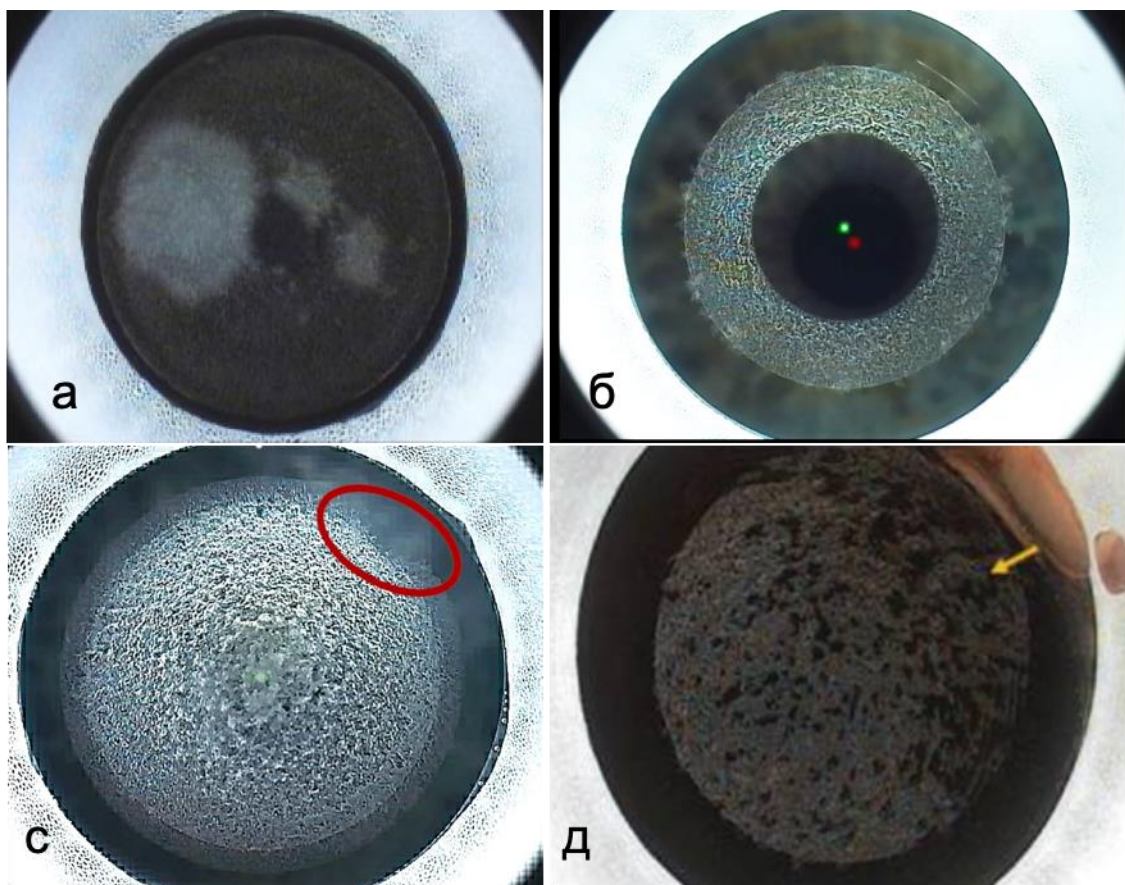


Рисунок 73 – Интраоперационные осложнения фемтосекундной хирургии: а - непрозрачный пузырьковый слой; б- децентрация; с – непрорезанный участок; д- черные пятна

Таблица 16 – Послеоперационные осложнения фемтосекундной хирургии

Осложнения	ФЭРЛ	ФемтоЛАЗИК
Количество пациентов	982	661
Синдром сухого глаза	3,05 %	7,7 %
Диффузный ламеллярный кератит	0,1 %	0,15 %
Инфекционный кератит	0	0,15 %
Эктазия роговицы	0	0
Синдром транзиторного повышения светочувствительности	0,1 %	0,2 %
Врастание эпителия	0,1 %	0,15 %
Смещение и отрыв роговичного лоскута	0	0,15 %
Нерегулярный астигматизм	0	0,3 %
Общее	3,35 %	8,5 %

Несмотря на достаточно высокий суммарный процент осложнений интраоперационного и послеоперационного периодов, количество осложнений, коррекция которых требует проведения дополнительного медикаментозного лечения, подключения лазерных или хирургических методик, а также изменения протокола операции, невелико (Рисунок 73, 74). При операции ФЭРЛ это срыв вакуума (1,52%), дефекты эпителия в зоне доступа (2,03%) и синдром сухого глаза (3,05%), при ФемтоЛАЗИК – это так же срыв вакуума (0,45%), дебрис (3,02%), микро и макрострии (3,02%), синдром сухого глаза (7,75%), диффузный ламеллярный кератит (0,15%), врастание эпителия (0,15%), смещение и отрыв роговичного лоскута (0,15%) (Таблица 13, 14).

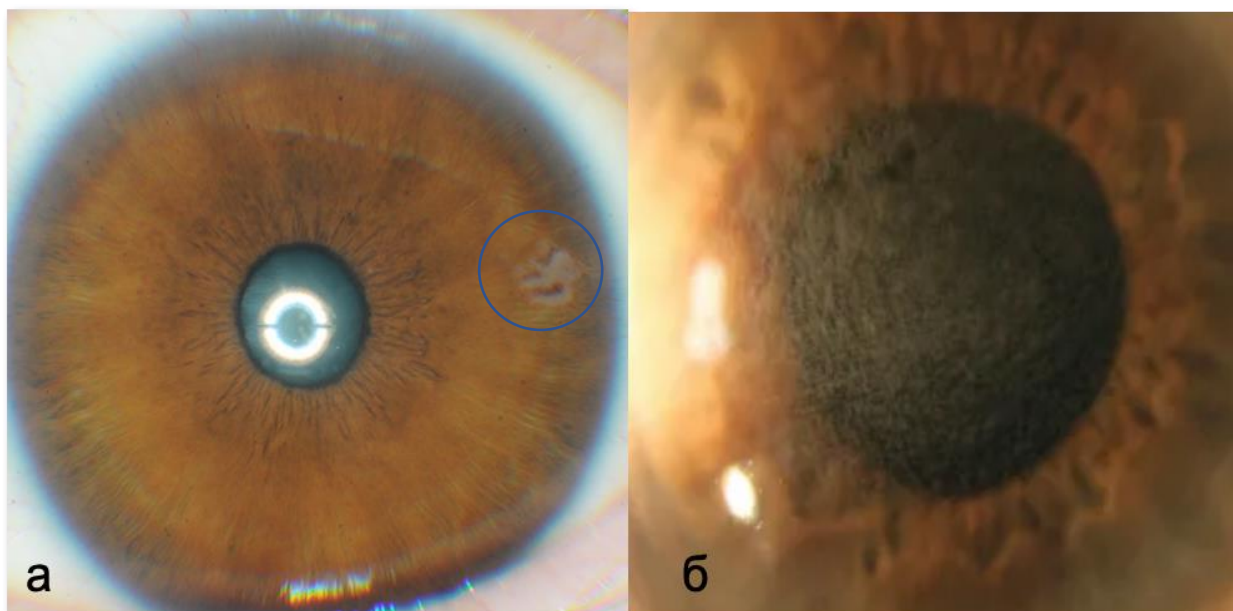


Рисунок 74 – Послеоперационные осложнения фемтосекундной хирургии: а- врастание эпителия; б - диффузный ламеллярный кератит

Для обеспечения благоприятных условий проведения операций на этапе диагностического обследования и планирования хирургии между пациентом и врачом должны быть достигнуты доверительные отношения, пациенту объясняется каким образом будут проходить основные этапы операции и предупреждается о возможных неприятных ощущениях на каждом этапе хирургического вмешательства. Неадекватное поведение пациента является

одной из основных причин срыва вакуума. Кроме того, потеря вакуума может быть обусловлена недостаточной дегидратацией операционного поля, размерами вакуумного кольца несоответствующими диаметру роговицы и подтягиванием конъюнктивы в вакуумное кольцо treatment pack.

Как описано выше, срыв вакуума возможен на любом из четырех этапов лазерного формирования лентикулы.

1. Срыв вакуума при формировании задней поверхности лентикулы.

В случае, если проработано менее 10% площади задней поверхности лентикулы, рекомендуется вновь начать операцию ФЭРЛ с использованием новой лицензии (Рисунок 75).

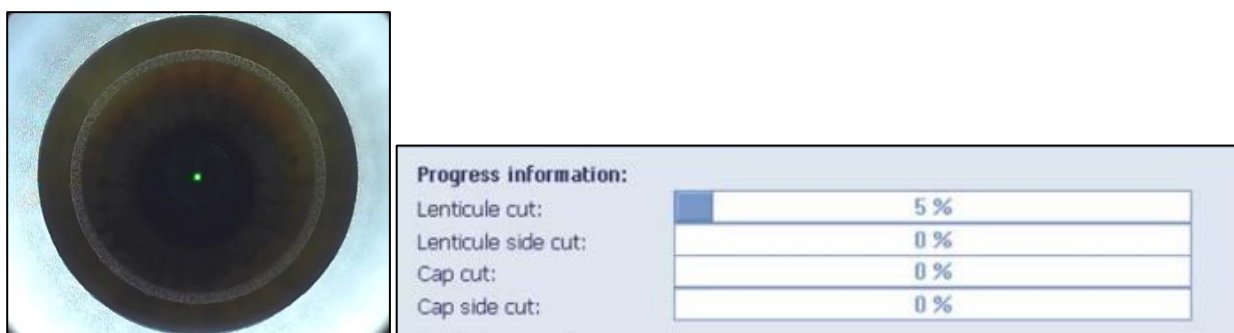


Рисунок 75 – Потеря вакуума при формировании менее 10% задней поверхности лентикулы

В случае, если проработано более 10 % задней поверхности лентикулы (Рисунок 76, 77), возможны три варианта решения данной проблемы.

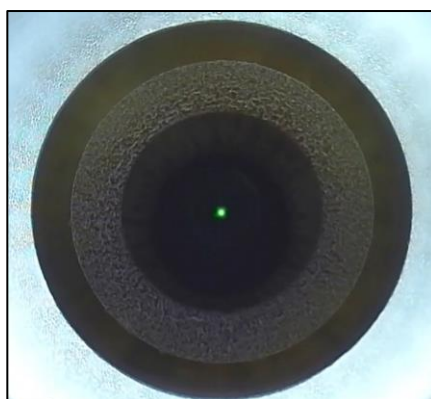


Рисунок 76 – Потеря вакуума при формировании более 10% задней поверхности лентикулы

Результат процедуры	
Процедура прервана.	
Индикатор выполнения:	
Рассечение лентикула:	0.56 мм (Диаметр)
Краевое рассечение лентикула:	не начато
Рассечение клапана:	не начато
Краевой надрез клапана:	не начато
Остат. толщина стром. слоя [мкм]:	332

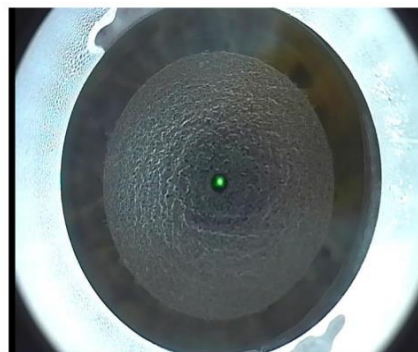


Рисунок 77– Потеря вакуума при рассечении 0,56 мм диаметра задней поверхности лентикулы

1. Согласно литературным данным, существует возможность завершения операции ФЭРЛ с использованием новой лицензии, но для предотвращения расслаивания роговичной ткани и формирования роговичного кармана необходимо уменьшить толщину роговичного клапана на 15-20 мкм от исходного (Рисунок 78).
2. На усмотрение хирурга в данной ситуации возможен переход к клапанным технологиям, таким как ФемтоЛАЗИК или ЛАЗИК, не исключен вариант использования фоторефрактивной кератэктомии.
3. В некоторых случаях возможен повторный ФЭРЛ, но в более отдаленном периоде через несколько недель или месяцев после неудачной попытки выполнения операции.

Выбор тактики ведения пациентов при проработке задней поверхности лентикулы более 10 % индивидуален и зависит от опыта хирурга.

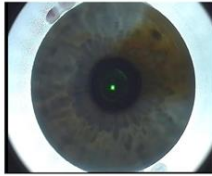
Хирургия роговицы – ReLEx SMILE		Хирургия роговицы – ReLEx SMILE	
Диагностические данные Расстояние до верш. роговицы [мм]: 12,00 Истинная Сфера [дптр]: -1,75 Цилиндр [дптр]: -0,75 Ось [°]: 170 Радиус роговицы [мм]: 7,61 Среднее значение К [дптр]: 44,35 Толщина роговицы [мкм]: 542			
Данные процедуры Размер Treatment Pack: M Время вакуумизации [ч:мм:сс]: 00:00:15 Информация нограммы Refraction, версия 3.0 Данные лентикула Диаметр [мм]: 7,00 Толщина [мм]: 130 Угол краевого надреза [°]: 125 Положение рассечения [°]: 165 Угол рассечения [°]: 35 Ширина рассечения [мм]: 2,41		Данные процедуры Размер Treatment Pack: M Время вакуумизации [ч:мм:сс]: 00:00:35 Информация нограммы Refraction, версия 3.0 Данные лентикула Диаметр [мм]: 7,00 Толщина [мм]: 110 Угол краевого надреза [°]: 125 Положение рассечения [°]: 165 Угол рассечения [°]: 35 Ширина рассечения [мм]: 2,41	
Результат процедуры Процедура прервана. Индикатор выполнения: Рассечение лентикула: 0,56 мм (Диаметр) Краевое рассечение лентикула: не начато Рассечение клапана: не начато Краевой надрез клапана: не начато Остат. толщина стром. слоя [мкм]: 332		Ожидаемый результат Рассечения ReLEx SMILE созданы. Оставшаяся рефракция Сфера [дптр]: 0,00 Цилиндр [дптр]: 0,00 Ось [°]: 170 Остат. толщина стром. слоя [мм]: 332	

Рисунок 78 – Протокол операции с изменением толщины роговичного капана при срыве вакуума более 10 %

Нами разработан способ одномоментного продолжения операции ФЭРЛ при срыве вакуума более 10% в случаях, когда непроработанная площадь не превышает 0,01 мм (Рисунок 79).

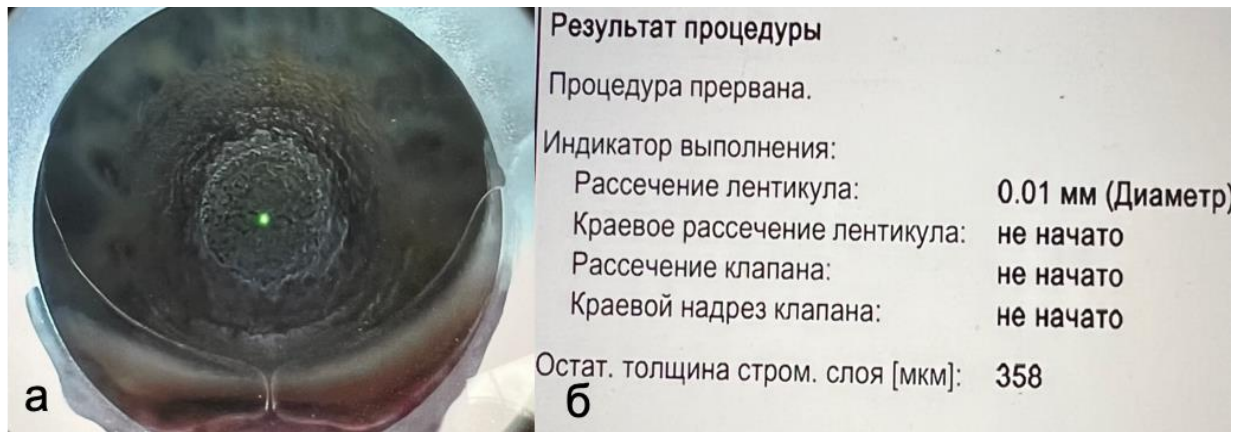


Рисунок 79 – Протокол прерывания операции в связи с потерей вакуума

В этом случае рекомендуется начать новую операцию ФЭРЛ с этапа формирования бокового вреза (Рисунок 80 а) и дальнейшего создания роговичного клапана (Рисунок 80 б) и доступа, исключая первый этап лазерного фемтосекундного воздействия.

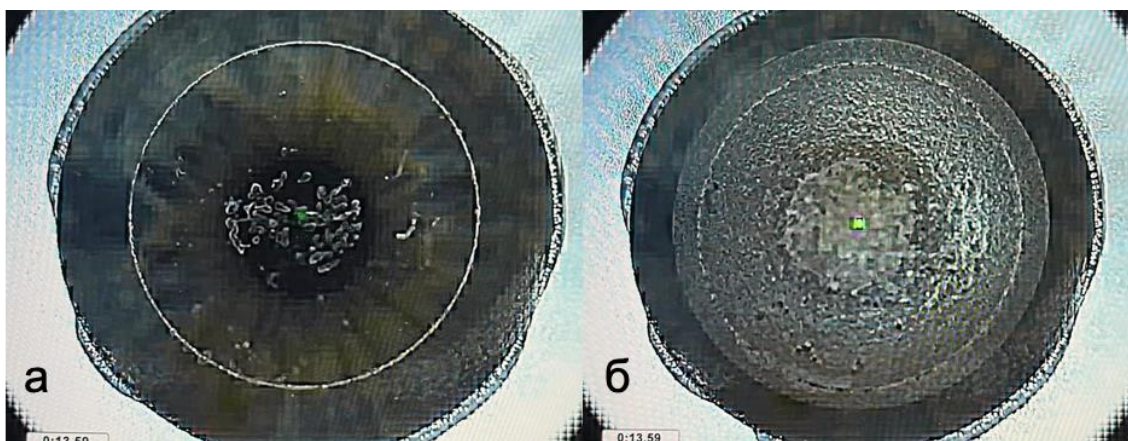


Рисунок 80 – Продолжение операции с этапа формирования бокового вреза

С этой целью первый лазерный этап проводится *in vitro* - на «салфетке» (Рисунок 81), далее, после стыковки вакуумного кольца к роговице, проводится формирование бокового вреза, передней поверхности роговицы и роговичного доступа. Выделение задней поверхности роговичной лентикuly в этих случаях не вызывает затруднений, а применение данной тактики ведения пациентов не оказывает негативного влияния на рефракционный результат и позволяет добиться высокой остроты зрения, даже в первые сутки после операции.

Результат процедуры	
Процедура прервана.	
Индикатор выполнения:	
Рассечение лентикuly:	завершено
Краевое рассечение лентикuly:	не начато
Рассечение клапана:	не начато
Краевой надрез клапана:	не начато
Остат. толщина стром. слоя [мкм]:	352

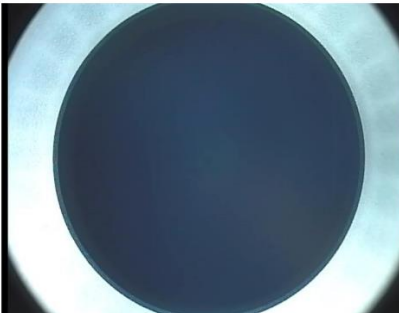


Рисунок 81 – Протокол операции после формирования задней поверхности лентикuly на «салфетке»

При потере вакуума в момент формирования бокового вреза лентикuly продолжение операции возможно без использования новой лицензии.

Потеря вакуума возможна и на этапе формирования роговичного клапана, при этом возможно продолжение операции без переноса сроков оперативного вмешательства и без использования новой лицензии вне зависимости от диаметра проработанной передней поверхности лентикулы (Рисунок 82).



Рисунок 82 – Протокол потери вакуума на этапе формирования передней поверхности лентикулы

Достаточно редким осложнением операции ФЭРЛ является потеря вакуума в момент формирования роговичного доступа (Рисунок 83).

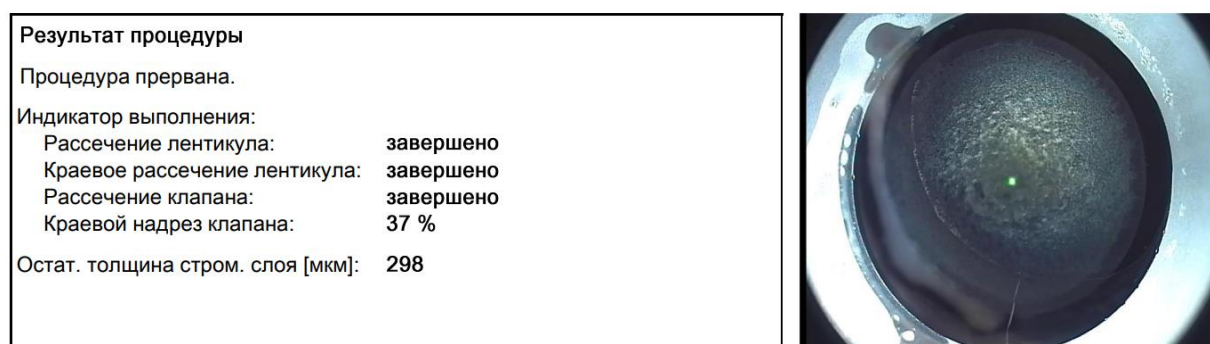


Рисунок 83 – Протокол потери вакуума на этапе формирования роговичного доступа

При потере вакуума в результате неадекватного поведения пациента в момент формирования роговичного доступа, возможно продолжение операции с этого же момента без использования дополнительной лицензии.

При потере вакуума в результате подсасывания конъюнктивы или образования непрозрачного пузырькового слоя в зоне доступа, нами было

предложено использовать программное обеспечение формирования кольцевидного ламеллярного внутрироговичного разреза для создания «роговичного доступа» в виде ламеллярного кольцевого вреза и формирования роговичного клапана (Рисунок 84, 85). При этом лентикула может быть удалена после полного поднятия клапана либо через малый доступ в 2,5 мм.

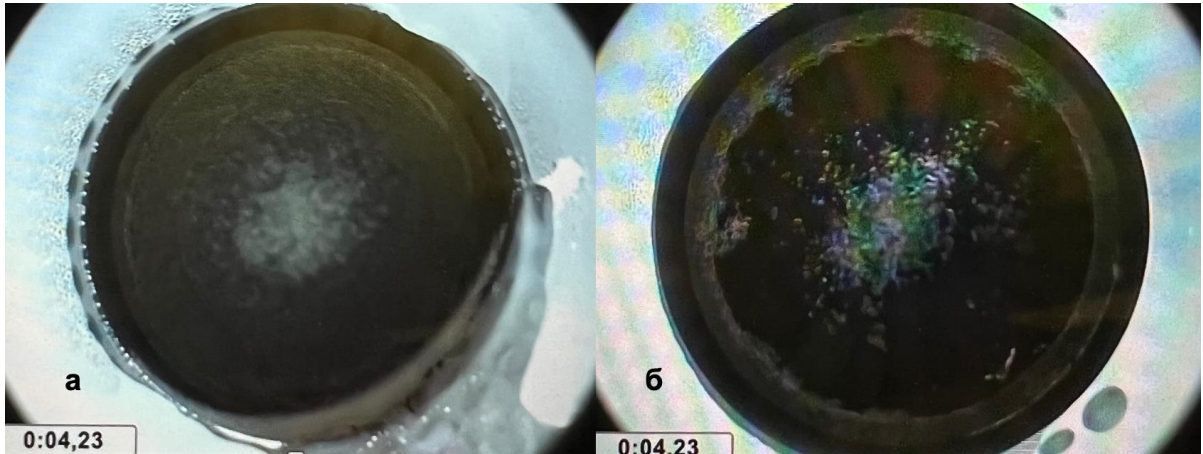


Рисунок 84 – Потеря вакуума на этапе формирования роговичного доступа (а) и продолжение операции с использованием программного обеспечения формирования кольцевидного ламеллярного внутрироговичного разреза (б)

OD | os

Хирургия роговицы – CIRCLE

Диагностические данные		
Расстояние до верш. роговицы [мм]: 12,00		
Истинная		
Сфера [дптр]:	0,00	
Цилиндр [дптр]:	0,00	
Ось [°]:	0	
Радиус роговицы [мм]:	7,69	
Среднее значение К [дптр]:	43,89	
Толщина роговицы [мкм]:	542	
Данные процедуры		
Размер Treatment Pack:	M	
Время вакуумизации [ч:мм:сс]:	00:00:18	Информация номограммы FlapExtension, версия 1.1
Метод CIRCLE:		
Ламеллярный и краевой надрез:		
Диаметр [мм]:	8,10	
Глубина [мкм]:	120	
Угол краевого надреза [°]:	90	
Положение ножи [°]:	315	
Угол ножи [°]:	300	
Ширина ножи [мм]:	21,99	
Соединение:		
Диаметр [мм]:	7,50	
Нижняя глубина [мк м]:		
Верхняя глубина [мк м]:		
Ожидаемый результат		
Расщепления CIRCLE созданы.		
Остат. толщина стром. слов [мкм]:		
412		

Рисунок 85 – Протокол программного обеспечения технологии формирования кольцевидного ламеллярного внутрироговичного разреза, для создания роговичного лоскута при потере вакуума на этапе формирования роговичного доступа

Анализ клинических рекомендаций и разработка собственных модификаций позволила представить алгоритм коррекции интраоперационного осложнения - потеря вакуума на различных этапах лазерного формирования лентикулы (Таблица 17).

Таблица 17 – Алгоритм ведения пациентов при потере вакуума на различных этапах формирования роговичной лентикулы

Интраоперационные осложнения (потеря вакуума)		Тактика ведения пациентов
Формирование задней поверхности лентикулы	<10%	1.Повторный ФЭРЛ
	>10%	1.Повторный ФЭРЛ (новая лицензия) 2. Переход в Femtolasik, Lasik, PRK 3. Повторный ФЭРЛ (новая лицензия) в отдаленный период
	Ø 0,01 мм (не сформирован)	1. Продолжение ФЭРЛ с повторным докингом после этапа на «салфетке» [*]
Формирование бокового вреза лентикулы	Продолжение ФЭРЛ с повторным докингом	
Формирование роговичного клапана	Продолжение ФЭРЛ с повторным докингом	
Формирование роговичного доступа	1. Продолжение ФЭРЛ с повторным докингом 2. Продолжение с использованием технологии формирования кольцевидного ламеллярного внутрироговичного разреза [*]	

* - оригинальные разработки

Использование экспертного режима, разработанного алгоритма коррекции, наиболее часто встречающегося интраоперационного осложнения – срыв вакуума, позволяет в 99% случаев завершить операцию без перехода на клапанные технологии и ФРК с достижением высокого и устойчивого рефракционного эффекта.

5.2. Оптимизация регламента оперативного вмешательства фемтолазер-ассистированной экстракции лентикулы через малый операционный доступ

Одной из особенностей технологии ФЭРЛ для пациента является ее многозадачность - умение выполнять несколько задач одновременно, переключаясь с одной на другую. В случае выполнения операции по классическому протоколу пациенту приходится сначала сконцентрироваться на этапе формирования лентикулы, а после совершенно на другой задаче, когда происходит удаление лентикулы. Часто подобное переключение приводит к тому, что некоторые задачи не получают логического завершения либо решаются некачественно. При использовании контралатерального протокола пациенту предлагается сконцентрироваться на одной задаче дважды, при этом с очень коротким промежутком. Выполнив одну задачу четко, пациенту достаточно легко повторить успешно выполненное задание вновь. Неоспоримым является и тот факт, что частое перемещение пациента от лазера к микроскопу лазером при классическом протоколе повышает уровень стресса и снижает концентрацию пациента.

Кроме того, при проведении ФЭРЛ по классическому протоколу требуются повторные инстилляционные анестезирующие препараты. Известно, что действие анестезирующих препаратов в большинстве случаев наступает через 40-60 сек, максимальный эффект длится 20 мин, общая длительность до 30-60 мин. При этом ряд авторов утверждает, что через 3-5 минут после

применения анестетика происходит увеличение толщины роговицы за счет отека в любом месте роговицы (в среднем +10 мкм) без топографических закономерностей. Этот эффект анестезирующих глазных капель не может быть учтен в ходе хирургического вмешательства, поэтому сокращение времени между этапами операции является залогом получения предсказуемого рефракционного эффекта. Прямое токсическое воздействие анестетика на эпителиальные клетки роговицы ингибирует миграцию эпителиальных клеток и провоцирует индукцию апоптоза, что замедляет заживление. Некоторыми авторами отмечено токсическое воздействие капель и на стромальные кератоциты, а также развитие окислительного и обезвоживающего стресса. Немаловажное отрицательное воздействие местная анестезия оказывает на состояние слезной пленки, а снижение частоты моргания и уменьшение рефлекторного слезоотделения еще больше усугубляет дискомфорт после операции.

Вышесказанное обуславливает необходимость оптимизации выполнения основных этапов операции, что может сократить время проведения операции, снизить кратность использования анестетиков, не снижая при этом ее эффективность и безопасность.

Известно, что классический протокол выполнения ФЭРЛ (Рисунок 86), включает поочередное оперативное лечение левого и правого глаз и состоит из двух основных этапов.

На первом этапе формируется лентикла с помощью фемтосекундной энергии и роговичный доступ. Выбор размера вреза и толщины роговичного лоскута подбирается индивидуально в зависимости от исходной толщины роговицы, степени миопии и предпочтений хирурга.

На втором пациент перемещается под микроскоп для отсепаровки, выделения и удаления лентиклы. Далее с помощью многофункциональной кушетки пациент смещается для лазерного формирования лентиклы второго глаза и вновь перемещается для удаления лентиклы второго глаза.

Однако, данная классическая тактика ведения хирургического вмешательства по технологии ФЭРЛ может вызывать отек роговицы и привести к таким осложнениям, как срыв вакуума или надрыв роговичного доступа.

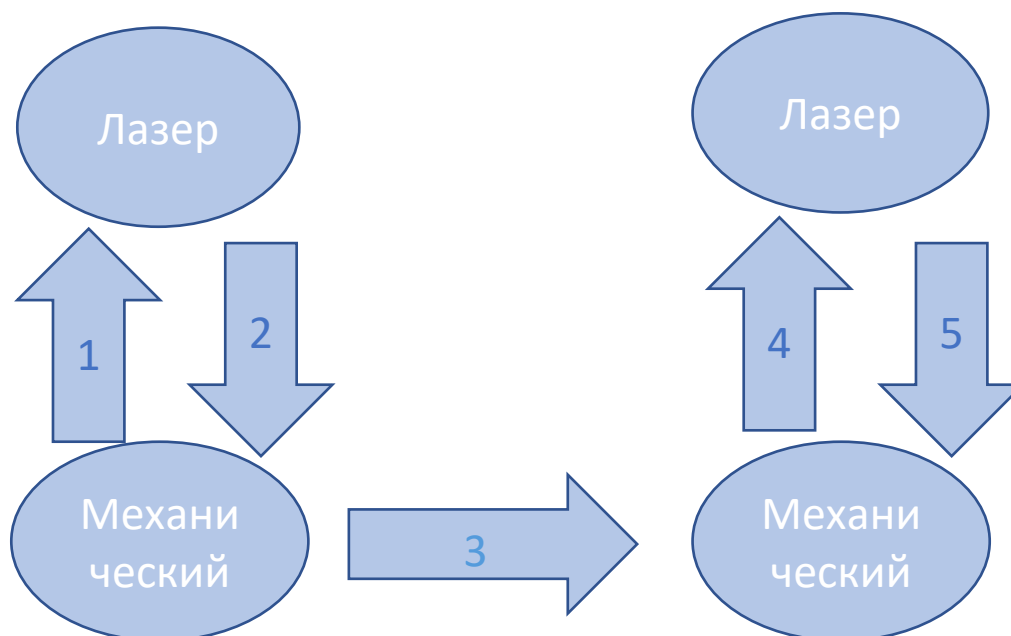


Рисунок 86 – Схема классического протокола операции ФЭРЛ

1. Лазерный этап первого глаза;
2. Выделение и удаление лентикулы (механический этап) первого глаза;
3. Лазерный этап второго глаза;
4. Выделение и удаление лентикулы (механический этап) второго глаза.

Предлагается использовать контралатеральный протокол (Заявка на изобретение), который предусматривает изменение последовательности оперативного лечения, а именно на первом этапе рекомендуется проводить фемтолазерное формирование лентикул на левом и правом глазу, после чего пациент перемещается под микроскоп, где так же последовательно осуществляются выделение и удаление лентикул на правом и левом глазу (Рисунок 87). Длительность подготовительного этапа, докинга и фемтолазерного формирования лентикулы не превышает 2 минут на оба глаза.

То есть, этот протокол позволяет практически в 1,5 раза сократить время оперативного лечения, а также однократно использовать анестетики, снизив тем самым токсическое действие препарата и стабилизатора на роговицу.

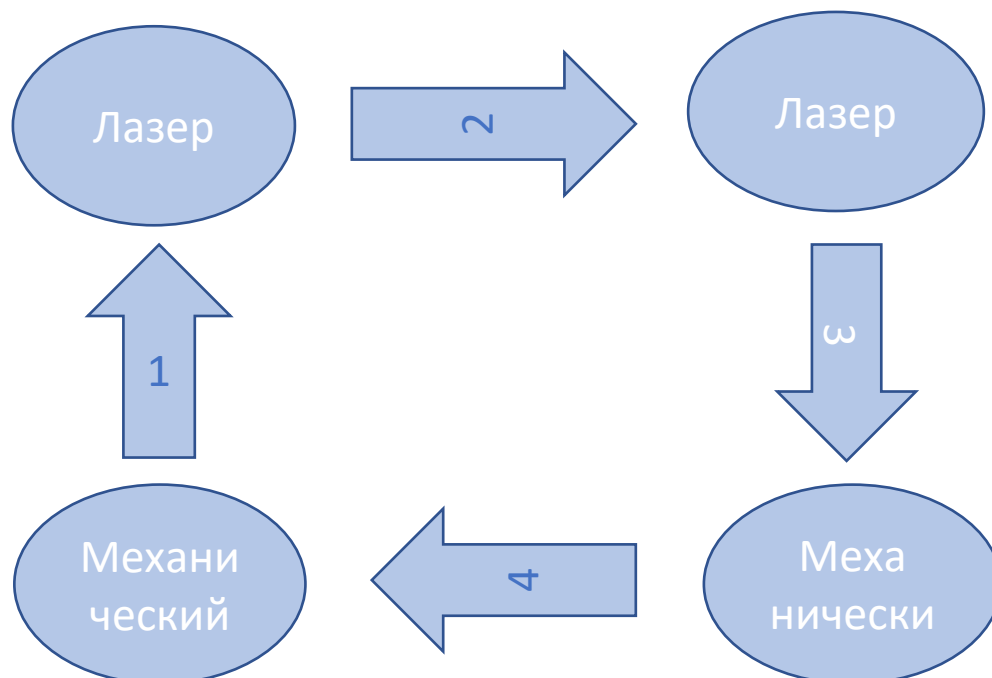


Рисунок 87 – Схема контрлатерального протокола операции ФЭРЛ

1. Лазерный этап первого глаза;
2. Лазерный этап второго глаза;
3. Выделение и удаление лентикулы (механический этап) второго глаза;
4. Выделение и удаление лентикулы (механический этап) первого глаза.

В тоже время понятная пациенту цикличность и последовательность действий, не требующая длительного запоминания и решения нескольких задач одновременно, оказывает позитивное влияние на его психоэмоциональный статус во время проведения операции и значительно снижет частоту развития такого осложнения как срыв вакуума. С применением данного метода прооперировано более 730 человек (1420 глаз) и лишь в одном случае произошел срыв вакуума, что соответствует 0,07 % от общего числа операции ФЭРЛ.

Таким образом, использование контралатерального протокола позволяет пациенту легче перенести оперативное лечение, способствует меньшему отрицательному воздействию анестезирующих препаратов на роговицу, сокращению времени хирургического вмешательства, снижению уровня стресса пациента и количества осложнений.

5.3. Разработка лентикулярной технологии коррекции остаточной миопии после операции фемтолазер-ассистированной экстракции лентикулы через малый операционный доступ. Оценка ее безопасности и эффективности

Как было показано в предыдущих главах, технология ФЭРЛ позволяет в подавляющем большинстве случаев получить квалифицированный рефракционный результат у пациентов с различной степенью миопии.

Однако, по данным литературы необходимость дополнительной коррекции остаточной миопии все-таки существует и составляет в среднем 2-4% от общего числа рефракционных операций, выполненных данным методом. Ретроспективный анализ 6049 историй болезней (11707 операций) позволил установить, что коррекция остаточной миопии потребовалась в 48 случаях, что оставило 0,41 % от числа выполненных операций по технологии ФЭРЛ.

Несмотря на то, что одним из условий проведения кераторефракционного вмешательства было отсутствие прогрессирования миопии в течение как минимум 12 месяцев, молодой возраст, значительная зрительная нагрузка обусловили дальнейшее увеличение аксиальной длины глазного яблока, сопровождающееся явлениями миопизации. Так, у 93,75% пациентов с формированием «остаточной» близорукости через 12- 24 месяца после ФЭРЛ выявлено прогрессирование осевой миопии и лишь в 6,25% случаев установлены изменения кривизны роговицы, свидетельствующие о регрессе рефракционного эффекта операции.

Снижение некорригированной остроты зрения, неудовлетворенность пациентов зрительными функциями явились показаниями к проведению повторного кераторефракционного вмешательства.

На сегодняшний день коррекция остаточной миопии после операции ФЭРЛ проводится с использованием следующих технологий: фоторефрактивной кератэктомии; преобразования технологии ФЭРЛ в ФемтоЛАЗИК с использованием программного обеспечения формирования кольцевидного ламеллярного внутрироговичного разреза; путем формирования роговичного клапана с помощью технологии ФемтоЛАЗИК или ЛАЗИК выше или ниже интрастромального пространства, сформированного при первой операции ФЭРЛ; а также с помощью имплантации факичной ИОЛ или замены хрусталика с рефракционной целью. Однако, у всех представленных выше способов имеются определенные недостатки, следствием которых является увеличение срока реабилитации пациентов после этапа докоррекции или ограничение повседневного образа жизни, обусловленного технологическими особенностями выполняемых вмешательств.

Это определило цель следующего этапа исследования - разработать технологию коррекции остаточной миопии, основанную на формировании и удалении новой линтикулы у пациентов, ранее прооперированных с использованием технологии ФЭРЛ. Оценить клиническую безопасность и эффективность разработанного способа, а также выявить особенности механизмов заживления роговицы в отдаленный послеоперационный период.

Оценка эффективности и безопасности проводилась путем проведения сравнительного анализа с результатами коррекции остаточной миопии методами ФРК и формирования кольцевидного ламеллярного внутрироговичного разреза.

На втором этапе работы для выявления закономерностей репаративного процесса тканей роговицы после операции ФЭРЛ проведено

ультраструктурное исследование линтикулы, полученной в ходе коррекции резидуальной миопии в отдаленные сроки после первой операции ФЭРЛ.

На первом этапе работы проводилась разработка новой технологии коррекции резидуальной миопии после операции ФЭРЛ.

Было предположено, что формирование новой линтикулы позволит провести коррекцию остаточной миопии с сохранением основных преимуществ операции ФЭРЛ, представленных в главе 4.

Основной задачей при разработке новой технологии была необходимость использования ранее сформированного интерфейса в качестве передней поверхности новой линтикулы.

Расчет линтикулы проводился с применением стандартных компьютерных программ фирмы производителя.

Для равномерного распределения лазерной энергии, используемой для фотодеструкции роговичной ткани, расстояние пятна и расстояние отслеживания составляли 4,5/4,5 мкм для линтикул, 2,5/2,5 мкм для бокового среза линтикулы. Параметры энергии и расстояние лазерного пятна были установлены одинаковыми для всех глаз, чтобы избежать морфологического смещения.

Для предотвращения осложнений, обусловленных малой толщиной и низкой прочностью новой линтикулы, по аналогии с методом коррекции миопии слабой степени был увеличен нейтрально оптический слой роговицы с 15 мкм ранее заложенных до 30 мкм (Рисунок 88). С целью гарантированного использования интрастромального пространства в качестве передней поверхности линтикулы толщина роговичного клапана уменьшалась на 5 мкм от исходных показателей (Рисунок 89). Центрация оптической зоны при формировании новых врезов обеспечивалась уменьшением ее диаметра на 0,2 мм от исходных значений (Рисунок 90). Для удаления линтикулы использовался предыдущий роговичный доступ.

Данные процедуры		Информация номограммы	
Размер Treatment Pack:	M	Refraction, версия 3.0	
Время вакуумизации [чч:мм:сс]:	00:00:33		
Данные клапана		Данные лентикла	
Диаметр [мм]:	8,00	Оптическая зона [мм]:	7,00
Толщина [мкм]:	130	Переходная зона [мм]:	0,10
Угол краевого надреза [°]:	90	Толщина [мкм]:	Мин: 15 Макс: 134
Положение рассечения [°]:	180	Угол краевого надреза [°]:	90
Угол рассечения [°]:	35	Коррекция рефракции	
Ширина рассечения [мм]:	2,44	Сфера [дптр]:	-5,00
		Цилиндр [дптр]:	-1,50
		Ось [°]:	14

а

Данные процедуры		Информация номограммы	
Размер Treatment Pack:	S	Refraction, версия 3.0	
Время вакуумизации [чч:мм:сс]:	00:00:28		
Данные лоскута		Данные лентикла	
Диаметр [мм]:	7,90	Оптическая зона [мм]:	6,80
Толщина [мкм]:	125	Переходная зона [мм]:	0,00
Угол краевого надреза [°]:	90	Толщина [мкм]:	Мин: 30 Макс: 52
Положение ножки [°]:	90	Угол краевого надреза [°]:	90
Угол ножки [°]:	50	Коррекция рефракции	
Ширина ножки [мм]:	3,45	Сфера [дптр]:	-1,25
		Цилиндр [дптр]:	0,00
		Ось [°]:	0

б

Рисунок 88 - Изменение параметров нейтрального оптического слоя при коррекции остаточной миопии:

а – исходная номограмма

б - номограмма с изменением данного показателя

Данные процедуры		Информация номограммы	
Размер Treatment Pack:	M	Refraction, версия 3.0	
Время вакуумизации [чч:мм:сс]:	00:00:33		
Данные клапана		Данные лентикла	
Диаметр [мм]:	8,00	Оптическая зона [мм]:	7,00
Толщина [мкм]:	130	Переходная зона [мм]:	0,10
Угол краевого надреза [°]:	90	Толщина [мкм]:	Мин: 15 Макс: 134
Положение рассечения [°]:	180	Угол краевого надреза [°]:	90
Угол рассечения [°]:	35	Коррекция рефракции	
Ширина рассечения [мм]:	2,44	Сфера [дптр]:	-5,00
		Цилиндр [дптр]:	-1,50
		Ось [°]:	14

а

Данные процедуры		Информация номограммы	
Размер Treatment Pack:	S	Refraction, версия 3.0	
Время вакуумизации [чч:мм:сс]:	00:00:28		
Данные лоскута		Данные лентикла	
Диаметр [мм]:	7,90	Оптическая зона [мм]:	6,80
Толщина [мкм]:	125	Переходная зона [мм]:	0,00
Угол краевого надреза [°]:	90	Толщина [мкм]:	Мин: 30 Макс: 52
Положение ножки [°]:	90	Угол краевого надреза [°]:	90
Угол ножки [°]:	50	Коррекция рефракции	
Ширина ножки [мм]:	3,45	Сфера [дптр]:	-1,25
		Цилиндр [дптр]:	0,00
		Ось [°]:	0

б

Рисунок 89 - Изменение параметров толщины роговичного клапана при коррекции остаточной миопии:

а – исходная номограмма

б - номограмма с изменением данного показателя

Данные процедуры		Информация номограммы	
Размер Treatment Pack:	M	Refraction, версия 3.0	
Время вакуумизации [чч:мм:сс]:	00:00:33		
Данные клапана		Данные линтикула	
Диаметр [мм]:	8,00	Оптическая зона [мм]:	7,00
Толщина [мкм]:	130	Переходная зона [мм]:	0,10
Угол краевого надреза [°]:	90	Толщина [мкм]:	Мин: 15 Макс: 134
Положение рассечения [°]:	180	Угол краевого надреза [°]:	90
Угол рассечения [°]:	35	Коррекция рефракции	
Ширина рассечения [мм]:	2,44	Сфера [дптр]:	-5,00
		Цилиндр [дптр]:	-1,50
		Ось [°]:	14

а

Данные процедуры		Информация номограммы	
Размер Treatment Pack:	S	Refraction, версия 3.0	
Время вакуумизации [чч:мм:сс]:	00:00:28		
Данные лоскута		Данные линтикула	
Диаметр [мм]:	7,90	Оптическая зона [мм]:	6,80
Толщина [мкм]:	125	Переходная зона [мм]:	0,00
Угол краевого надреза [°]:	90	Толщина [мкм]:	Мин: 30 Макс: 52
Положение ножки [°]:	90	Угол краевого надреза [°]:	90
Угол ножки [°]:	50	Коррекция рефракции	
Ширина ножки [мм]:	3,45	Сфера [дптр]:	-1,25
		Цилиндр [дптр]:	0,00
		Ось [°]:	0

б

Рисунок 90 - Изменение параметров диаметра оптической зоны при коррекции остаточной миопии:

а – исходная номограмма

б - номограмма с изменением данного показателя

Технология коррекции резидуальной миопии с помощью формирования новой линтикулы ФЭРЛ после ФЭРЛ

Операция проводится с использованием экспертного режима, позволяющего контролировать все этапы операции. Перед операцией для формирования задней поверхности и краевого рассечения линтикулы используется энергия 180 кджоулей, для последующих этапов - формирования роговичного лоскута и роговичного доступа, энергия меняется на любую величину, что приводит к автоматической остановке работы лазера. На первом этапе формируется задняя поверхность линтикулы (Рисунок 91), на втором боковое сечение по стандартной технологии (Рисунок 92, 93).

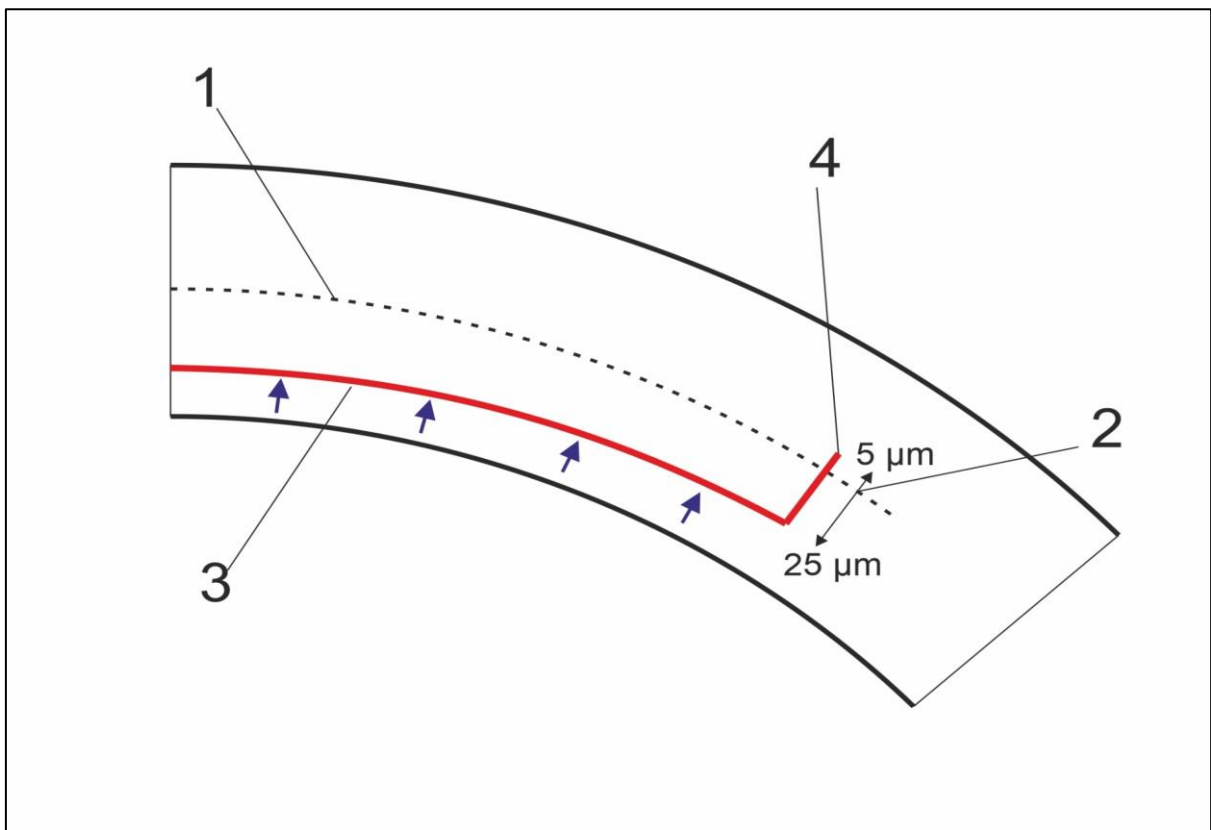


Рисунок 91 - Формирование задней поверхности лентикулы при операции ФЭРЛ после ФЭРЛ (задняя поверхность лентикулы показана стрелками):

1-интрастромальное пространство; 2-размер бокового вреза; 3-задняя поверхность лентикулы; 4-боковой врез.

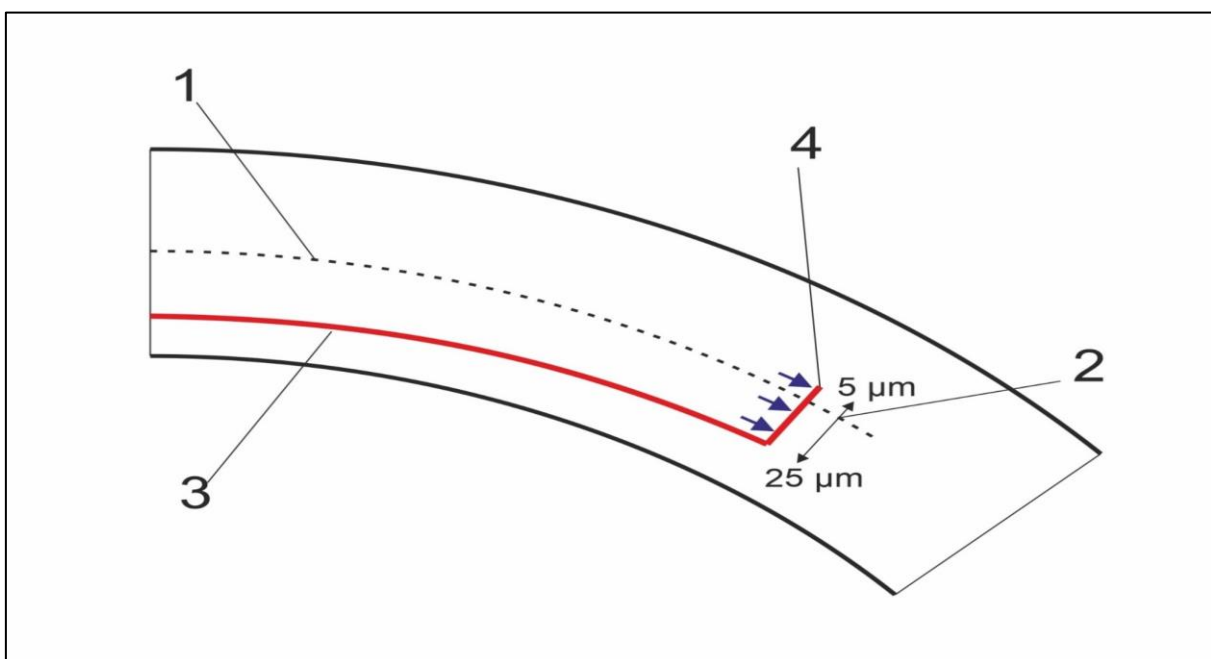


Рисунок 92 - Формирование бокового вреза лентикулы при операции ФЭРЛ после ФЭРЛ (боковой врез лентикулы показан стрелками):

1-интрастромальное пространство; 2-размер бокового вреза; 3-задняя поверхность лентикулы; 4-боковой врез.

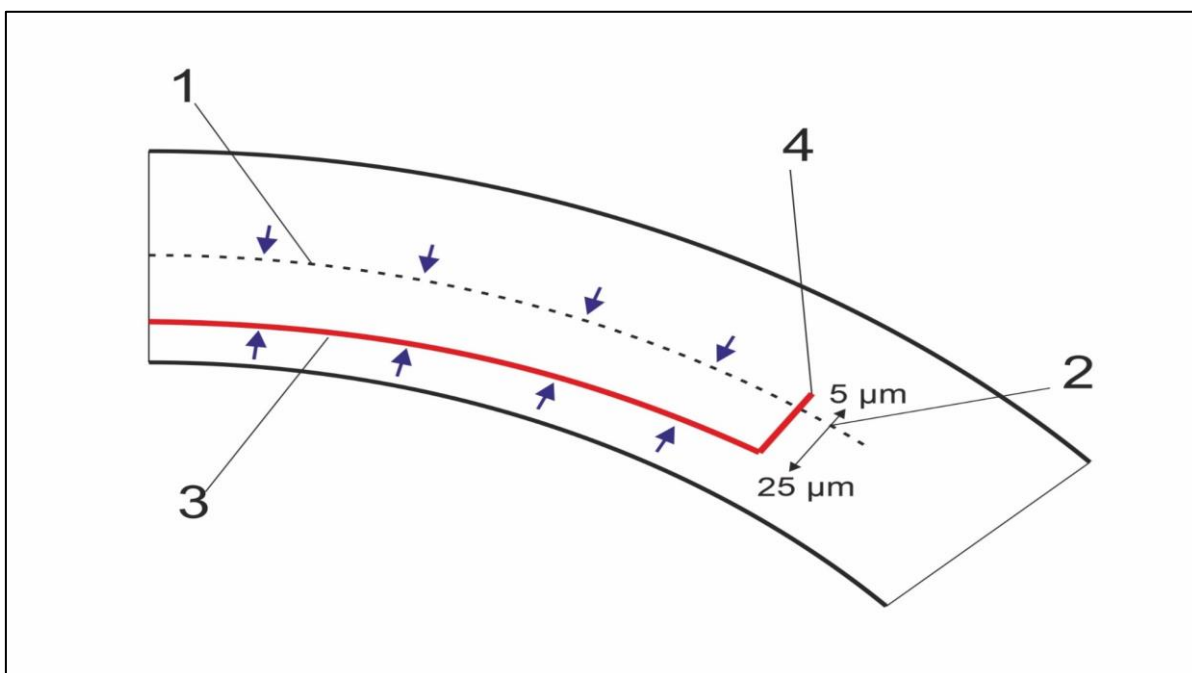


Рисунок 93 - Лентикула при операции ФЭРЛ после ФЭРЛ (границы лентикулы показаны стрелками):

1-интрастромальное пространство; 2-размер бокового вреза; 3-задняя поверхность лентикулы; 4-боковой врез.

В связи тем, что передняя поверхность лентикулы представлена интрастромальным пространством, для ее формирования фемтолазерная деструкция ткани не используется. Поэтому на втором этапе с помощью шпателя через ранее сформированный при первой операции ФЭРЛ роговичный доступ проводится механическое выделение передней поверхности лентикулы, бокового края и задней поверхности. Лентикула удаляется с помощью пинцета с зубчатыми браншами через ранее сформированный верхне-височный доступ.

Оценка эффективности новой технологии проводилась на основании сравнительного анализа коррекции резидуальной миопии пациентов, прооперированных методами ФРК, формирования кольцевидного ламеллярного внутрироговичного разреза и ФЭРЛ после ФЭРЛ.

Таблица 18 – Демографическая и клиническая характеристика пациентов, $M \pm \sigma$

Показатели		ФРК 4.1	Формирование кольцевидного ламеллярного внутрироговичного разреза 4.2	ФЭРЛ после ФЭРЛ 4.3	p по критерию Манна - Уитни
Количество пациентов (глаз)		10 (10)	8(8)	30 (30)	
Возраст		22,4±4,3	23,7±5,6	22,3±3,9	$P_{1-2}>0,05$ $P_{2-3}>0,05$ $P_{1-3}>0,05$
Пол %	женский	60 %	25%	43,4%	
	мужской	40%	75%	56,6%	
Сила преломления роговицы, дптр		40,98±1,43	41,07±0,28	40,47±0,56	$P_{1-2}>0,05$ $P_{2-3}>0,05$ $P_{1-3}>0,05$
Некорригированная острота зрения		0,4±0,14	0,45±0,21	0,23±0,57	$P_{1-2}>0,05$ $P_{2-3}>0,05$ $P_{1-3}>0,05$
Корригируемая острота зрения		1,0	0,95±0,07	1,0	
Сферический компонент рефракции, дптр		-0,96±0,53	-1,08±0,47	-1,21±0,53	$P_{1-2}>0,05$ $P_{2-3}>0,05$ $P_{1-3}>0,05$
Цилиндрический компонент рефракции, дптр		-0,62±0,53	-0,59±0,18	-0,87±0,18	$P_{1-2}>0,05$ $P_{2-3}>0,05$ $P_{1-3}>0,05$
Сферозэквивалент, дптр		-1,27±0,39	-1,37±0,27	-1,64±0,51	$P_{1-2}>0,05$ $P_{2-3}>0,05$ $P_{1-3}<0,05$

Толщина роговицы, мкм	443,1±27,5	436,7±34,1	457,3±32,9	P ₁₋₂ >0,05 P ₂₋₃ >0,05 P ₁₋₃ >0,05
Толщина роговичного клапана, мкм	118,0±4,3	116,3±5,34	112,8±5,34	P ₁₋₂ >0,05 P ₂₋₃ >0,05 P ₁₋₃ >0,05
Диаметр оптической зоны, мм	6,71±0,37	6,46±0,23	6,75±0,43	P ₁₋₂ >0,05 P ₂₋₃ >0,05 P ₁₋₃ >0,05

Пациенты трех групп были сопоставимы по демографическим и клиническим характеристикам (Таблица 18). В связи с малой выборкой пациентов, прооперированных ФРК, формированием кольцевидного ламеллярного внутрироговичного разреза оценка достоверностей, полученных данных проводилась с использованием критерия Манна-Уитни.

У пациентов первой группы, n=10, возраст - 22,4±4,3 лет, докоррекция проводилась методом ФРК по стандартной технологии, включающей два этапа: механическую дезэпителизацию и эксимерлазерную абляцию. В послеоперационном периоде использовалась мягкая контактная линза, длительность применения - 3-е суток. Медикаментозная терапия для профилактики субэпителиальной фиброплазии, включающая гормональные препараты, длилась не менее 8-и недель по убывающей схеме под контролем гипотензивных средств.

Во второй группе, n=8, возраст 23,7±5,6 лет, коррекция резидуальной миопии осуществлялась с помощью преобразования технологии ФЭРЛ в ФемтоЛАЗИК с использованием программного обеспечения формирования кольцевидного ламеллярного внутрироговичного разреза по стандартной технологии.

Формирование ламеллярного внутрироговичного разреза состояло из трех этапов: первый – создание роговичного кольца на глубине, соответствующей расположению интрастромального пространства, созданного при первичной коррекции миопии методом ФЭРЛ; второй –

наружное краевое сечение роговичного кольца и третье - вертикальный разрез - соединительное сечение во внутренней окружности кольца (Рисунок 94, 95). Далее роговичный клапан поднимается и проводится эксимерлазерная абляция роговицы. Медикаментозная терапия включала применение инстилляций антибактериальных препаратов в течение недели, стероидов - 2 недели и слезозаместительной терапии от 1 до 3-4 месяцев по необходимости.

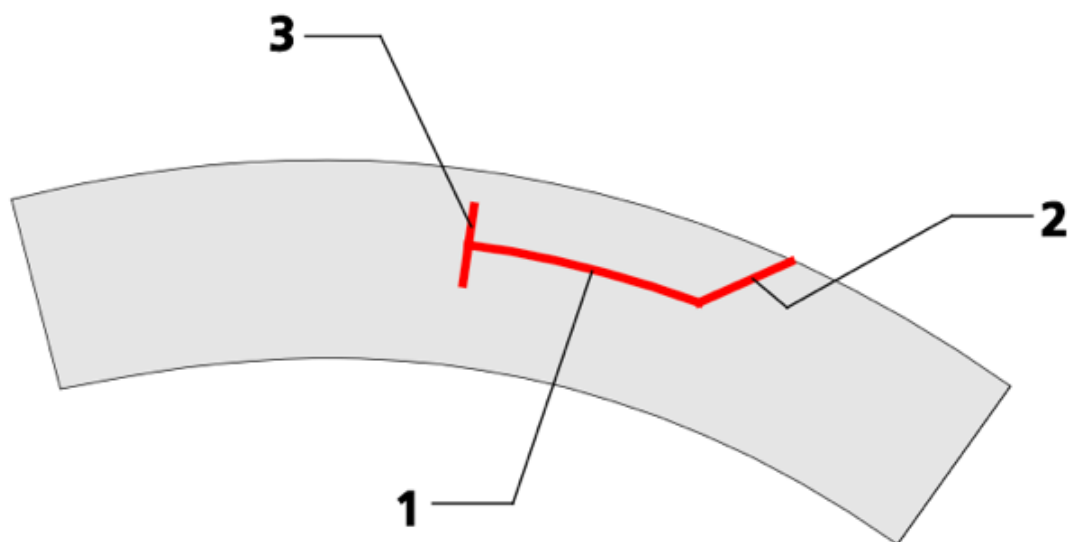


Рисунок 94 - Схема формирования роговичного лоскута при докоррекции остаточной миопии с использованием технологии формирования кольцевидного ламеллярного внутрироговичного разреза (элементы рассечения на поперечном сечении):

1 Ламеллярное кольцо; 2 Краевое рассечение с ножкой; 3 Соединительное рассечение (от внутреннего края ламеллярного кольца до глубины соединения).

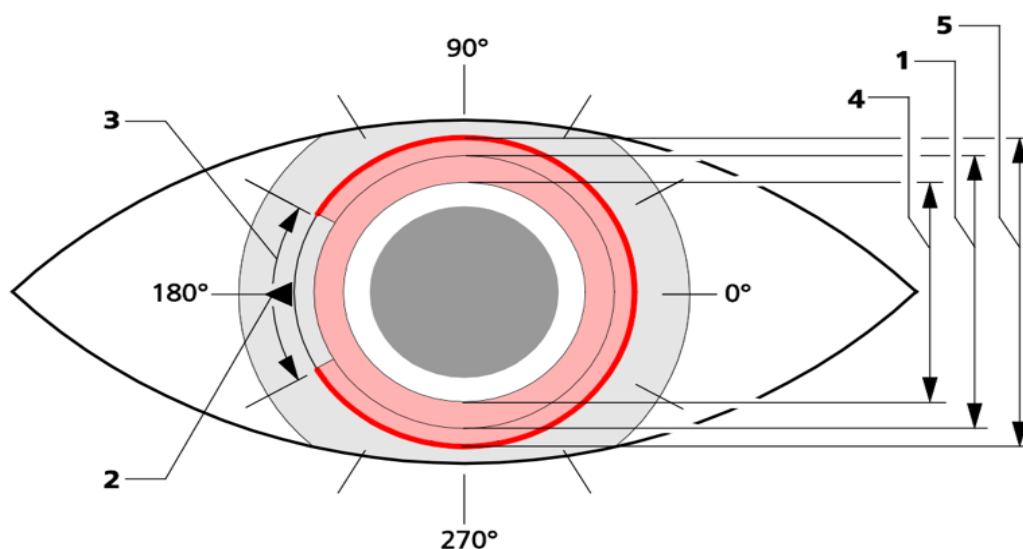


Рисунок 95 - Схема формирования роговичного лоскута при докоррекции остаточной миопии с использованием технологии формирования кольцевидного ламеллярного внутрироговичного разреза (параметры рассечения на виде спереди):

1. Наружный диаметр (ламеллярное кольцо и краевое рассечение); 2. Глубина (ламеллярное кольцо и краевое рассечение); 3. Угол краевого надреза; 4. Диаметр (соединение); 5. Верхняя глубина (соединение); 6. Нижняя глубина (соединение) (VisuMax; Лазерный кератом; Опция CIRCLE; Инструкции по применению, www.zeiss.com/med).

Пациенты третьей группы, $n = 30$, возраст $22,3 \pm 3,9$ лет, прооперированы с использованием разработанной и описанной выше технологии «ФЭРЛ после ФЭРЛ». Послеоперационное медикаментозное сопровождение не отличалось от ведения пациентов после коррекции резидуальной миопии методом формирования кольцевидного ламеллярного внутрироговичного разреза.

Обследование пациентов проводилась на первые сутки, через 3 и 12 месяцев после операции. Осложнения в ходе операции, в раннем и отдаленном послеоперационном периоде отсутствовали.

С целью оценки субъективных ощущений пациентов в раннем послеоперационном периоде была использована 5-ти балльная шкала

вербальных оценок (ШВО), которую в отличие от многочисленных шкал субъективной оценки интенсивности боли, можно применять у пациентов с ослабленным зрением, имеющих трудности с такими графическими инструментами, как визуальная аналоговая шкала [Gagliese L. et al., 2005]. Эта шкала позволяет количественно оценить динамику боли в процессе лечения. Пациент выбирает определение степени боли, наиболее точно соответствующее его ощущениям. Был использован следующий ряд дескрипторов: 0 - боли нет; 1 - слабая; 2 - умеренная; 3 - сильная; 4 - самая сильная боль. Данная методика была рекомендована Минздравсоцразвития России (Методические рекомендации Минздравсоцразвития России от 22.09.2008 № 7180).

Таблица 19 – Оценка болевого синдрома после докоррекции остаточной миопии на различных этапах послеоперационного периода

Показатели	ФРК 1	Формирование кольцевидного ламеллярного внутрироговичного разреза 2	ФЭРЛ после ФЭРЛ 3
Количество пациентов (глаз)	10 (10)	8(8)	30 (30)
Болевой синдром (1 сутки)	Сильная боль (3 балла)	Слабая боль (1 балл)	Боли нет (0 баллов)
Болевой синдром (2 сутки)	Умеренная боль (2 балла)	Боли нет (0 баллов)	Боли нет (0 баллов)
Болевой синдром (3 сутки)	Слабая боль (1 балл)	Боли нет (0 баллов)	Боли нет (0 баллов)
Болевой синдром (3 месяца)	Боли нет (0 баллов)	Боли нет (0 баллов)	Боли нет (0 баллов)
Болевой синдром (12 месяцев)	Боли нет (0 баллов)	Боли нет (0 баллов)	Боли нет (0 баллов)

После операции ФЭРЛ после ФЭРЛ в 100% случаев оценка болевого синдрома пациентами соответствовала дескриптору - боли нет (0 баллов). После операции формирования кольцевидного ламеллярного внутрироговичного разреза на первые сутки все пациенты оценивали степень субъективных ощущений как слабая боль (1 балл), которые полностью нивелировались на вторые сутки послеоперационного периода (Таблица 19).

После операции ФРК на первые сутки, даже на фоне применения мягкой контактной линзы, пациенты ассоциировали свои ощущения как сильная боль (3 балла), боль от умеренной степени выраженности до слабой сохранялась до 3-х суток послеоперационного периода, что соответствовало периоду эпителизации роговицы.

Оценка рефракционного эффекта и степени выраженности роговичного синдрома позволила установить, что на первые сутки после операции монокулярная некорригированная и корригированная острота зрения вдаль после операции «ФЭРЛ после ФЭРЛ» и формирования кольцевидного ламеллярного внутрироговичного разреза варьировала от 0,7 до 0,9 без статистически достоверной разницы между двумя группами (таблица 20). В этот период наблюдения у пациентов обеих групп превалировала умеренная гиперметропическая рефракция. У пациентов, прооперированных методом ФРК, на первые сутки после операции корректно оценить остроту зрения и показатели рефракции не представлялось возможным в связи с выраженным корнеальным синдромом.

Важным защитным механизмом глаза является формирование роговичного синдрома в ответ на любое раздражение либо травму, в котором благодаря сложной иннервации участвуют веки и слезная железа. Степень выраженности светобоязни, слезотечения и блефароспазма во многом зависят от площади и глубины повреждения корнеального эпителия и субэпителиального нервного сплетения.

Оценка степени выраженности роговичного синдрома продемонстрировала наличие у пациентов, прооперированных методом

формирования кольцевидного ламеллярного внутрироговичного разреза умеренной светобоязни, после ФРК выраженных светобоязни, слезотечения и блефароспазма, после операции ФЭРЛ после ФЭРЛ признаки роговичного синдрома отсутствовали, что может быть обусловлено меньшей площадью деэпителизации роговицы вследствие малого доступа, минимальной травматизацией субэпителиального нервного сплетения и полной адаптацией интрастромального пространства.

Таблица 20 – Оценка остроты зрения, рефракционного эффекта и степени выраженности роговичного синдрома у пациентов после докоррекции резидуальной миопии, первые сутки после операции, $M \pm \sigma$

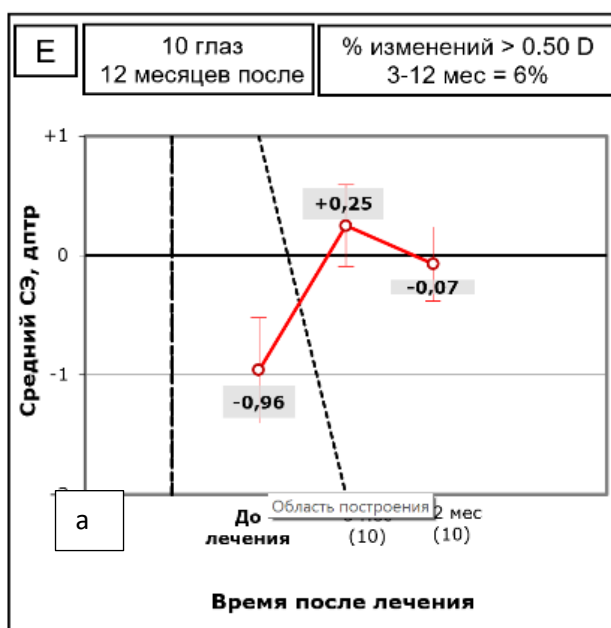
Показатели	ФРК 1	Формирование кольцевидного ламеллярного внутрироговичн ого разреза 2	ФЭРЛ после ФЭРЛ 3	Р по критери ю Манна - Уитни
Количество пациентов (глаз)	10 (10)	8(8)	30 (30)	
Некорригированн ая острота зрения	Не измеряется	$0,8 \pm 0,11$	$0,85 \pm 0,18$	$P_{2-3} > 0,05$
Корригируемая острота зрения	Не измеряется	$0,8 \pm 0,09$	$0,85 \pm 0,01$	$P_{2-3} > 0,05$
Сферический компонент рефракции, дптр	Не измеряется	$0,12 \pm 0,53$	$0,62 \pm 0,88$	$P_{2-3} > 0,05$
Цилиндрический компонент рефракции, дптр	Не измеряется	$-0,5 \pm 0,35$	$-0,37 \pm 0,176$	$P_{2-3} > 0,05$
Светобоязнь	1	1	0	
Слезотечение	1	0	0	
Блефароспазм	1	0	0	

Далее проводилась оценка эффективности, стабильности и предсказуемости кераторефракционных операций, применяемых для докоррекции резидуальной миопии.

Было установлено, что использование ФРК в качестве способа коррекции резидуальной миопии после операции ФЭРЛ в отдаленном послеоперационном периоде позволяет получить оптимальные показатели рефракции, составляющие в среднем $-0,7$ дптр (Рисунок 96 а).

Использование технологии формирования кольцевидного ламеллярного внутрироговичного разреза так же сопровождалось умеренно нарастающей миопией, которая в среднем к 12 месяцам наблюдения составила $-0,37$ (Рисунок 96 б).

Пациенты третьей клинической группы на всех этапах наблюдения имели незначительные отклонения рефракции в гиперметропическом диапазоне, варьирующие от $+0,62$ через 3 месяца до $+0,23$ дптр через 12 месяцев наблюдения (Рисунок 96 в).



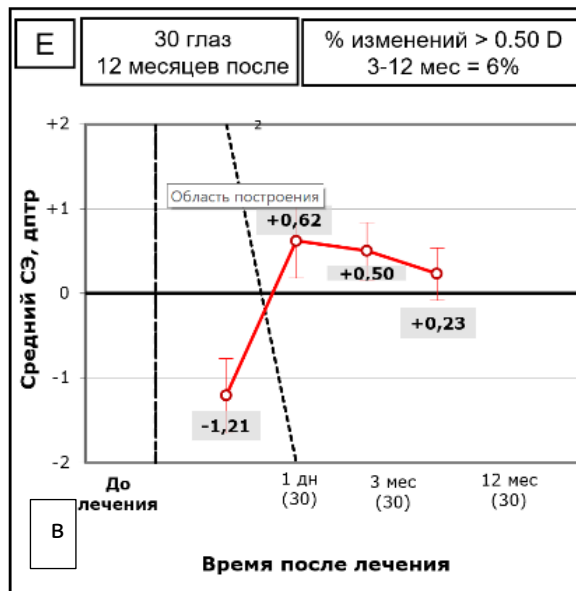
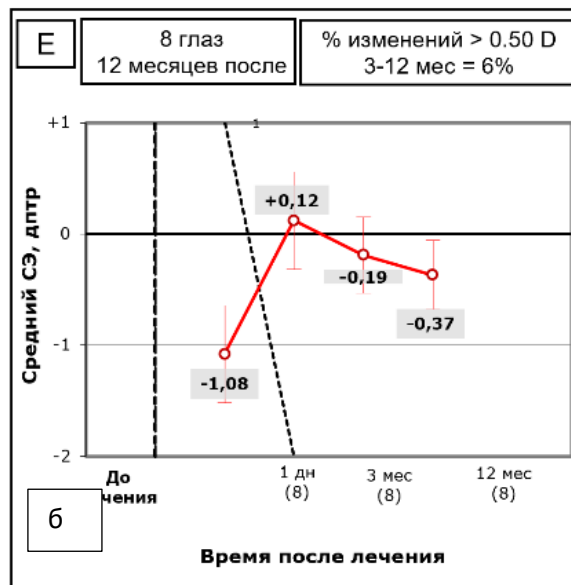


Рисунок 96 - Динамика изменения сферического эквивалента (СЭ) рефракции в различные сроки послеоперационного периода у пациентов

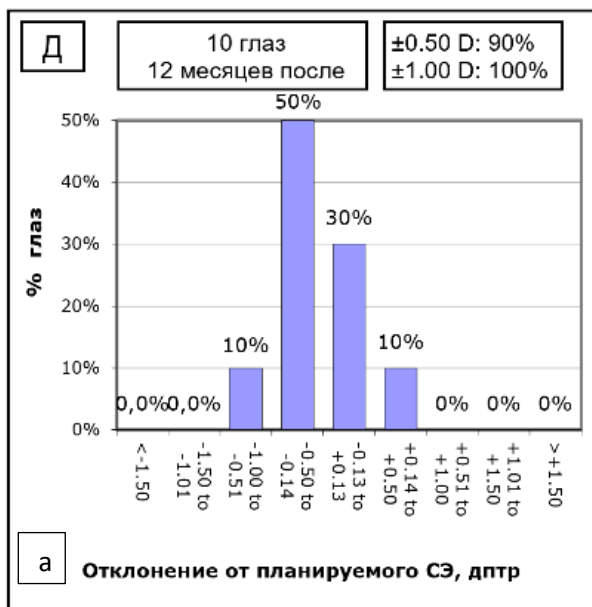
а - ФРК

б - Формирование кольцевидного ламеллярного внутрироговичного разреза

в - ФЭРЛ после ФЭРЛ

При этом отклонение от расчетной рефракции у пациентов, прооперированных по технологии ФРК, не превышающее $\pm 1,0$ дптр было получено в 100%; $\pm 0,5$ дптр в 90 % случаев (Рисунок 97, а). Во второй группе отклонение от планируемого сферэквивалента в диапазоне $\pm 1,0$ дптр было

получено в 100%; $\pm 0,5$ дптр в 75 % случаев (Рисунок 97, б). Третья группа характеризовалась более прогнозируемым результатом, так как отклонение $\pm 0,5$ дптр от расчетной рефракции наблюдалось в 97 % случаев и лишь в 3% случаев варьировало в пределах ± 1 дптр (Рисунок 97, в).



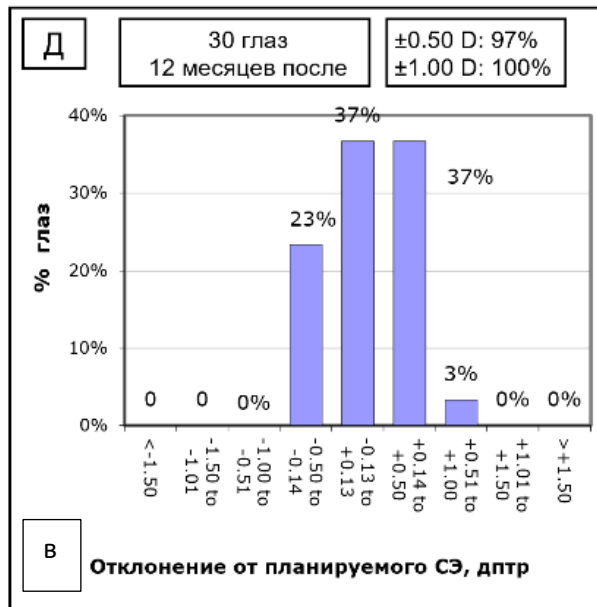
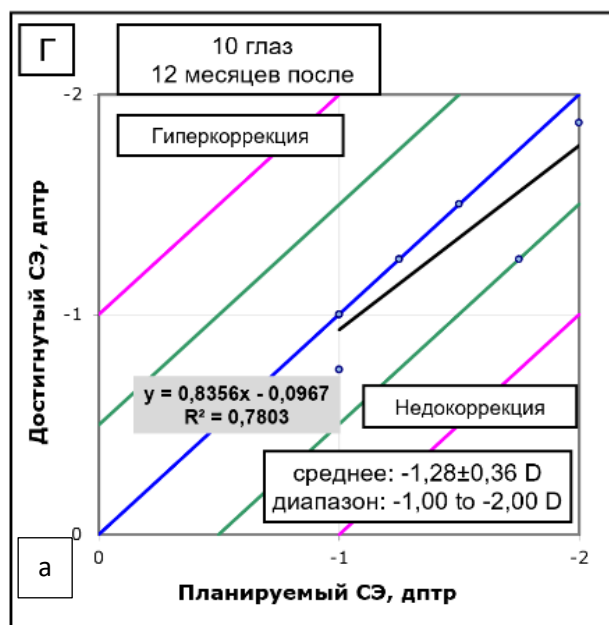


Рисунок 97 - График распределения пациентов в зависимости от сферического эквивалента в позднем послеоперационном периоде:

а - ФРК

б - Формирование кольцевидного ламеллярного внутрироговичного разреза

в - ФЭРЛ после ФЭРЛ



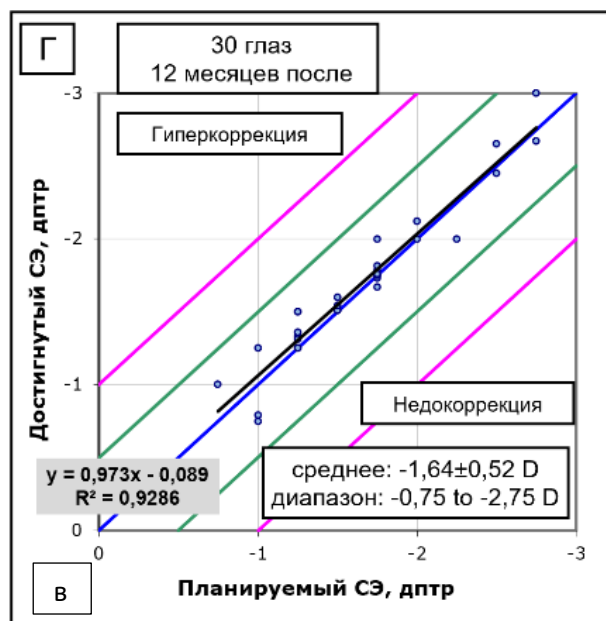
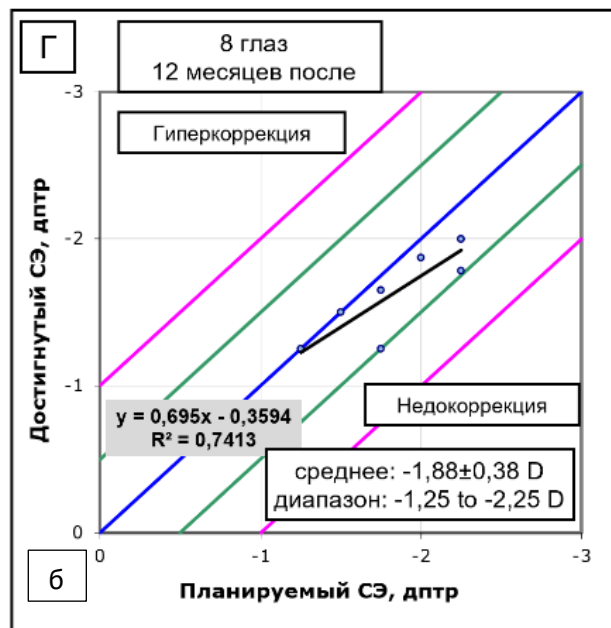


Рисунок 98 - Линейный регрессионный анализ зависимости между планируемым и полученным сферическим эквивалентом рефракции в группах

а - ФРК

б - Формирование кольцевидного ламеллярного внутрироговичного разреза

в - ФЭРЛ после ФЭРЛ

Оценка результатов линейного регрессионного анализа зависимости между планируемым и полученным сферическим эквивалентом рефракции убедительно продемонстрировал наличие наиболее плотной взаимосвязи

между изучаемыми показателями у пациентов в группе ФЭРЛ после ФЭРЛ, о чем свидетельствовал максимальный по сравнению с другими клиническими группами коэффициент детерминации – $R^2 = 0,928$ (Рисунок 98).

Оценка эффективности операции продемонстрировала следующее. Максимально высокие показатели остроты зрения через 12 месяцев после операции были достигнуты у пациентов, прооперированных методом ФРК: от 0,8 до 1,0 получено в 100 % случаев; 1,0 и выше в 70 %. У пациентов, прооперированных, по технологии формирования кольцевидного ламеллярного внутрироговичного разреза острота зрения от 0,8 до 1,0 достигнута в 100 %, показатель 1,0 и выше получен лишь у 25 % пациентов. После операции ФЭРЛ после ФЭРЛ острота зрения от 0,8 до 1,0 также, как в группах сравнения была достигнута в 100 % случаев, показатель 1,0 и выше получен у 47 % пациентов, что превышало показатели в группы два, но были несколько хуже значений первой группы (Рисунок 99).

НКОЗ после всех видов докоррекции остаточной миопии к 12 месяцам значительно улучшилась, но максимальный индекс эффективности наблюдался после операции ФРК, минимальный после операции формирования кольцевидного ламеллярного внутрироговичного разреза, после операции ФЭРЛ после ФЭРЛ его значения были хуже значений 1-ой группы на 23 %, но в то же время превышали значения второй группы практически в 2 раза.

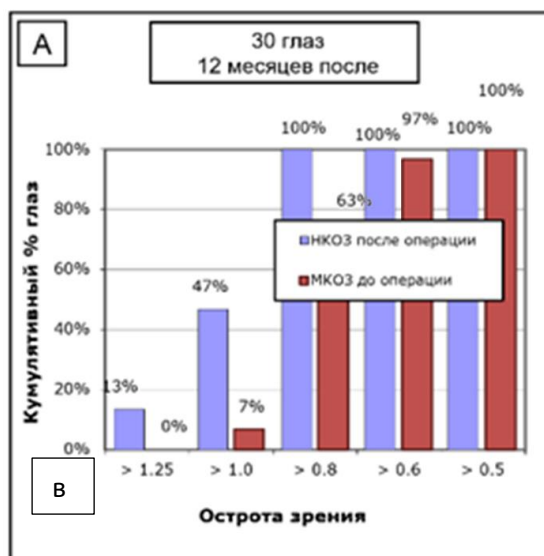
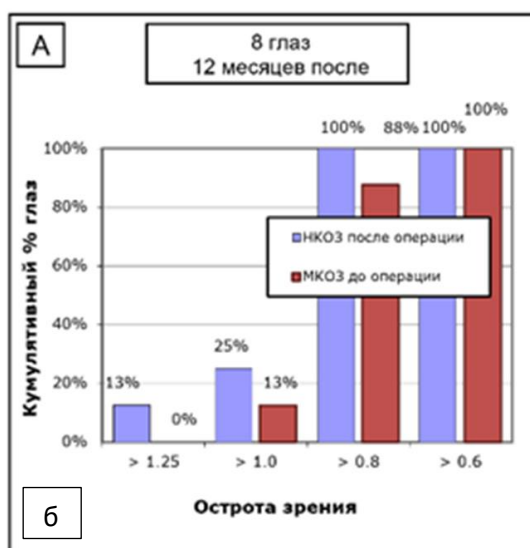
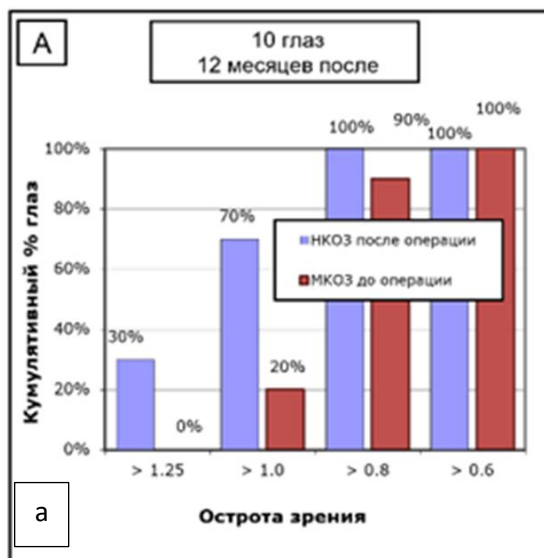


Рисунок 99 - Сравнение эффективности рефракционных операций в отдаленный послеоперационный период (распределение пациентов в

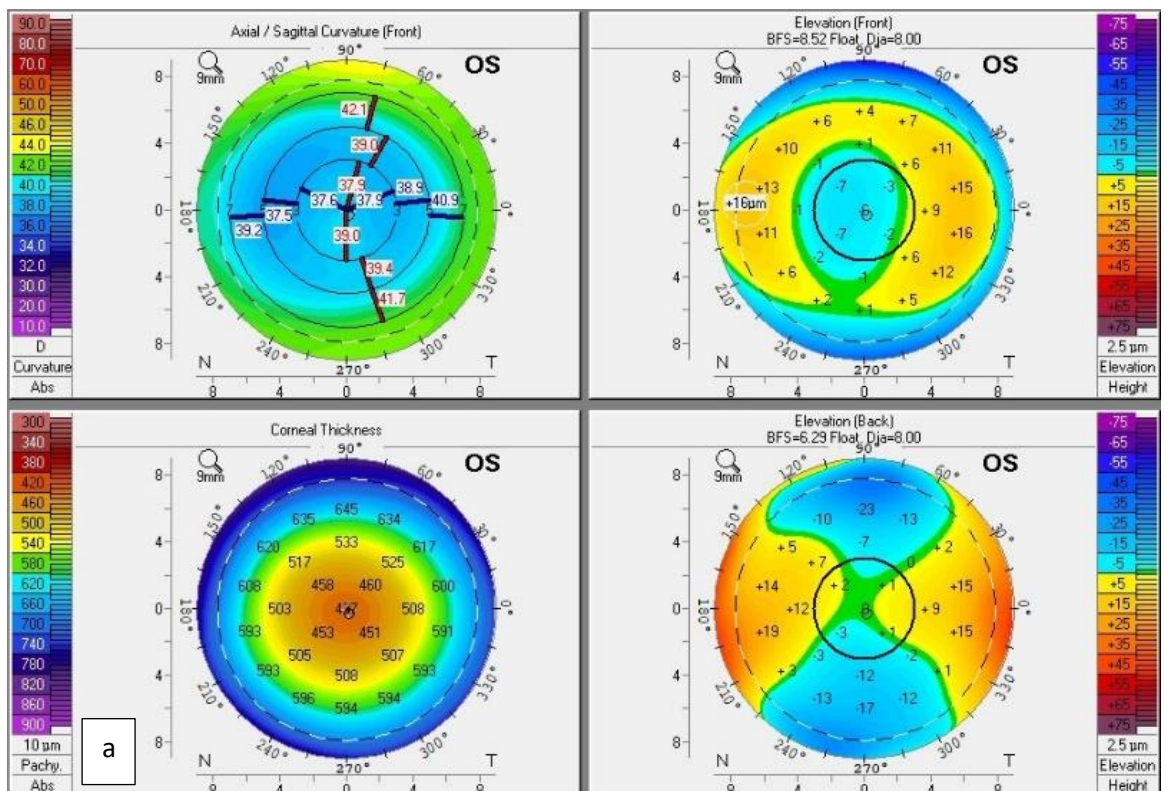
зависимости от НКОЗ через 12 месяцев после операции и МКОЗ до операции
в кумулятивном представлении)

а - ФРК

б - Формирования кольцевидного ламеллярного внутрироговичного разреза

в - ФЭРЛ после ФЭРЛ

Преломляющая сила роговицы во всех случаях имела регулярный характер, хорошую топографическую однородность (Рисунок 100).



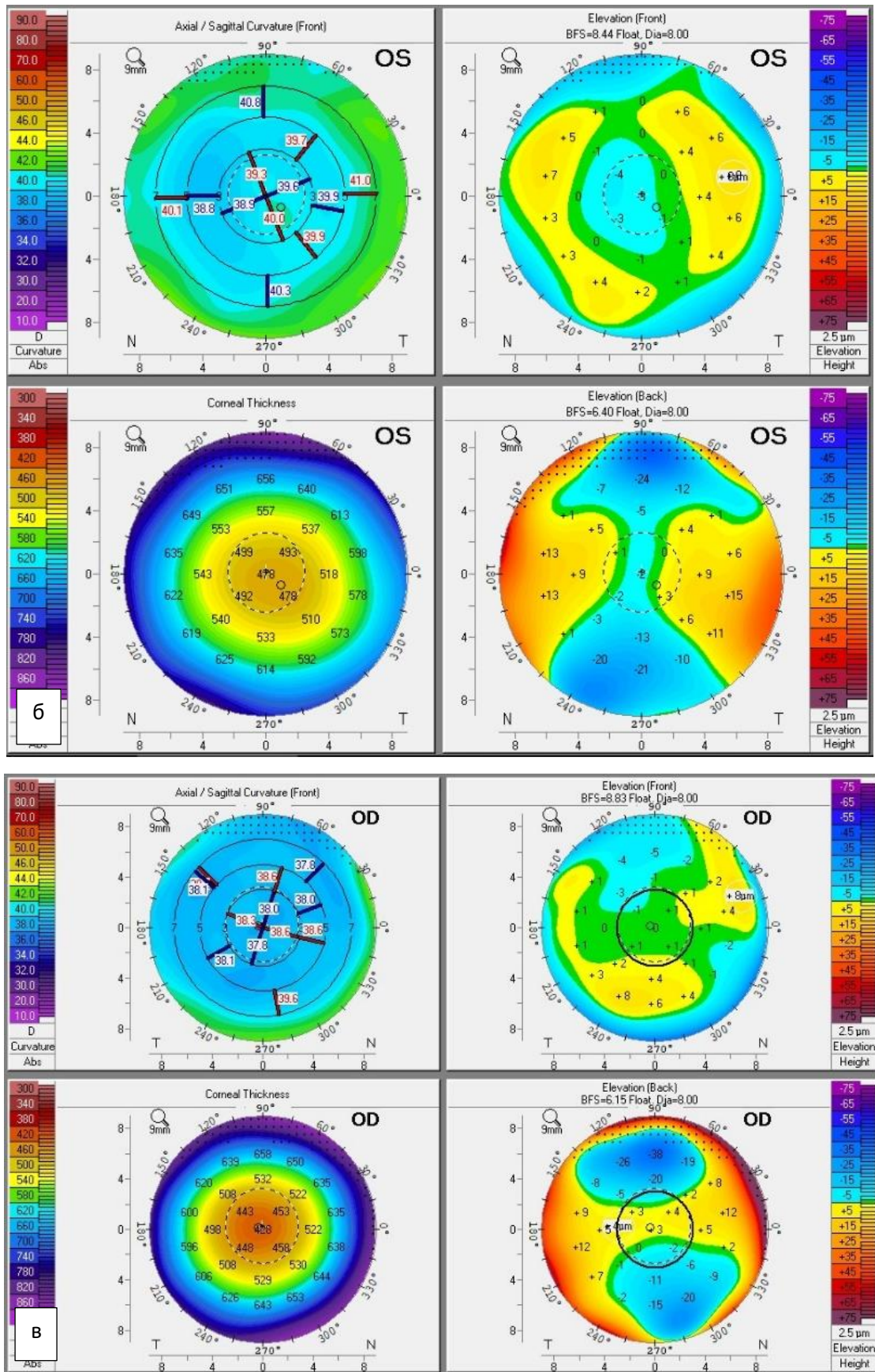


Рисунок 100 - Карты топографии передней кривизны роговицы у пациентов, прооперированных с использованием различных технологий:

а - ФРК

б – Формирование кольцевидного ламеллярного внутрироговичного разреза

в - ФЭРЛ после ФЭРЛ

Далее, была проведена субъективная оценка качества зрения пациентов с использованием стандартной анкеты VF-14 (Visual Function - 14). Пациенты выставляли отметку (максимум – 10 баллов) полученному качеству зрения в предложенных 14 жизненных ситуациях, а также отмечали, были ли трудности при адаптации к новым оптическим условиям (Ответ: Да-0 или Нет-1).

Через сутки после операции оценить субъективную оценку качества зрения пациентов было возможным лишь у пациентов 2 и 3 группы. Установлено, что средние показатели данного анкетирования после операции по технологии формирования кольцевидного ламеллярного внутрироговичного разреза соответствовали $62,81 \pm 0,57$; после ФЭРЛ после ФЭРЛ $64,23 \pm 0,74$.

Максимальную субъективную удовлетворенность качеством зрения через 3 месяца после операции отмечали пациенты, прооперированные с использованием разработанной технологии ФЭРЛ после ФЭРЛ – $90,77 \pm 0,51$ балла, что можно объяснить более коротким периодом реабилитации, редко встречающимися эффектами halo и glare, характерными для небольшой оптической зоны, а также отсутствием ограничений даже в раннем послеоперационном периоде в выполнении физической и зрительной нагрузки.

Удовлетворенность качеством зрения после ФРК пациенты оценили в $87,86 \pm 0,83$ балла, а после операции формирования кольцевидного ламеллярного внутрироговичного разреза значения были минимальными и составили в среднем $83,68 \pm 0,76$ балла (Рисунок 101).

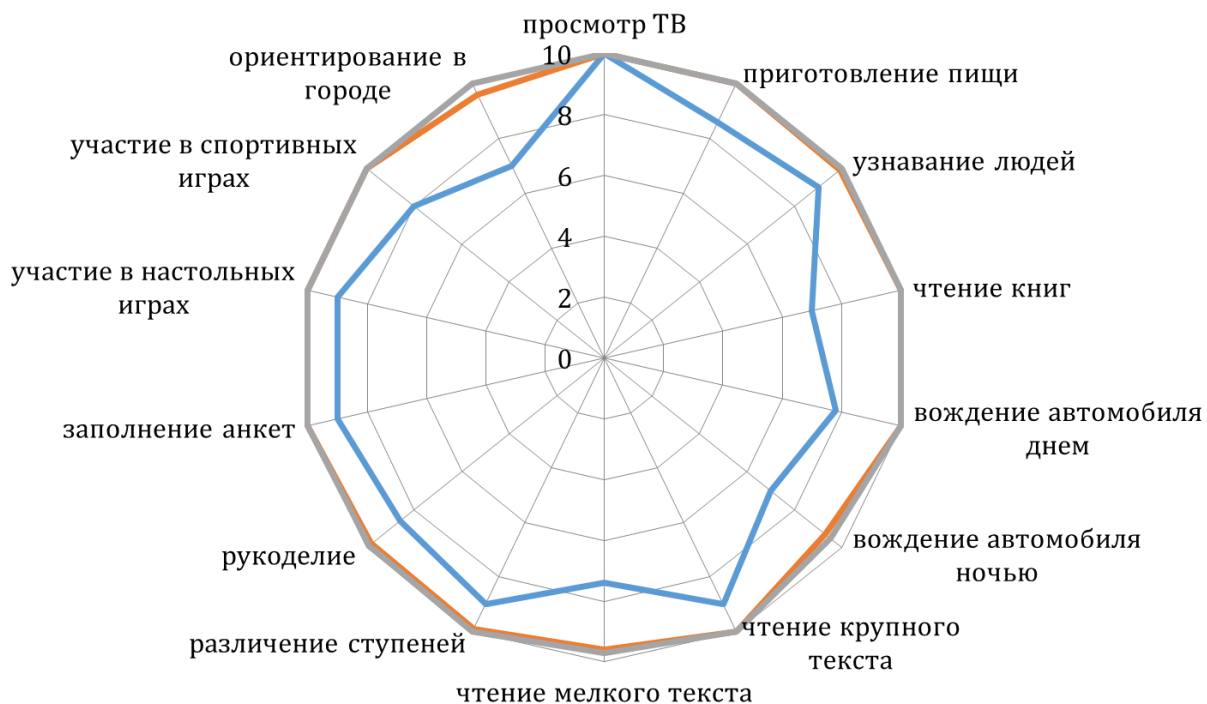


Рисунок 101 - Субъективная оценка качества зрения с использованием стандартной анкеты VF-14 (Visual Function - 14) через год после операции:

ФРК – оранжевая

Формирования кольцевидного ламеллярного внутрироговичного разреза -

синяя

ФЭРЛ после ФЭРЛ – серая

Такая же тенденция отмечена у пациентов через год после операции.

Таким образом, проведя анализ анкетирования пациентов выявлено, что уже к 6 месяцам после операции пациенты после ФЭРЛ после ФЭРЛ отмечают достаточно высокую удовлетворенность качеством зрения, по сравнению с пациентами других групп, что скорее всего связано с постепенным восстановлением остроты зрения (Рисунок 102).

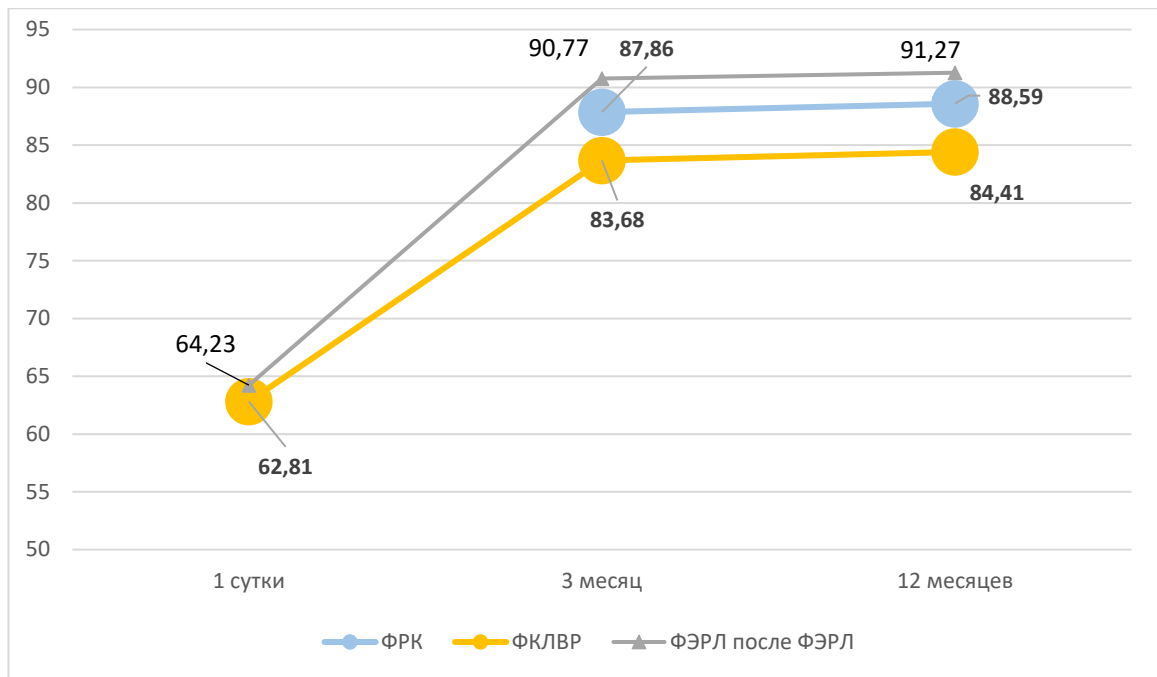


Рисунок 102 - Сравнительный анализ субъективной оценки качества зрения у пациентов после коррекции остаточной миопии на разных этапах послеоперационного периода

Исходя из представленных выше результатов можно сделать выводы о том, что ключевыми преимуществами лентикулярной технологии суплементарной коррекции остаточной миопии (ФЭРЛ после ФЭРЛ) после ранее проведенной фемтолазерной экстракции корнеальной лентикулы через малый разрез, по сравнению с операциями ФРК и формирования кольцевидного ламеллярного внутрироговичного разреза, являются: минимальная травматизация эпителия и субэпителиального нервного сплетения, а также максимальное сохранение анатомических взаимоотношений роговицы за счет выполнения основного этапа операции в пределах корнеальной стромы, через малый, ранее сформированный доступ; отсутствие роговичного клапана; использование минимальной дозы фемтолазерного излучения; отсутствие патологического воздействия на ткани роговицы эксимерлазерного излучения.

Разработанная технология коррекции резидуальной миопии методом ФЭРЛ после ФЭРЛ (Патент № 2773005 от 30.05.2022) «Комбинированный

способ восстановления зрительных функций у пациентов с резидуальной миопией после фемтосекундной экстракции лентикулы через малый доступ» является высокоэффективным, безопасным способом, характеризующимся стабильностью результатов и высоким уровнем полученного качества зрения.

5.4. Оценка особенностей репаративного процесса по данным ультраструктурного исследования лентикулы роговицы, полученной в отдаленном послеоперационном периоде

С целью подтверждения возможности осуществления повторной ФЭРЛ в сроки 12-14 месяцев после ранее проведенной лентикулярной коррекции миопии, на следующем этапе исследовались закономерности заживления роговичной ткани как в раннем, так и в отдаленном послеоперационном периодах, что стало возможным после внедрения в клиническую практику способа коррекции остаточной миопии, основанного на создании и удалении новой лентикулы через ранее сформированный доступ (ФЭРЛ после ФЭРЛ). При этом задняя поверхность лентикулы, как было представлено ранее, формируется тем же способом как при стандартной операции ФЭРЛ - с использованием фемтолазерной диссекции ткани с последующим механическим разделением корнеальных мостиков. Передняя поверхность лентикулы представляет собой нижнюю плоскость интрастромального пространства, полученного после удаления лентикулы при проведении первой операции ФЭРЛ. В связи с этим исследование новой лентикулы позволяет определить не только степень альтерации ткани непосредственно после операции, но и выявить закономерности процесса заживления в отдаленном послеоперационном периоде.

Было исследовано 16 лентикул роговицы 16-ти пациентов (10 женщин и 6 мужчин). Средний возраст пациентов составил $26 \pm 5,6$ года (диапазон 22 - 35 лет). Предоперационная некорригированная острота зрения в среднем

составила $0,1 \pm 0,02$. Среднее значение сферического компонента $-2,36 \pm 0,53$ дптр, цилиндрического компонента $-0,87 \pm 0,18$ дптр, сферозэквивалент составил 2,79 диоптрий. Предоперационная корригированная острота зрения составила 1,0 (диапазон от 0,9 до 1,1).

Критерии включения в исследование были следующими: остаточная миопия слабой степени после рефракционной операции ФЭРЛ, сроки проведения повторной операции варьировали от 12 до 14 месяцев после первой операции ФЭРЛ; минимальная остаточная толщина стромы после докоррекции не менее 280 мкм; возраст 18 лет и старше; отсутствие системных заболеваний.

Всего было собрано 92 изображения, полученных на сканирующем электронном микроскопе Quanta 200 (FEI Company); 82 фотографии, полученных на лазерном сканирующем микроскопе LSM 710 (Zeiss Germany); видео - 14 файлов. Исходные файлы (Z-стеки) - 56; фотографии, полученные на трансмиссионном микроскопе 181 - задняя поверхность лентиккулы; 122 - передняя поверхность лентиккулы.

С использованием сканирующей электронной микроскопии на передней поверхности лентиккулы, являющейся как было сказано выше частью интрастромального пространства, было установлено отсутствие игольчатых структур, представляющих собой разорванные микрофибриллы коллагена, которые визуализировались на задней поверхности лентиккулы после операции ФЭРЛ после ФЭРЛ и при исследовании «первичной» лентиккулы после операции ФЭРЛ (глава 4). Передняя поверхность лентиккулы была гладкой, со слабо выраженным рельефом коллагеновых волокон, сохраняющих свою целостность и полностью погруженных в строму лентиккулы. Следует подчеркнуть, что после операции ФЭРЛ не происходит восстановление исходной структуры стромы роговицы, на уровне интрастромального пространства, даже через 12-14 месяцев после операции, о чем свидетельствует отсутствие сращения коллагеновых волокон (Рисунок 103 а, б).

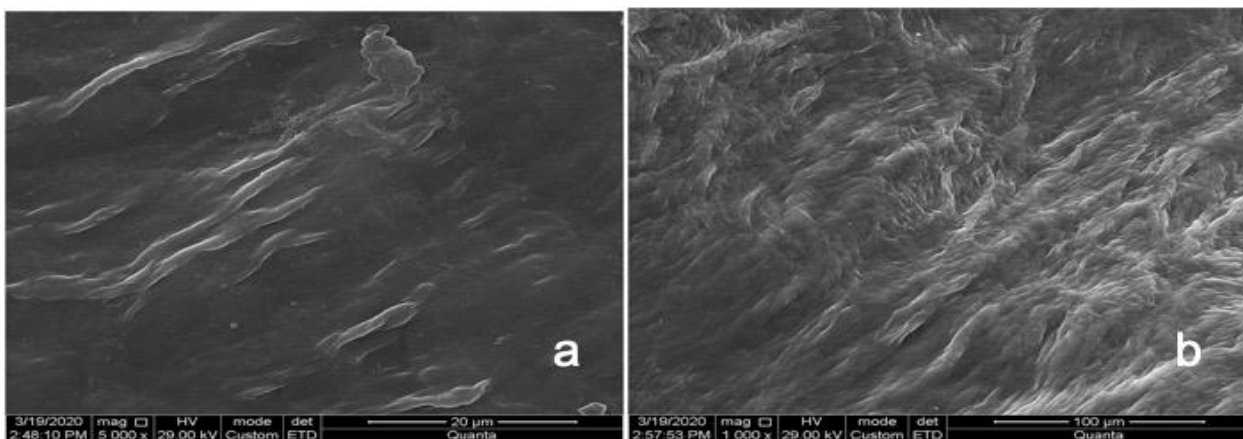


Рисунок 103 - Передняя поверхность лентикулы, полученная при докоррекции остаточной миопии методом ФЭРЛ после ФЭРЛ. Регулярная складчатость передней поверхности лентикулы (а, б)

В толще пучков коллагена были выявлены кератоциты, имеющие типичные для нативных клеток морфологические признаки - в их цитоплазме отчетливо прослеживались компоненты цитоскелета, не было обнаружено кератоцитов с признаками выраженной дистрофии или измененных по типу миофибробластов (содержащих актиновые миофиламенты), что наблюдалось при исследовании задней поверхности лентикулы и при исследовании «первичных» лентикул (Рисунок 104).

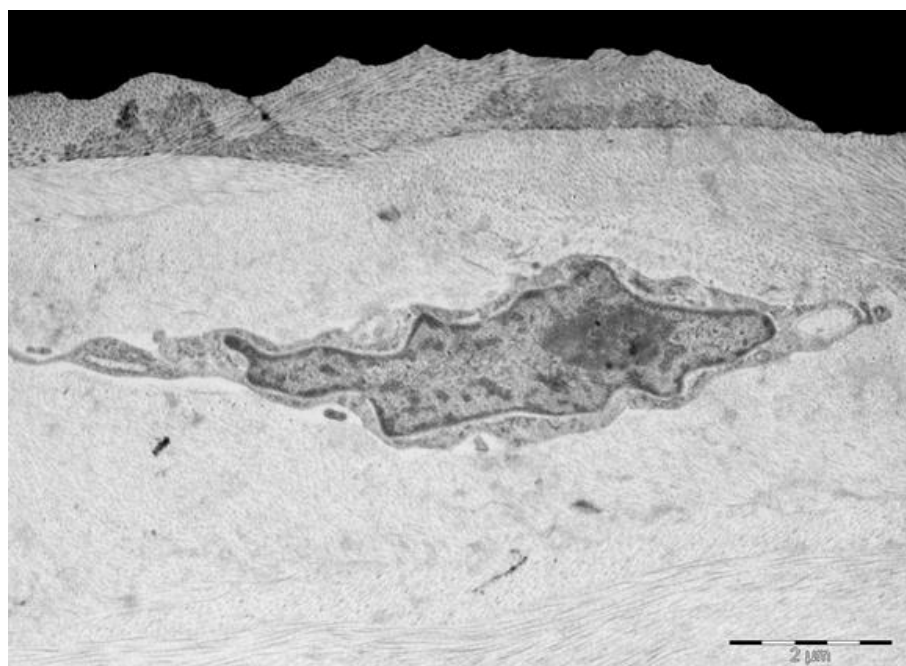


Рисунок 104 – Кератоцит без патологических изменений в строме лентикулы, извлеченной при докоррекции остаточной миопии методом «ФЭРЛ после ФЭРЛ»

Лазерная конфокальная микроскопия и специфическое окрашивание лентикулы Nile Red, связывающееся с нейтральными липидами, позволило выявить наличие мелких липидных капель в кератоцитах (Рисунок 105, 106). Эти включения имели преимущественно продолговатую форму, сопряженные диаметры данных эллипсоидов составляли 5,58 (3,8475; 6,1975) мкм и 0,86 (0,65; 1,2975) мкм соответственно. Встречались также сферические липидные капли диаметром 1,18 (0,815; 1,645) мкм. Выявленные включения были расположены в кератоцитах перинуклеарно, либо в одном из отростков клетки. На некоторых препаратах липидные капли встречались в толще внеклеточного матрикса. Компенсаторный переход клеток на жировой обмен позволяет сохранить функциональную активность кератоцитов, представляя собой структурный след адаптации клеток к существованию в условиях, сложившихся в строме роговицы после первой операции ФЭРЛ.

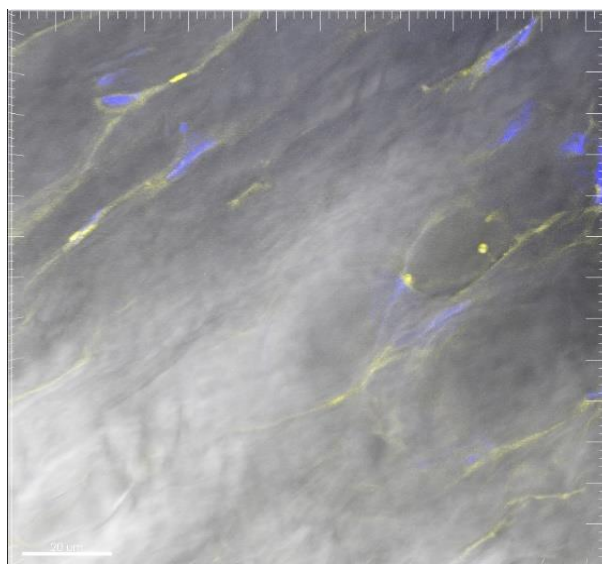


Рисунок 105 - Оптический срез фрагмента вторичной лентикулы, окрашенного на нейтральные липиды. Ядра кератоцитов окрашены DAPI (синий) липидные капельки – Nile Red (желтый). Лазерная конфокальная микроскопия

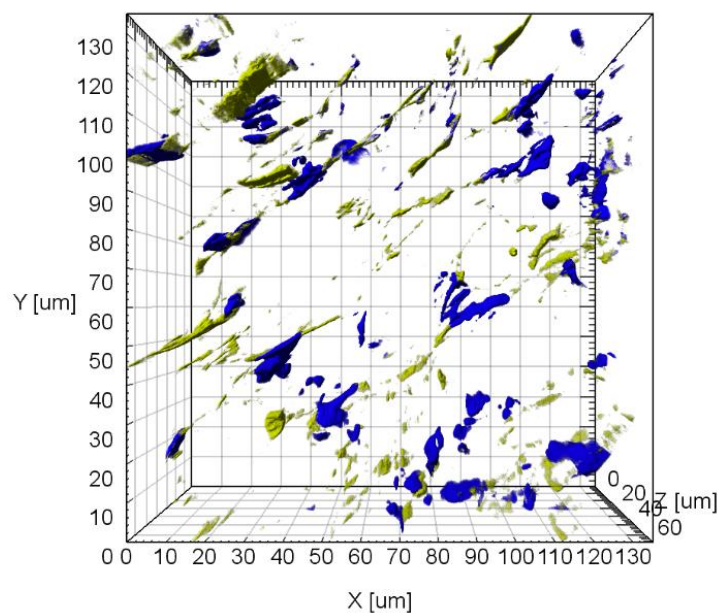


Рисунок 106 - 3D-реконструкция фрагмента вторичной лентикулы, окрашенного на нейтральные липиды. Ядра кератоцитов окрашены DAPI (синий) липидные капельки – Nile Red (желтый). Лазерная конфокальная микроскопия

Полученные результаты позволили впервые оценить важные патогенетические механизмы, лежащие в основе повреждения и заживления ран роговицы, которые, по-видимому, являются одним из ключевым факторов, определяющих течение послеоперационного периода, рефракционный эффект и остроту зрения, а также возможность проведения через 12-14 месяцев ФЭРЛ после ФЭРЛ.

То есть, при использовании сканирующей электронной микроскопии установлены значимые, представленные выше, отличия между задней и передней поверхностью лентикулы, извлеченной через 12-14 месяцев после первой операции ФЭРЛ.

Восстановление прозрачности роговицы, полная адаптация стенок интрастромального пространства, стабильность рефракционного эффекта после операции ФЭРЛ может быть объяснена полученными результатами.

В отдаленном периоде отсутствуют игольчатые выпячивания обрывков коллагеновых фибрилл, отмечено их полное погружение в строму,

дегенеративные изменения кератоцитов в большинстве случаев имеют обратимый характер, что позволяет осуществить коррекцию резидуальной миопии с минимальной травматизацией роговичной ткани за счет использования ранее созданного роговичного доступа и интрастромального пространства в качестве передней поверхности новой линтикулы.

Таким образом, использование экспертного режима, разработанного алгоритма коррекции, наиболее часто встречающегося интраоперационного осложнения – срыв вакуума, позволяет в 99% случаев завершить операцию без перехода на клапанные технологии и ФРК с достижением высокого и устойчивого рефракционного эффекта.

Применение контралатерального протокола позволяет снизить уровень стресса пациента, способствует меньшему отрицательному воздействию анестезирующих препаратов на роговицу, а также сокращению времени хирургического вмешательства и количества осложнений.

Разработанная технология коррекции остаточной миопии, путем формирования новой корнеальной линтикулы после ранее проведенной фемтолазерной экстракции корнеальной линтикулы через малый разрез является высокоэффективным, безопасным способом, характеризующимся стабильностью результатов и высоким уровнем полученного качества зрения. Ключевыми преимуществами которой по сравнению с операциями ФРК и формирования кольцевидного ламеллярного внутрироговичного разреза, являются:

- минимальная травматизация эпителия и субэпителиального нервного сплетения, а также максимальное сохранение анатомических взаимоотношений роговицы за счет выполнения основного этапа операции в пределах корнеальной стромы, через малый, ранее сформированный доступ;

- отсутствие роговичного клапана;

- использование минимальной дозы фемтолазерного излучения;

-отсутствие патологического воздействия на ткани роговицы эксимерлазерного излучения.

Полученные результаты ультраструктурных и иммуногистохимических исследований лентикулы роговицы, извлеченной при докоррекции остаточной миопии, впервые позволили оценить важные патогенетические механизмы, лежащие в основе повреждения и заживления ран роговицы, которые, по-видимому, являются одним из ключевым факторов, определяющих течение послеоперационного периода, рефракционный эффект и остроту зрения, а также возможность проведения через 12-14 месяцев повторной операции ФЭРЛ.

ГЛАВА 6. РАЗРАБОТКА МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ФОРМИРОВАНИЯ РЕФРАКЦИОННОГО ЭФФЕКТА ПРИ ФЕМТОЛАЗЕР-АССИСТИРОВАННОЙ ЭКСТРАКЦИИ ЛЕНТИКУЛЫ ЧЕРЕЗ МАЛЫЙ ОПЕРАЦИОННЫЙ ДОСТУП

6.1. Математическое моделирование рефракционного эффекта фемтолазер-ассистированной экстракции роговичной лентиккулы через малый операционный доступ в коррекции миопии и создание на этой основе программы индивидуального расчета параметров операции

Как было показано выше, коррекция близорукости средней степени с использованием стандартных алгоритмов позволяет добиться высокой остроты зрения с рефракцией в $\pm 1,0$ дптр в 100% и $\pm 0,5$ дптр в 93% случаев. Однако, при близорукости высокой степени достичь квалифицированного рефракционного эффекта не всегда удается, что обусловлено исходной диспропорцией между высокой степенью аметропии и недостаточной толщиной роговицы, при миопии слабой степени – низкой прочностной характеристикой удаляемой лентиккулы, что обуславливает формирование ряда интра- и послеоперационных осложнений.

Это определило цель следующего этапа исследования - разработать математическую модель изменения рефракции роговицы при фемтолазер-ассистированной экстракции лентиккулы через малый операционный доступ и на этой основе предложить технологию модифицированного расчета параметров операции.

В качестве модели были взяты пациенты с миопией высокой степени, имеющие нестандартные исходные функциональные и структурные показатели оптической системы глаза.

На первом этапе был проведен сравнительный анализ исходных показателей рефракции, структурных параметров роговицы, расчетных характеристик операции коррекции миопии высокой степени методом ФЭРЛ

по стандартной технологии. При использовании стандартной технологии нейтрально оптически слой составлял 15 мкм, оптическая зона соответствовала 7,0 мм, толщина роговичного лоскута составила 120 мкм и роговичный доступ 2,38 мм, остаточная толщина роговичного ложе не менее 280 мкм.

Как было показано выше, достичь рефракции, отличающейся от эмметропии $\pm 0,5$ дптр удалось лишь в 51% случаев, у остальных пациентов был получен планируемый остаточный рефракционный эффект.

Для определения ключевых параметров, участвующих в формировании рефракционного эффекта, на основании анализа результатов лечения пациентов с миопией высокой степени, оперированных по стандартной технологии, была построена регрессионная модель безусловного прогнозирования, в которой в качестве зависимой переменной был принят сферический эквивалент, полученный в отдаленном послеоперационном периоде.

В качестве предикторов выступили исходная толщина и кривизна роговицы, диаметр оптической зоны, толщина нейтрального оптического слоя, толщина роговичного клапана. Была получена следующая регрессионная модель:

$$Y=0,091*X1+0,035*X2 + 0,156*X3 - 0,075*X4-0,822*X5+0,073* X6,$$

где $R^2 = 0,66$; $p < 0,0001$ и в которой

Y – остаточная рефракция (дптр); **X1** – исходный сферэквивалент (дптр); **X2** – толщина роговицы (мкм); **X3** – толщина роговичного клапана (мкм); **X4** - диаметр оптической зоны (мм); **X5** – нейтральный оптический слой (мкм) (минимальная толщина лентикулы); **X6** – остаточная толщина лентикулы (мкм).

В Таблице 21 представлен процентный вклад предикторов данного регрессионного уравнения.

Таблица 21 – Процентный вклад предикторов регрессионного уравнения

Исходный сферэквивалент (дптр)	14,88%
Толщина роговицы (мкм)	6,86%
Толщина роговичного клапана (мкм)	18,37%
Диаметр оптической зоны (мм)	14,01%
Нейтральный оптический слой (мкм)	8,96%
Остаточная толщина роговицы (мкм)	3,93%
Всего	67,01%

Из полученных выше данных видно, что наибольший вклад в формирование рефракционного эффекта вносит толщина роговичного клапана, исходный сферэквивалент и диаметр оптической зоны.

Возможность применения разработанной математической модели в прогнозировании рефракционного эффекта была проверена в клинической практике (Рисунок 107).

Переменная	Предск. значения для (общая) перемен.: Сферический компонент рефракции после операции		
	В-Веса	Значения	В-Веса *знач.
Сферэквивалент	0,108879	- 8,2500	- 0,89825
Толщина роговицы	0,001397	520,0000	0,72649
Толщина роговичного клапана	0,016393	120,0000	1,96712
Оптическая зона	- 0,175499	7,0000	- 1,22849
Нейтральный оптический слой	- 0,426902	15,0000	- 6,40353
Остаточная толщина роговичного ложа	0,007076	290,0000	2,05199
Св.член			1,78116
Предсказанные			- 2,00351
-95,0%ИС			- 2,40115
+95,0%ИС			- 1,60588

Рисунок 107 – Примеры расчета остаточной миопии у пациента со сферэквивалентом – 8,25 дптр, прооперированного по стандартной технологии. Предсказанная рефракция -2,00 [-2,40; -1,60], полученный рефракционный эффект -1,75 дптр

Проверка предсказанных и полученных данных пациентов первой группы подтвердила высокую степень предсказуемости результата с использованием разработанной математической модели.

На следующем этапе с учетом процентного вклада предикторов регрессионного уравнения проведено изменение основных параметров операции таким образом, чтобы планируемый результат соответствовал $\pm 0,5$ дптр. На примере представленного пациента (Рисунок 16) было установлено, что получение квалифицированного рефракционного эффекта требует уменьшения нейтрального оптического слоя на 33%, то есть с 15 до 10 мкм, толщины роговичного клапана на 17 % (со 120 до 100 мкм), оптической зоны на 7% (с 7 до 6,5 мм), при этом остаточная толщина роговицы являлась не модифицируемым параметром и составляла 290 мкм (Рисунок 108).

Переменная	Предск. значения для (общая) перемен.: Сферический компонент рефракции после операции		
	В-Вес	Значения	В-Вес *знач.
Сферозэквивалент	0,108879	- 8,2500	-0,89825
Толщина роговицы	0,001397	520,0000	0,72649
Толщина роговичного клапана	0,016393	100,0000	1,63927
Оптическая зона	- 0,175499	6,5000	-1,14074
Нейтральный оптический слой	- 0,426902	10,0000	- 4,26902
Остаточная толщина роговичного ложа	0,007076	290,0000	2,05199
Св.член			1,78116
Предсказанные			-0,10911
-95,0%ИС			-0,31308
+95,0%ИС			0,09487

Рисунок 108 – Примеры расчета остаточной миопии у пациента со сферозэквивалентом – 8,25 дптр, прооперированного по модифицированной технологии. Предсказанная рефракция -0,10 [-0,31; 0,09], полученный рефракционный эффект -0,25 дптр

Важным аспектом разработанной технологии модификации расчета параметров ФЭРЛ являлось соблюдение условий, обеспечивающих безопасность операции и не допускающих развитие дополнительных оптических феноменов. Учитывалось правило Бараккера, а также необходимость того, что планируемый диаметр оптической зоны должен соответствовать или превышать на 0,5-1,0 мм диаметр зрачка в скотопических условиях. Следование этому правилу требовало в некоторых случаях изменения диаметра оптической зоны в ручном режиме. Схематично модификация параметров операции представлена на рисунках 109, 110, 111.

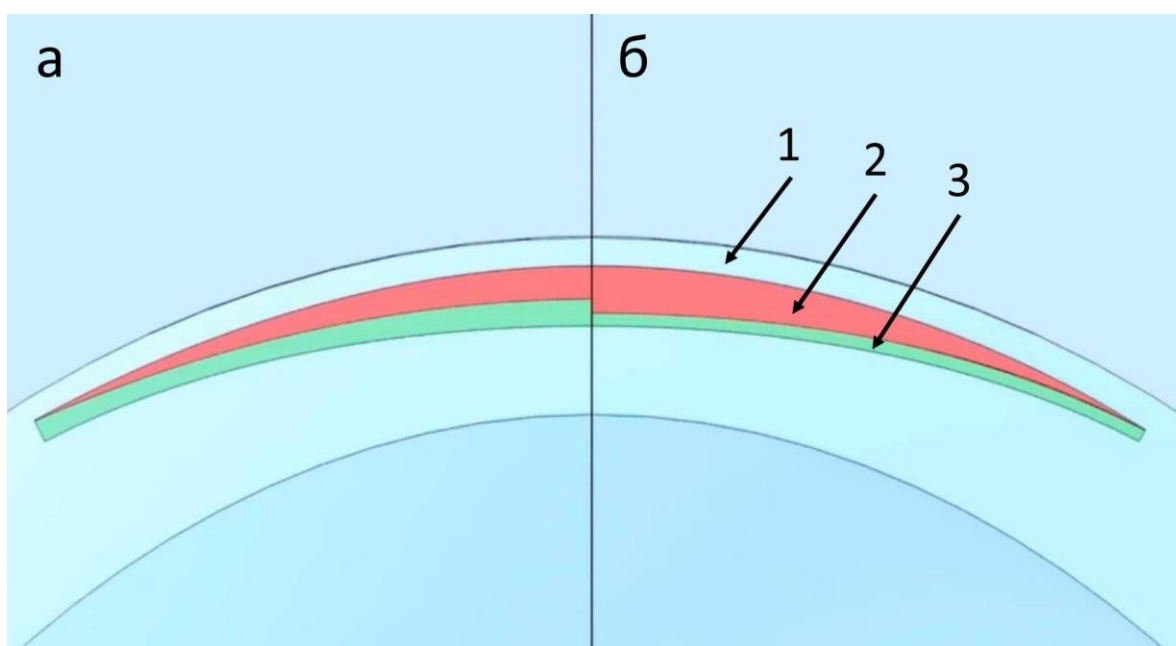


Рисунок 109 – Уменьшение нейтрального оптического слоя с 15 мкм до 10 мкм

(1- роговичный клапан, 2- лентикула, 3- нейтральный оптический слой)

а- стандартный расчет

б – модифицированный расчет

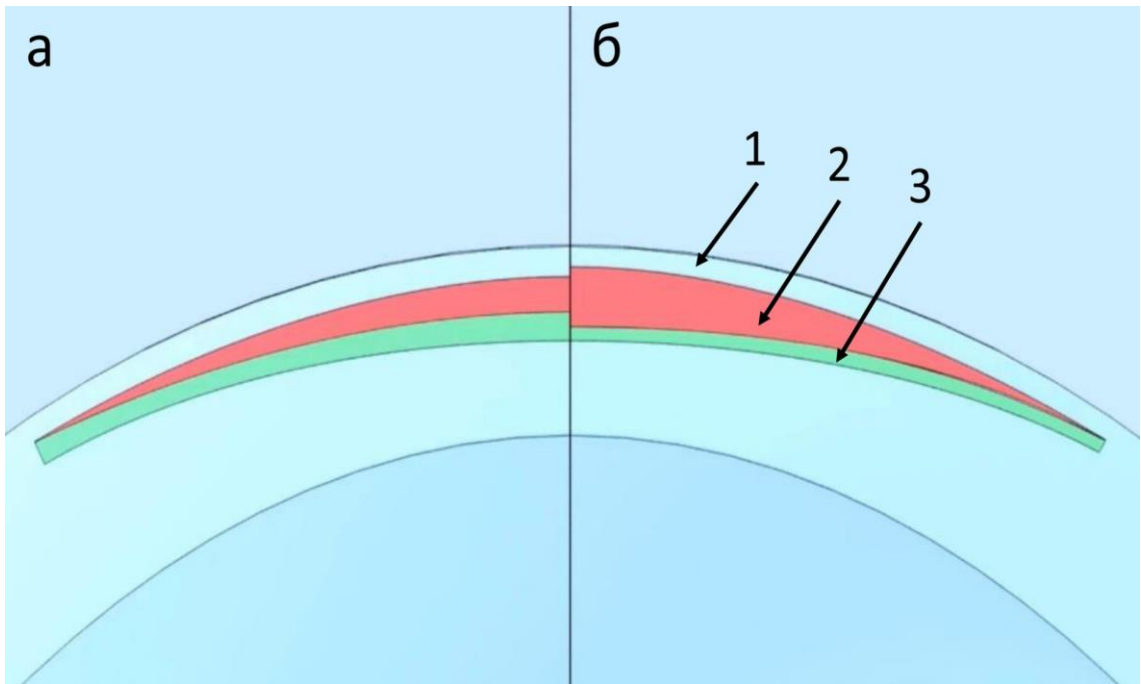


Рисунок 110 – Уменьшение толщины роговичного клапана со 120 до 100 мкм
 (1- роговичный клапан, 2- лентикула, 3- нейтральный оптический слой)
 а- стандартный расчет
 б – модифицированный расчет

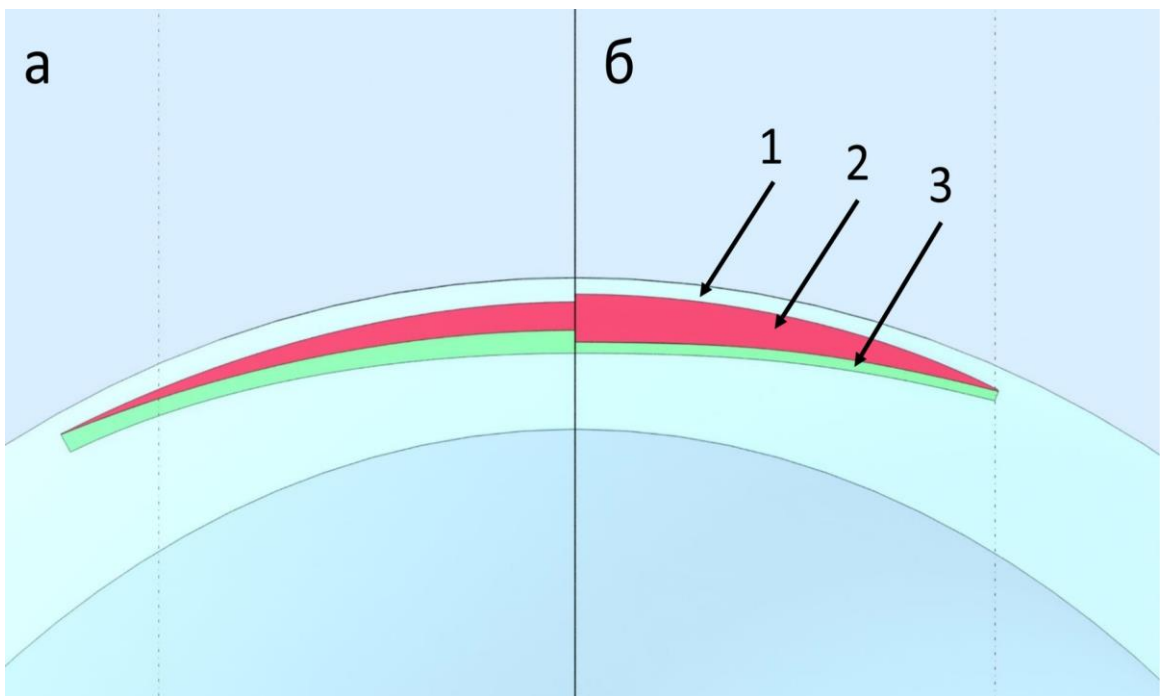


Рисунок 111 – Уменьшение диаметра оптической зоны
 (1- роговичный клапан, 2- лентикула, 3- нейтральный оптический слой)
 а- стандартный расчет
 б – модифицированный расчет

В связи с увеличением толщины линтикулы для обеспечения безопасного и атравматичного ее извлечения проводилось расширение роговичного вреза с 2 мм до 3 мм (с 30 до 45 градусов).

На следующем этапе оригинальная математическая модель рефракционного эффекта операции ФЭРЛ с учетом полученной базы данных была адаптирована для автоматизированного применения в клинической практике. При этом в качестве зависимой переменной был принят показатель – остаточная толщина роговичного ложе.

$$RST=X1-X2-(2,68*X3-0,52*X3*X4+0,97*X4-38,29)*X5-2,21*X4-X6+10,12$$
, где

RST – остаточная толщина роговичного ложе (мкм); $X1$ – исходная толщина роговицы (мкм), $X2$ – толщина роговичного клапана (мкм), $X3$ – исходная кривизна роговицы (мм), $X4$ - диаметр оптической зоны (мм); $X5$ – исходный сферозэквивалент (дптр); $X6$ -нейтрально оптический слой (мкм)(минимальная толщина линтикулы).

Данная математическая модель явилась основой для создания компьютерного калькулятора «SmileCalc», в который были включены основные предикторы, влияющие на результат оперативного вмешательства, а именно: сферический компонент рефракции, цилиндрический компонент, исходная кривизна роговицы, исходные данные пахиметрии роговицы, а также изменяемые параметры операции: диаметр оптической зоны, толщина нейтрального оптического слоя, толщина роговичного клапана.

Техническим результатом использования данного калькулятора «SmileCalc» явилась возможность в ручном режиме менять показатели остаточной толщины роговицы, что сопровождалось автоматическим изменением основных параметров операции в пределах допустимых величин, показанных выше.

В качестве примера можно продемонстрировать использование разработанной технологии в планировании рефракционного эффекта у пациента с миопией высокой степени. На рисунке 112 (а) видно, что при

использовании стандартного расчета операции невозможно получение квалифицированного рефракционного результата, так как остаточная толщина роговичного ложе в данном случае составит 233 мкм, что противоречит требованиям безопасности рефракционной хирургии.

При модифицированном расчете операции с прогнозированием квалифицированного рефракционного эффекта остаточная толщина роговичного ложе составляет 303 мкм, что соответствует правилам безопасности (Рисунок 112 б).

На этапе диагностического планирования данные расчета операции показательно выводятся на экран компьютера. Далее параметры операции в ручном режиме закладываются в программное обеспечение лазера.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
1	Sph	8						Sph	8	
2	Cyl	0,5						Cyl	0,5	
3	K	7,6	мм					K	7,6	мм
4	OZ	7						OZ	6	
5	Neut layer	15	подложка					Neut la	10	подложка
6	Pach	520						Pach	520	
7	Flap	120						Flap	100	
8	Thick	167						Thick	117	
9	RST	233						RST	303	
10										
11	a							б		

Рисунок 112 – Скан с рабочего стола компьютера рефракционного хирурга, моделирующего параметры операции и рефракционный эффект при миопии высокой степени на этапе предоперационной диагностики

а - стандартный расчет

б – модифицированный расчет

В целом, валидность разработанной математической модели и возможность применения калькулятора формирования рефракционного

эффекта операции ФЭРЛ при миопии любой степени была подтверждена математической проверкой и клиническими примерами. То есть, был проведен экзамен математической модели на данных, которые не участвовали в построении данной модели.

Примером может служить предоперационное прогнозирование рефракционного эффекта и возможность моделирования параметров операции при миопии средней степени у пациента с исходно тонкой роговицей (Рисунок 113).

	A	B								
1	Sph	4,5						Sph	4,5	
2	Cyl	0,5						Cyl	0,5	
3	K	7,6	мм					K	7,6	мм
4	OZ	7						OZ	6,5	
5	Neut layer	15	подложка					Neut la	10	подложка
6	Pach	490						Pach	490	
7	Flap	120						Flap	100	
8	Thick	106						Thick	88	
9	RST	264	a					RST	302	б
10										

Рисунок 113 - Скан с рабочего стола компьютера рефракционного хирурга, моделирующего параметры операции и рефракционный эффект на этапе предоперационной диагностики при миопии средней степени

а - стандартный расчет

б – модифицированный расчет

Таким образом, разработка математической модели и выделение ключевых параметров формирования рефракционного эффекта операции ФЭРЛ, создание на ее основе оригинального электронного калькулятора

делает возможным на этапе предоперационной диагностики моделировать параметры операции, прогнозировать рефракционный результат, возможность развития дополнительных оптических эффектов, связанных с изменением диаметра оптической зоны и в целом определить тактику ведения пациентов.

ГЛАВА 7. ОБОСНОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ МОДИФИЦИРОВАННОГО РАСЧЕТА ПАРАМЕТРОВ ОПЕРАЦИИ ФЕМТОЛАЗЕР-АССИСТИРОВАННОЙ ЭКСТРАКЦИИ ЛЕНТИКУЛЫ ЧЕРЕЗ МАЛЫЙ ОПЕРАЦИОННЫЙ ДОСТУП

Цель данного этапа работы – разработать технологию модифицированного расчета ФЭРЛ для коррекции миопии высокой и слабой степени, провести анализ клинико-функциональных результатов модифицированной технологии фемтолазер-ассистированной экстракции лентиккулы через малый операционный доступ, обосновать клиническую эффективность и безопасность предложенных методов.

Для достижения поставленной цели последовательно решались следующие задачи:

- разработать модифицированную технологию коррекции миопии высокой степени.
- провести сравнительный анализ клинико-функциональных результатов модифицированной и стандартной технологии ФЭРЛ при миопии высокой степени, доказать эффективность и безопасность предложенного метода;
- разработать модифицированной технологии коррекции миопии слабой степени;
- провести сравнительного анализа клинико-функциональных результатов модифицированной и стандартной технологии ФЭРЛ при миопии слабой степени, доказать эффективность и безопасность предложенного метода.

7.1. Обоснование клинической эффективности и безопасности модифицированного расчета параметров операции фемтолазер-ассистированной экстракции линтикулы через малый операционный доступ в коррекции миопии высокой степени

С применением разработанной медицинской технологии модифицированного расчета параметров операции ФЭРЛ при миопии высокой степени было прооперировано и проанализирована эффективность лечения 136 пациентов. Демографическая, клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 22.

Сравнительный анализ исходных показателей пациентов, прооперированных с использованием стандартного расчета операции и модифицированной технологии расчета, подтвердили однородность сравниваемых групп.

Таблица 22 – Демографическая и клиническая характеристика пациентов, $M \pm \sigma$

Показатели	Стандартная технология Группа 1	Модифицированная технология Группа 2	P, U
Количество глаз	55	136	
Возраст, лет	29,71±4,71	27,93±6,06	>0,05
Пол М, % Ж, %	46,4 % 53,6 %	53,7 % 46,3 %	
Сила преломления роговицы, дптр	43,29±1,31	43,75±1,62	>0,05
Аксиальная длина глаза, мм	26,18±0,55	26,55±1,48	>0,05
Некорригированная острота зрения	0,04±0,15	0,03±0,16	>0,05
Корректируемая острота зрения	0,88±0,18	0,92±0,11	>0,05
Толщина роговицы, мкм	536,48±24,06	534,73±12,88	>0,05

Сферический компонент рефракции, дптр	-6,94±0,67	-6,95±0,79	>0,05
Цилиндрический компонент рефракции, дптр	-1,15±0,84	-1,06±0,72	>0,05
Сферозэквивалент, дптр	-7,52±0,66	-7,48±0,79	>0,05

При этом расчетные параметры операции по стандартной и модифицированной технологии имели достоверные отличия по всем сравниваемым показателям (Таблица 23).

Таблица 23 – Предоперационные расчетные параметры, М±σ

Показатели	Стандартная технология Группа 1	Модифицированная технология Группа 2	P, U
Толщина роговичного клапана	122±4,22	102,94±5,72	<0,001*
Диаметр роговичного клапана	7,73± 0,07	7,51±0,28	<0,001*
Ширина сечения роговичного доступа, мм	2,35±0,64	2,6±0,23	<0,001*
Оптическая зона, мм	7,0±0,01	6,57±0,39	<0,001*
Минимальная толщина линтикулы (нейтральный оптический слой), мкм	15,0±0	10,0±0	<0,001*
Максимальная толщина линтикулы, мкм	129,48±11,03	136,1±16,98	<0,01*
Остаточная толщина роговицы, мкм	284,82±5,44	297,69±8,76	<0,001*

*статистически достоверная разница (p<0,05)

На следующем этапе для подтверждения эффективности и безопасности коррекции миопии высокой степени по разработанной модифицированной

технологии был проведен сравнительный анализ полученных результатов в различные сроки послеоперационного периода.

Было установлено, что в раннем послеоперационном периоде (1 и 5 сутки), острота зрения пациентов, прооперированных методом ФЭРЛ по стандартной технологии, была достоверно ниже, чем у пациентов, прооперированных с модифицированным расчетом параметров операции. Так, в первые сутки у пациентов в группе с модифицированной технологией острота зрения достоверно и практически двухкратно превышала значения группы сравнения - $0,90 \pm 0,12$ и $0,43 \pm 0,16$, $p < 0,001$, соответственно. К 5 суткам после операции острота зрения незначительно улучшилась до $0,47 \pm 0,16$ и $0,94 \pm 0,13$, в 1 и 2 группе исследования, соответственно, ($p < 0,001$). К 12 месяцам наблюдения показатели некорригированной остроты зрения составляли $0,58 \pm 0,19$ и $0,94 \pm 0,14$, $p < 0,001$, корригированной $0,91 \pm 0,20$ и $0,96 \pm 0,1$, $p > 0,05$, в 1 и 2 группах, соответственно, что служило подтверждением более высокой эффективности и безопасности модифицированной технологии (Рисунок 114)

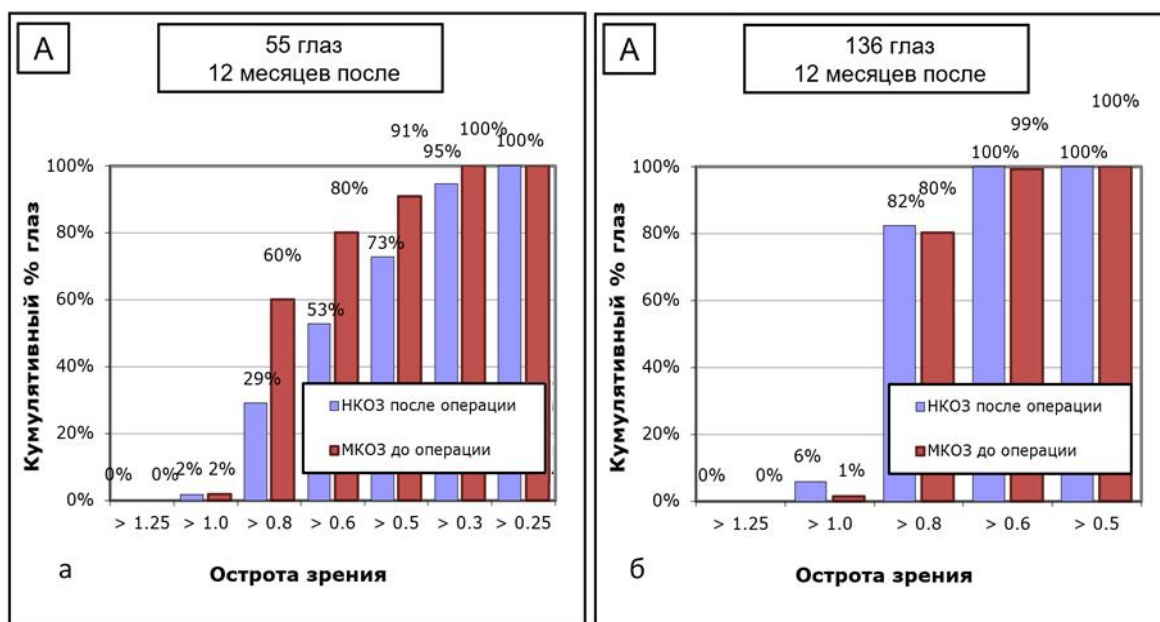


Рисунок 114 – Распределение пациентов (кумулятивный % глаз) с миопией высокой степени в зависимости от остроты зрения, полученной через 12 месяцев после операции ФЭРЛ

а - стандартный расчет

б – модифицированный расчет

Сравнительный анализ скорректированной остроты зрения в предоперационном периоде и некорректированной остроты зрения через 12 месяцев после операции у пациентов, оперированных методом ФЭРЛ по стандартной технологии, установил потерю 1 строчки в 5 % случаев, 2 строчки и более в 9,1 % случаев. У пациентов, прооперированных по модифицированной технологии, потеря остроты зрения на одну строчку была отмечена в 4% случаев, на 2 и более лишь у 1,5 % пациентов (Рисунок 115). Необходимо отметить, что превышение дооперационных показателей остроты зрения после операции ФЭРЛ в первой группе наблюдалось у 2 % пациентов, во второй в 6% случаев.

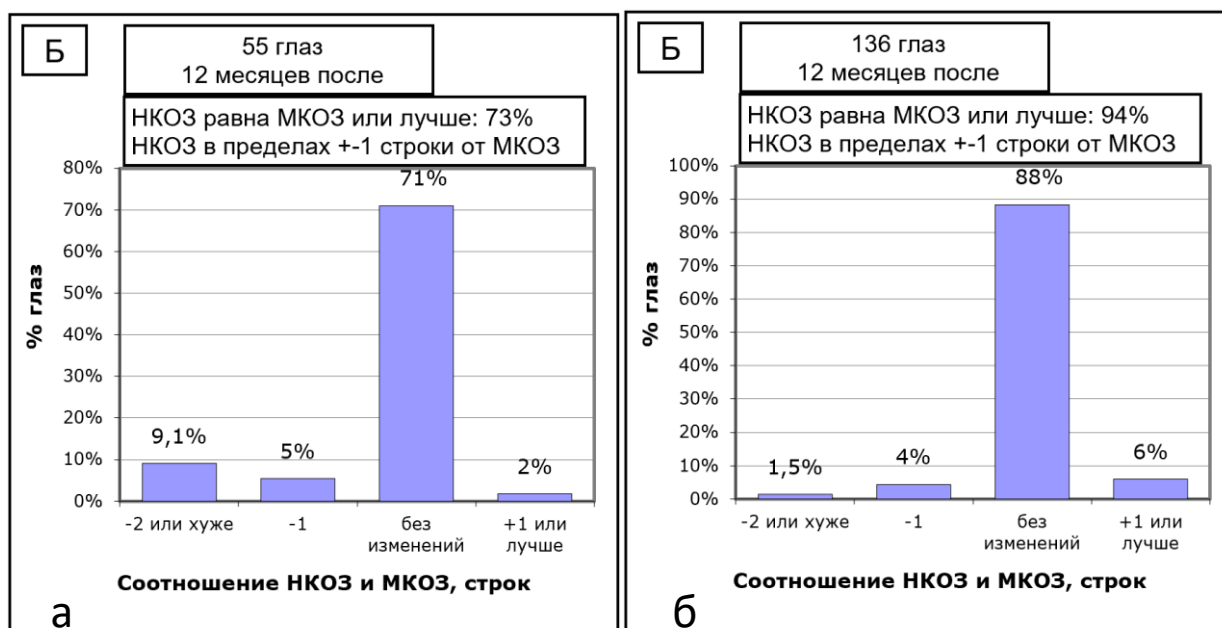


Рисунок 115– Гистограмма соотношения некорректированной послеоперационной остроты зрения к исходной скорректированной остроте зрения у пациентов с миопией высокой степени в отдаленный послеоперационный период после рефракционной операции:

а - стандартный расчет

б – модифицированный расчет

Сравнительный анализ результатов изменения клинической рефракции так же продемонстрировал достоверные отличия в двух группах (Рисунок 116).

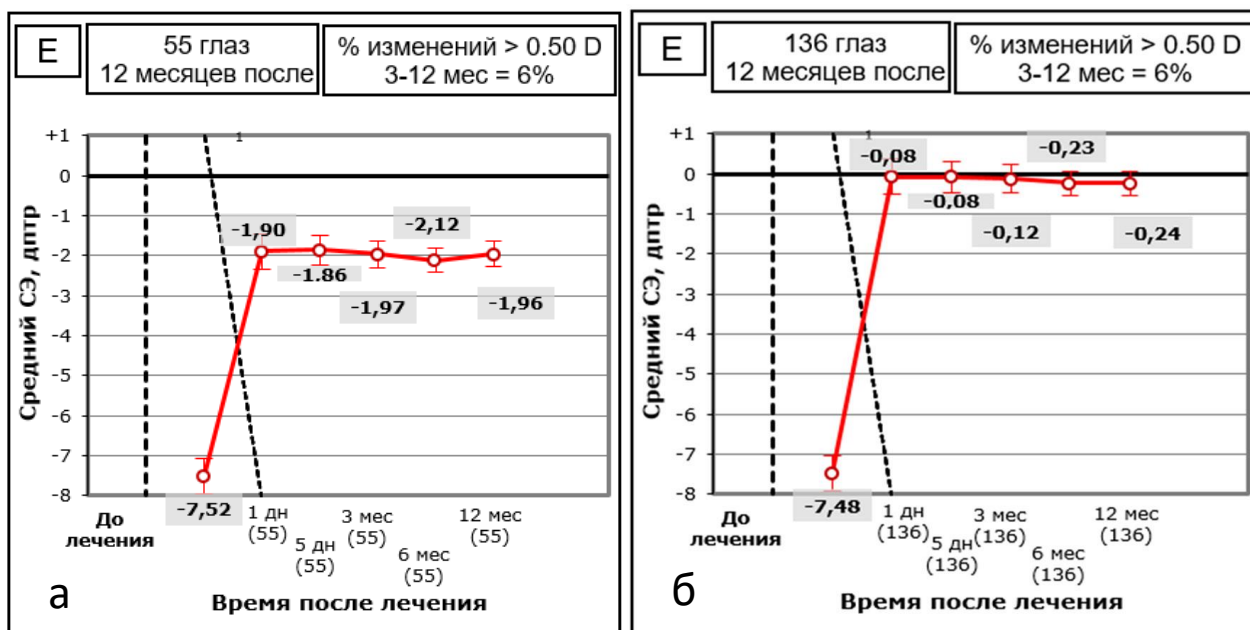


Рисунок 116 – Динамика изменения сферического эквивалента (СЭ) рефракции в различные сроки послеоперационного периода у пациентов, прооперированных методом ФЭРЛ:

а - стандартный расчет

б – модифицированный расчет

Так, у пациентов с миопией, прооперированных по стандартной технологии, на 1 сутки после операции была получена остаточная миопическая рефракция, сферический компонент которой варьировал от -0,75 до -3,0 дптр, составив в среднем $-1,90 \pm 0,69$ дптр, на пятые сутки $-1,86 \pm 0,57$ дптр.

У пациентов, прооперированных по модифицированной технологии, уже в первые сутки удалось достичь достоверно лучший рефракционный результат. Средние значения составили $-0,08 \pm 0,51$ дптр (от -1,5 до +0,75), ($p < 0,001$). Данный эффект сохранялся на всех этапах послеоперационного периода наблюдения. К 12 месяцам после операции, сферический компонент рефракции составил (-) $1,96 \pm 0,29$ в первой группе и (-) $0,24 \pm 0,57$ у пациентов

второй группы ($p < 0,01$) (Рисунок 25). То есть, в подавляющем большинстве случаев у пациентов, прооперированных по модифицированной технологии, был достигнут квалифицированный рефракционный результат.

У пациентов, прооперированных по стандартной технологии, отклонение от расчетной рефракции $\pm 1,0$ дптр было отмечено в 71 %; $\pm 0,5$ дптр в 51% случаев, то есть отклонение от планируемой рефракции более одной диоптрии было получено у 29 % пациентов. У пациентов, прооперированных с использованием модифицированного расчета параметров операции, отклонение более $\pm 1,0$ дптр было получено лишь в 1% случаев, отклонение от расчётной рефракции $\pm 0,5$ дптр было достигнуто в 82 % случаев (Рисунок 117).

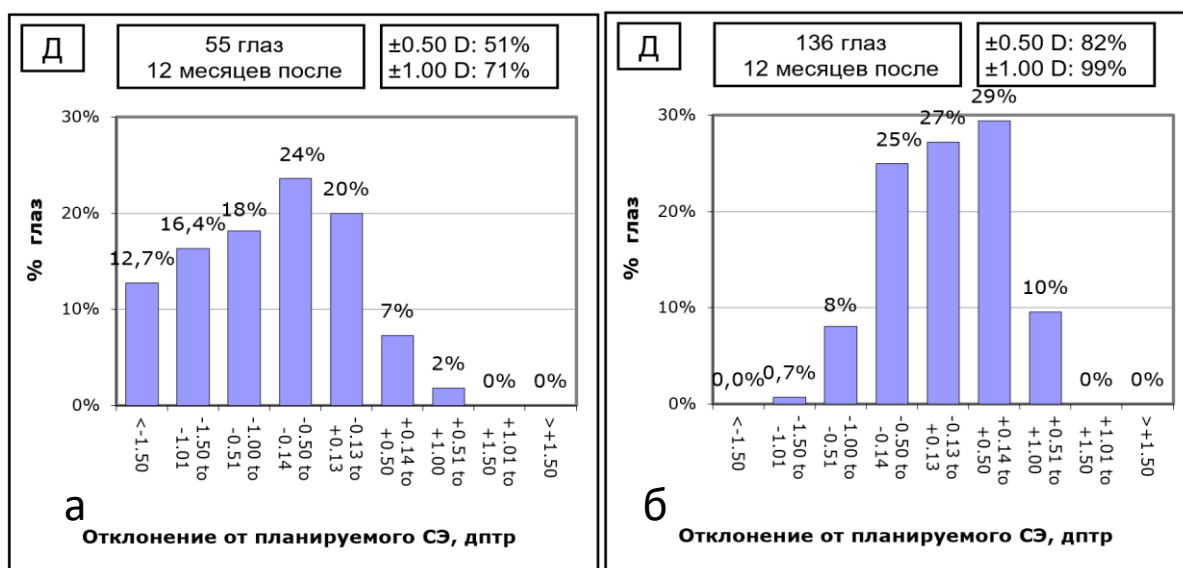


Рисунок 117 – График распределения пациентов в зависимости от сферического эквивалента, полученного в позднем послеоперационном периоде после операции:

а - стандартный расчет

б – модифицированный расчет

У пациентов обеих групп была установлена достоверная взаимозависимость между планируемым и полученным рефракционным результатом. Несмотря на сопоставимые коэффициенты детерминации, у

пациентов 1 группы отмечено значительное отклонение наблюдаемых значений от линии регрессии в сторону недокоррекции. Тогда как во второй группе отклонения предсказанного по модели значения от среднего значения были минимальными (Рисунок 118).

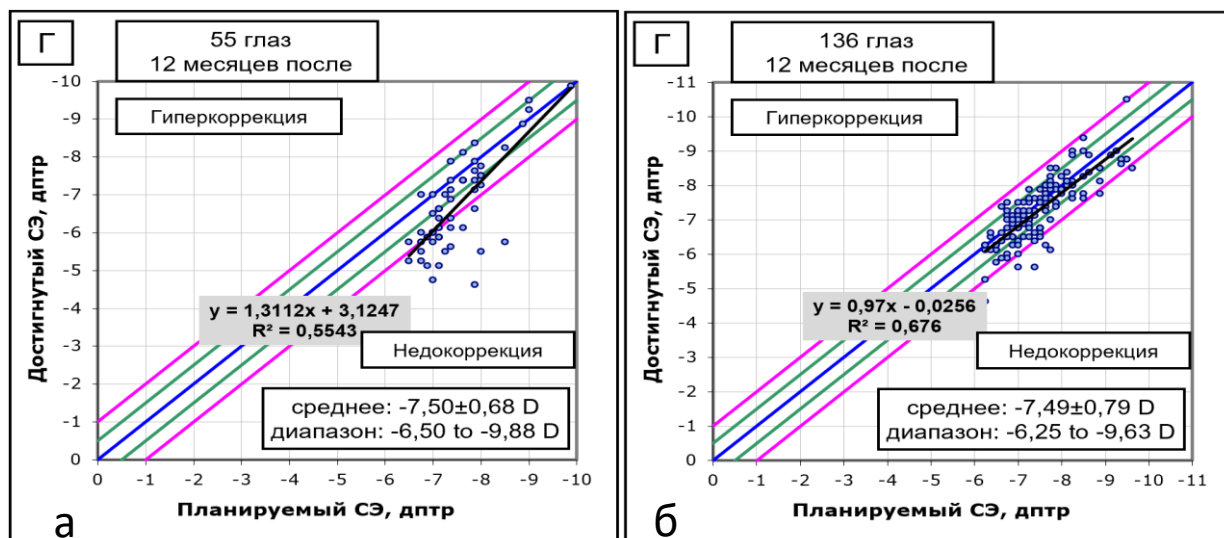


Рисунок 118 – Линейный регрессионный анализ зависимости между планируемым и полученным сферическим эквивалентом рефракции в группах пациентов с миопией высокой степени после операции ФЭРЛ:

а - стандартный расчет

б – модифицированный расчет

На следующем этапе было важно установить ключевые критерии, определяющие различия рефракционного эффекта стандартной операции и модифицированного расчёта ФЭРЛ в коррекции миопии высокой степени.

Для решения данной задачи был проведен ROC-анализ, включающий всю совокупность изучаемых данных. Определялась связь предикторов, включающих исходную характеристику исходного офтальмологического состояния пациентов, параметры операции ФЭРЛ с критерием «сферозэквивалент в отдаленном послеоперационном периоде».

Для определения порога отсечения строилась характеристическая кривая (Рисунок 119).

Нейтральный оптический слой
Толщина роговичного клапана
Остаточная толщина роговичного ложе
Диаметр оптической зоны
Исходная толщина роговицы

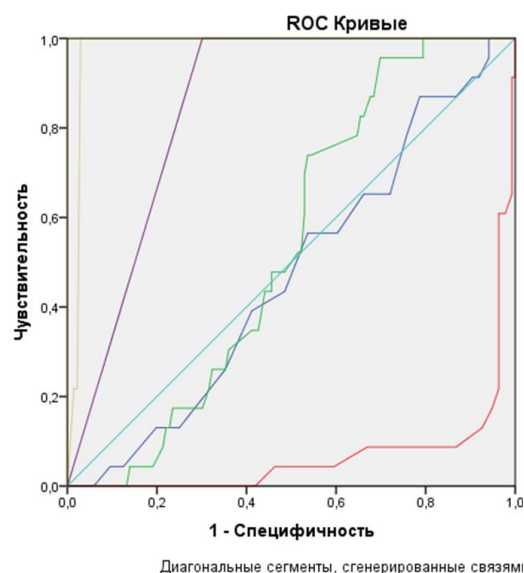


Рисунок 119 – Характеристическая кривая зависимости показателя сферический эквивалент в отдаленный послеоперационный период от основных предикторов ось ординат – чувствительность, ось абсцисс – специфичность.

Численный показатель представлен в виде значения площади под ROC-кривой AUC (Area Under Curve), границ доверительного интервала и вероятности отличия AUC от площади под диагональной линией. Значение на ROC с наибольшей суммой чувствительности и специфичности определялось как порог отсечения параметра (Таблица 24).

Таблица 24 – Значение AUC для показателя «сферэквивалент в отдаленный послеоперационный период» в зависимости от предиктора

Предиктор	Площадь под кривой (AUC)	P
Нейтральный оптический слой	1,000	0,001
Толщина роговичного клапана	0,978	0,01
Остаточная толщина роговичного ложе	0,934	0,02
Диаметр оптической зоны	0,849	0,01
Исходная толщина роговицы	0,534	0,05
Исходный сферэквивалент	0,531	0,06

Исходная выборка была разделена по следующим предикторам: толщина нейтрального оптического слоя, толщина роговичного клапана, остаточная толщина роговичного ложе, диаметр оптической зоны, исходная толщина роговицы, исходный сферозэквивалент. Зависимой переменной выбран показатель «сферозэквивалент в отдаленный послеоперационный период», показавший максимальное различие при проведении сравнительного анализа в группах исследования.

Качество полученной модели оценивалось согласно традиционной экспертной шкале (Таблица 25).

Таблица 25 – Традиционная экспертная шкала оценки качества модели по площади под кривой

Интервал AUC	Качество модели
0,9-1,0	Отличное
0,8-0,9	Очень хорошее
0,7-0,8	Хорошее
0,6-0,7	Среднее
0,5-0,6	Неудовлетворительное

Несмотря на то, что нейтральный оптический слой не участвует в формировании рефракционного эффекта операции ФЭРЛ, проведенный ROC-анализ показал, что наиболее чувствительным и специфичным классификационным критерием, определяющим изменение индекса «сферозэквивалент в отдаленном послеоперационном периоде» и показавший отличное качество модели, является именно данный показатель. Следующими критериями по степени информативности были толщина клапана и остаточная толщина роговичного ложе, которые показали отличное качество модели. Диаметр оптической зоны был следующим по степени специфичности и

чувствительности. Исходные толщина роговицы и значение исходного сферозэквивалента по данным ROC-анализа не относятся к достоверным и информативным критериям.

Таким образом, выявленная взаимосвязь между изменением сферического эквивалента рефракции в отдаленном послеоперационном периоде и представленными выше параметрами операции еще раз подтвердила правильность созданной математической модели и разработанной технологии модифицированного расчета параметров ФЭРЛ в коррекции миопии высокой степени и возможность экстраполировать данную модель при миопии любой степени.

Разработанная технология модифицированного расчета параметров операции ФЭРЛ для коррекции миопии высокой степени (Патент №2687607 (дата регистрации 15.05.2019) «Способ хирургического лечения миопии высокой степени») позволяет достичь квалифицированного рефракционного эффекта в 99 % случаев у пациентов с миопией от -6,25 до -10,0 с соблюдением правила Бераккера, что свидетельствует о безопасности и высокой эффективности предложенного метода.

Разработка электронного калькулятора «SmileCalc» и внедрение его в клиническую практику позволяет на этапе предоперационной диагностики моделировать параметры операции, прогнозировать рефракционный результат, возможность развития дополнительных оптических эффектов, связанных с изменением диаметра оптической зоны и в целом определить тактику ведения пациентов.

7.2. Математическое и клиническое обоснование эффективности и безопасности модифицированного расчета параметров операции фемтолазер-ассистированной экстракции лентиккулы через малый операционный доступ в коррекции миопии слабой степени

Коррекция миопии слабой степени предъявляет к рефракционной хирургии высокие требования, так как исходно пациент в большинстве случаев имеет остроту зрения, достаточную для выполнения привычных функций без дополнительной оптической коррекции. Кроме того, выполнение задачи по улучшению некорригированной остроты зрения при данном виде аметропии осложняется возможностью получения эффекта гиперкоррекции.

Ретроспективный анализ отдаленных результатов коррекции миопии слабой степени методом ФЭРЛ продемонстрировал необходимость и актуальность усовершенствования стандартной технологии для нивелирования представленных выше осложнений и определили цель данного этапа исследования, направленную на повышение безопасности и эффективности коррекции миопии слабой степени методом ФЭРЛ с использованием модифицированного расчета параметров операции.

Представленная выше математическая модель явилась основой для комбинации ключевых параметров операции и при миопии слабой степени. С учетом необходимости повышения прочностных характеристик лентиккулы на данном этапе работы предстояло выяснить каким образом увеличение толщины нейтрального оптического слоя влияет на рефракционный результат.

С этой целью построена регрессионная модель безусловного прогнозирования, в которой зависимой переменной являлась рефракция, полученная в отдаленном послеоперационном периоде.

Была получена следующая формула:

$$Y = 2,25 * X_1 + 1,129 * X_2 - 2,562 * X_3 + 0,671 * X_4 - 0,201 * X_5 - 0,202 * X_6 + 0,156 * X_7;$$

$R^2 = 0,45$; $p < 0,001$, где:

Y – рефракция (дптр); X1 – кривизна роговицы в максимальном меридиане (дптр); X2 – средняя кривизна роговицы после рефракционной хирургии (дптр); X3 – сферическая рефракция (дптр); X4 – кривизна роговицы в максимальном меридиане (мм); X5 – положение сечения (градусы); X6 – ось цилиндрической линзы в минимальном меридиане роговицы (градусы), X7 – некорригированная острота зрения после лечения.

В качестве предикторов рефракционного эффекта операции выступали кривизна роговицы в максимальном меридиане, средняя кривизна роговицы после рефракционной хирургии, сферическая рефракция, кривизна роговицы в максимальном меридиане, положение сечения, ось цилиндрической линзы в минимальном меридиане роговицы, некорригированная острота зрения после лечения.

Из представленного выше уравнения множественной регрессии видно, что толщина нейтрального оптического слоя не участвует в формировании рефракционного результата. Это соответствует имеющимся данным о том, что нейтральный оптический слой не влияет на рефракционный эффект операции (J. Siedlecki и др), так как не имеет кривизны. Было предположено, что увеличение его толщины улучшит прочностные характеристики лентиккулы без негативного влияния на функциональный результат.

Модифицированные параметры операции от стандартных расчетных характеристик отличались увеличением нейтрального оптического слоя с 15 мкм до 30 мкм (Рисунок 120, 121). При этом происходило автоматическое увеличение толщины лентиккулы в целом.

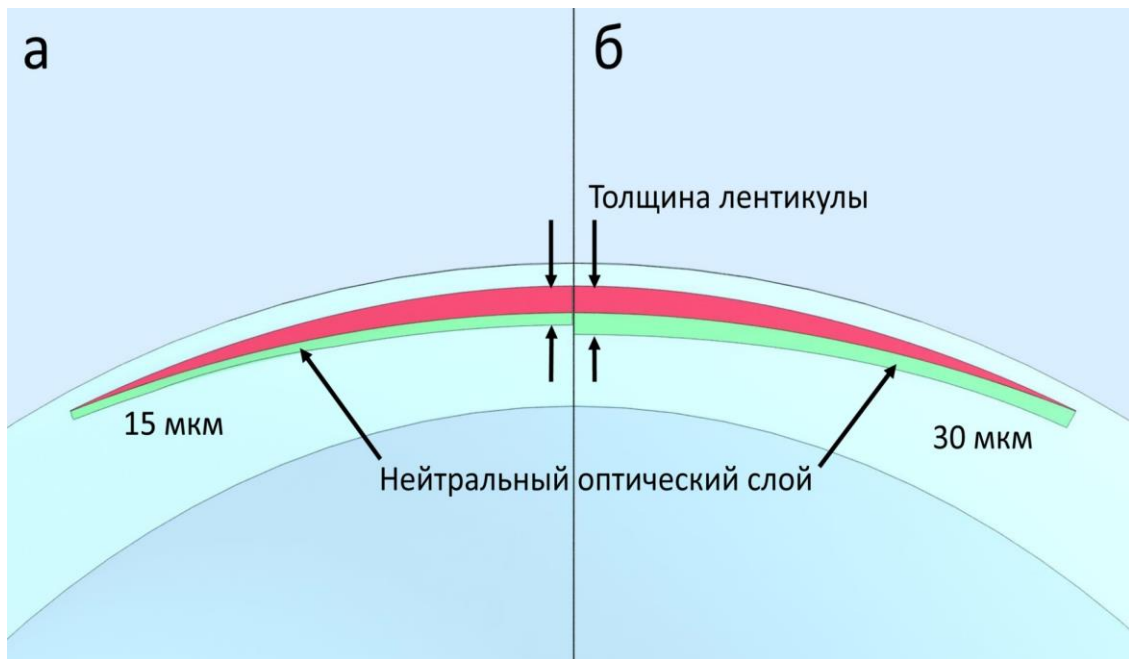


Рисунок 120 – Схема изменения толщины лентикулы в зависимости от параметров нейтрального оптического слоя:

а - стандартный расчет

б – модифицированный расчет

Примеры изменения толщины лентикулы представлены в Таблице 26.

Таблица 26 – Примеры изменения толщины лентикулы в зависимости от параметров нейтрального оптического слоя (мкм)

Исходная рефракция	Толщина лентикулы (мкм)	
	Нейтральный слой 15	Нейтральный слой 30
0,5 дптр	29	44
1 дптр	38	53
2 дптр	55	70

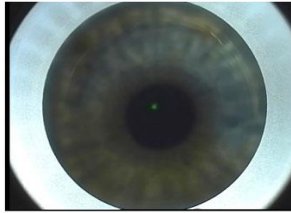

Хирургия роговицы – SMILE		OD	OS
Диагностические данные Расстояние до верш. роговицы [мм]: 12,00 Истинная Сфера [дптр]: -2,00 Цилиндр [дптр]: 0,00 Ось [°]: 0 Радиус роговицы [мм]: 7,70 Среднее значение К [дптр]: 43,83 Толщина роговицы [мкм]: 586			
Данные процедуры Размер Treatment Pack: M Время вакуумизации [ч:мм:сс]: 00:00:45 Данные клапана Диаметр [мм]: 8,00 Толщина [мкм]: 120 Угол краевого надреза [°]: 90 Положение рассечения [°]: 125 Угол рассечения [°]: 45 Ширина рассечения [мм]: 3,14		Информация номограммы Refraction, версия 3.0 Данные лентикула Оптическая зона [мм]: 7,00 Переходная зона [мм]: 0,00 Толщина [мкм]: Мин: 30 Макс: 69 Угол краевого надреза [°]: 90 Коррекция рефракции Сфера [дптр]: -2,00 Цилиндр [дптр]: 0,00 Ось [°]: 0	
Ожидаемый результат Рассечения SMILE созданы. Оставшаяся рефракция Сфера [дптр]: 0,00 Цилиндр [дптр]: 0,00 Ось [°]: 0 Остат. толщина стром. слоя [мкм]: 417			

Рисунок 121 – Протокол модифицированного расчета операции ФЭРЛ у пациента с миопией слабой степени.

Технология модифицированного расчета операции для коррекции миопии слабой степени была одобрена на заседании Локального Этического комитета Иркутского филиала ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» МЗ РФ, протокол №6 от 8.06.2015 года.

По данной технологии прооперированно 66 пациентов с миопией слабой степени ($-1,53 \pm 0,51$), 66 глаз. Группа сравнения представлена 42 пациентами (42 глаза) с миопией слабой степени ($-1,57 \pm 0,43$), прооперированных по стандартной технологии (Таблица 27).

Оценка клинической эффективности и безопасности модифицированного расчета параметров операции проводилась на основании результатов сравнительного анализа показателей разрешающей способности глаза и структурных характеристик роговицы в предоперационном периоде, на 1 и 5 сутки, через 3, 6, 12 месяцев после операции.

Таблица 27 – Демографическая и клиническая характеристика пациентов, М±
σ

Показатели	Стандартная технология	Модифицированная технология	P
Количество глаз	42	66	
Возраст, лет	28,5±8,23	26,37± 6,97	>0,05
Пол М, % Ж, %	59,1 % 40,9 %	56,3 % 43,7 %	
Сила преломления роговицы, дптр	43,89± 2,41	44,02±3,89	>0,05
Аксиальная длина глаза, мм	24,05±0,78	24,15± 0,94	>0,05
Некорригированная острота зрения	0,13±0,1	0,17±0,12	>0,05
Корригируемая острота зрения	1,0±0,003	0,98±0,06	>0,05
Толщина роговицы, мкм	537±28,73	539,26±30,44	>0,05
Сферический компонент рефракции, дптр	-1,53±0,51	-1,57±0,4	>0,05
Цилиндрический компонент рефракции, дптр	-1,0 ± 0,54	-0,95±0,61	>0,05
Сферозэквивалент, дптр	-2,03±0,72	-2,045±0,69	>0,05

Расчетные параметры достоверно отличались у пациентов двух групп сравнения толщиной нейтрального оптического слоя и максимальной толщиной линтикулы, которая в среднем увеличилась на 22 % (Таблица 28).

Таблица 28 – Расчетные параметры операции ФЭРЛ, М± σ

Показатели	Стандартная технология	Модифицированная технология	P, U
Толщина роговичного клапана	118±5,3	119±2,5	>0,05
Диаметр роговичного клапана	7,63±0,11	7,67±0,13	>0,05
Ширина сечения роговичного доступа, мм	2,34±0,51	2,36±0,32	>0,05
Оптическая зона, мм	7,0±0	7,0 ± 0	>0,05

Минимальная толщина лентикулы (нейтральный оптический слой), мкм	15,0±0	25,7±5,01	<0,001*
Максимальная толщина лентикулы, мкм	58,3±2,22	74,7±7,2	<0,001*
Остаточная толщина роговицы без учета роговичного клапана, мкм	333±29,5	317±36,9	<0,05*

*статистически достоверная разница ($p < 0,05$)

При модифицированной технологии на первые сутки после операции монокулярная некорригированная острота зрения вдаль 0,8 и выше установлена в 82 %, а 1,0 и выше у 51% пациентов, что превышало показатели, полученные в использовании стандартного расчета ФЭРЛ. Острота зрения вдаль на первые сутки послеоперационного периода в 79% соответствовала 0,8 и выше, а в 45 % составила 1,0 и выше. При этом достоверных различий данного показателя выявлено не было, так как острота зрения у пациентов с модифицированным расчетом операции составила $0,94 \pm 0,11$, а в группе сравнения $0,97 \pm 0,07$ ($p > 0,05$) (Рисунок 122).

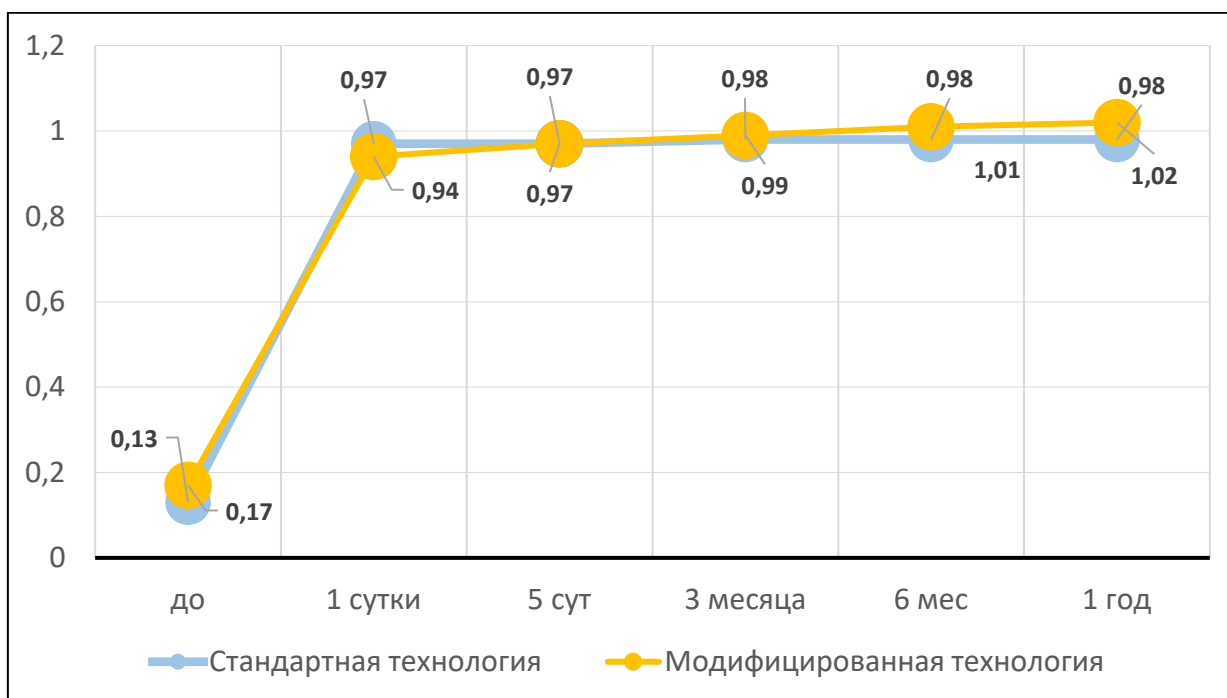


Рисунок 122 – Динамика остроты зрения в различные сроки послеоперационного периода у пациентов с миопией слабой степени, прооперированных методом ФЭРЛ по стандартной и модифицированной технологии

Максимальные показатели остроты зрения были достигнуты к году после операции и у пациентов с модифицированным расчетом несколько превышали значения данного показателя в группе сравнения $1,02 \pm 0,05$ и $0,98 \pm 0,16$, соответственно ($p > 0,05$). Необходимо отметить, что после применения модифицированного расчета операции некорригированная острота зрения в среднем превышала предоперационную корригированную остроту зрения (Рисунок 123).

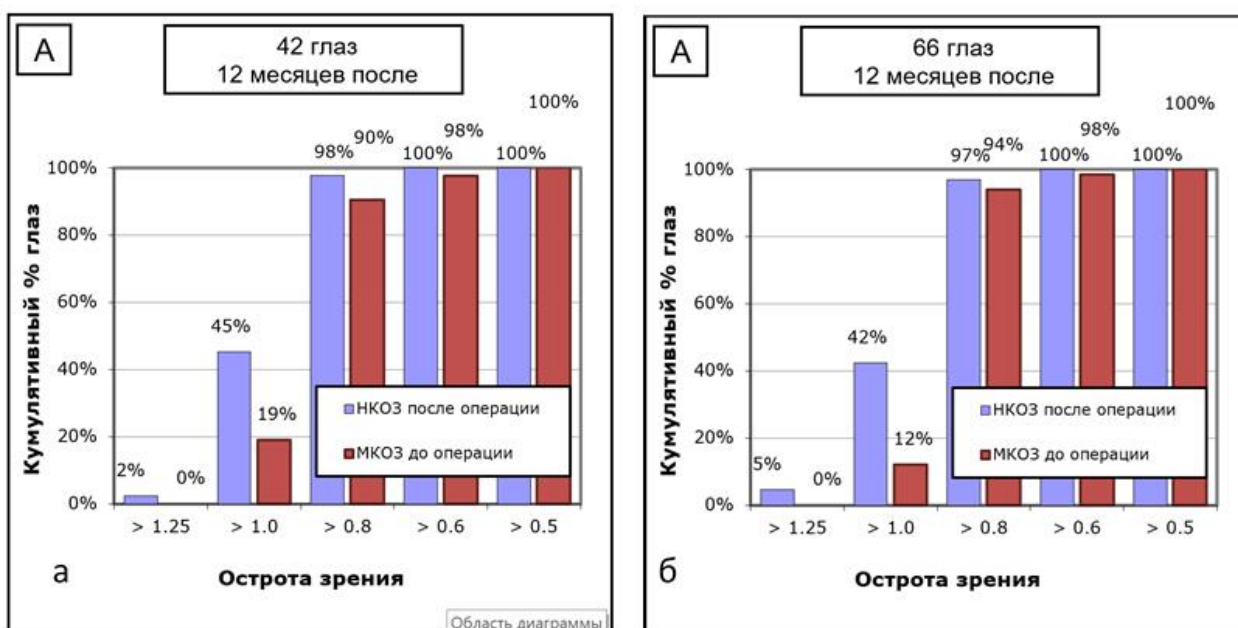


Рисунок 123 – Сравнение эффективности рефракционных операций ФЭРЛ у пациентов слабой степени в отдаленный послеоперационный период. Распределение пациентов в зависимости от НКОЗ через 12 месяцев после операции и МКОЗ до операции в кумулятивном представлении:

а - стандартный расчет

б – модифицированный расчет

На 1 и 5 сутки после операции у пациентов основной клинической группы было отмечен более выраженный гиперметропический сдвиг рефракции, который в среднем составил $+0,19 \pm 0,23$ дптр, что недостоверно превышало группу сравнения $+0,06 \pm 0,3$ дптр ($p < 0,05$). К трем месяцам после операции в основной клинической группе сферический эквивалент был максимально приближен к эметропии, а через 12 месяцев были получены следующие результаты: $-0,06 \pm 0,31$ дптр в основной клинической группе и $-0,08 \pm 0,45$ дптр в группе сравнения ($p > 0,05$) (Рисунок 124).

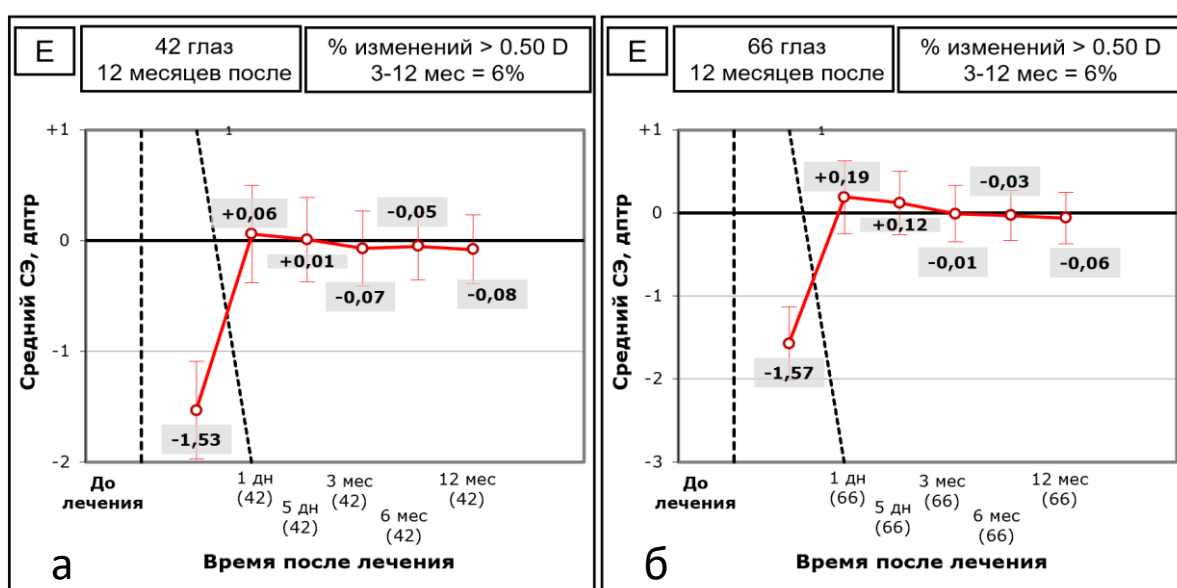


Рисунок 124 – Динамика изменения сферического эквивалента рефракции в различные сроки послеоперационного периода у пациентов с миопией слабой степени, прооперированных методом ФЭРЛ:

а - стандартный расчет

б – модифицированный расчет

У пациентов, обеих групп к году отклонение от расчетной рефракции не превышало $\pm 1,0$ дптр в 100% случаев; отклонение $\pm 0,5$ дптр было достигнуто при проведении ФЭРЛ по стандартной технологии у 93 % пациентов, и в 97 % случаев при применении модифицированной технологии расчета параметров операции (Рисунок 125).

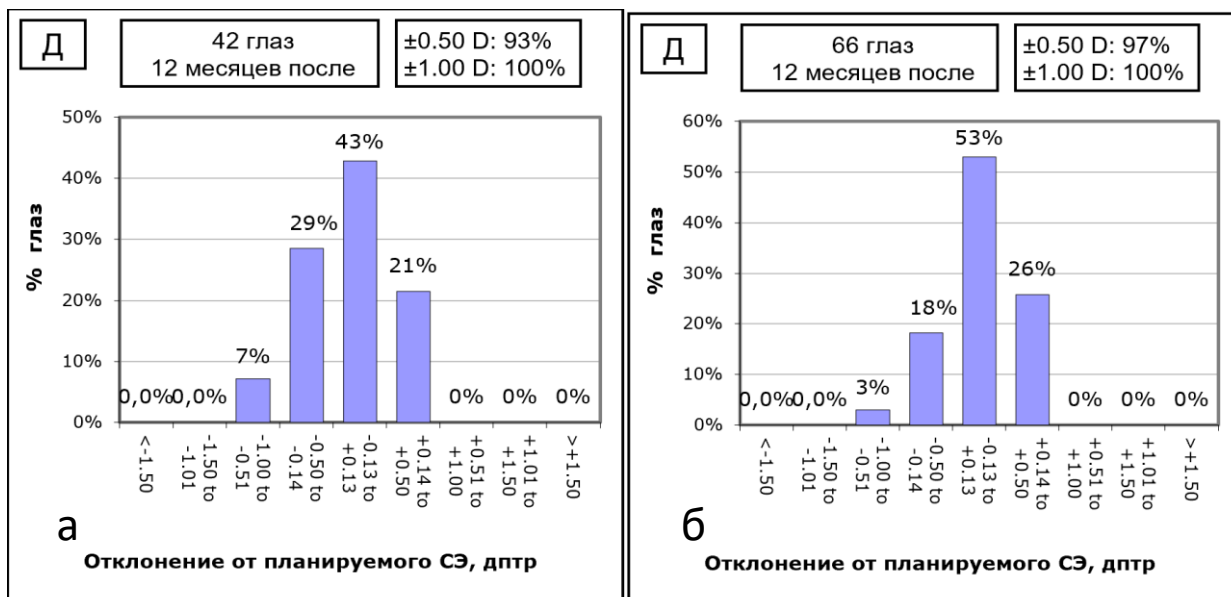


Рисунок 125 – График распределения пациентов с миопией слабой степени в зависимости от сферического эквивалента в позднем послеоперационном периоде после операции ФЭРЛ:

а - стандартный расчет

б – модифицированный расчет

Кератотопографические рефракционные карты, полученные при исследовании передней поверхности глаза с помощью Шаймплюфг-камеры (Pentacam) показали, что, независимо от технологии расчета, после операции у пациентов обеих групп установлена четкая оптическая зона, без явлений децентрации и нерегулярности поверхности роговицы. Кератотопографические статистические индексы соответствовали проведенной рефракционной операции (Рисунок 126).

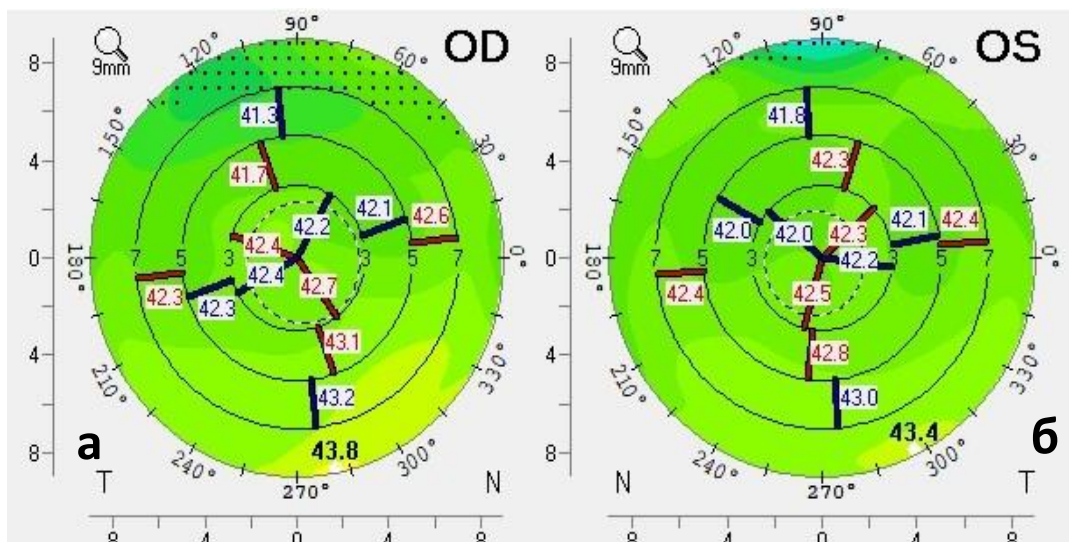


Рисунок 126 – Корнеотопограммы передней поверхности роговицы (аксиальная карта) после ФЭРЛ:

а - стандартный расчет

б – модифицированный расчет

Немаловажным показателем, характеризующим качество оптической системы глаза, являются aberrации высокого порядка. В обеих группах на всех этапах послеоперационного периода выявлено увеличение показателя НОА - на 25,3 % после модифицированной технологии и на 26,5% при стандартной ($p > 0,05$), статистически значимые различия между группами отсутствовали (Рисунок 127).

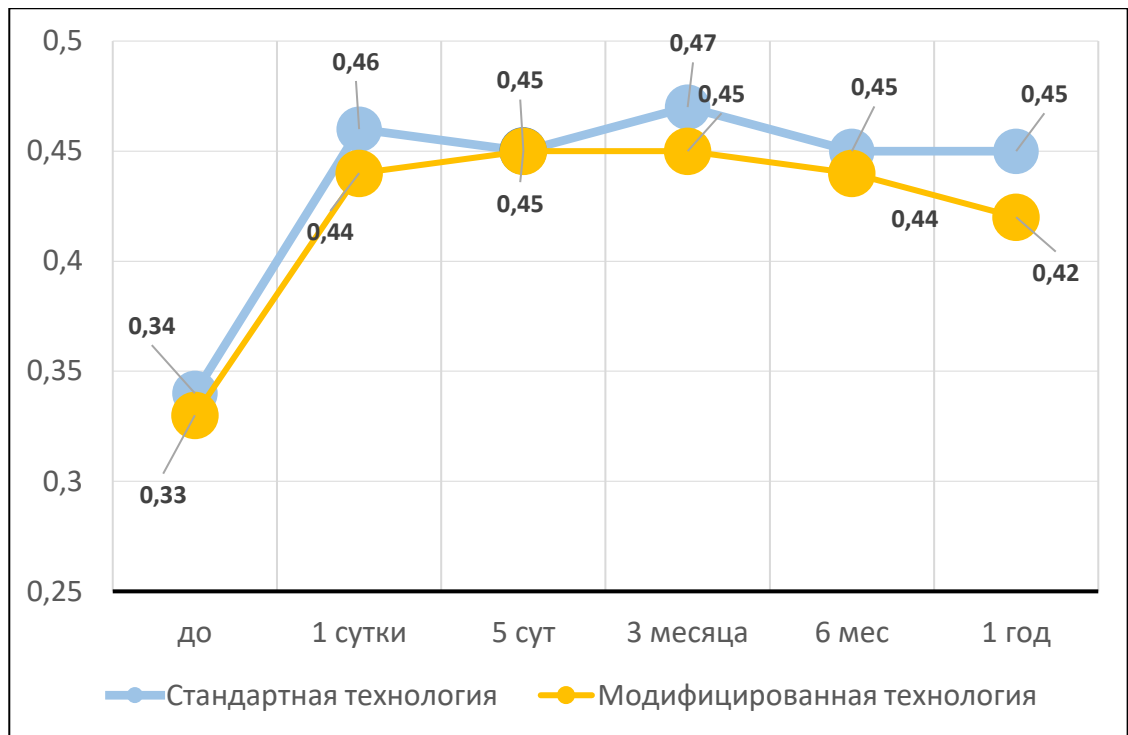


Рисунок 127 – Динамика изменения показателей аббераций высокого порядка в различные сроки послеоперационного периода у пациентов с миопией слабой степени, прооперированных методом ФЭРЛ по стандартной и модифицированной технологии

Оценка разрешающей способности глаза с учетом данных визоконтрастометрии позволила установить, что у пациентов обеих групп в раннем послеоперационном периоде на первые и пятые сутки произошло умеренное снижение пространственной контрастной чувствительности на уровне низких частот, что может быть связано нейроадаптацией к новой оптической системе, длительность которой обусловлена дискретной организацией сетчатки и особенностями строения рецептивных полей ганглиозных клеток. Отдаленный послеоперационный период характеризовался постепенным восстановлением данного показателя, который к году соответствовал значениям предоперационного периода (Рисунок 128).

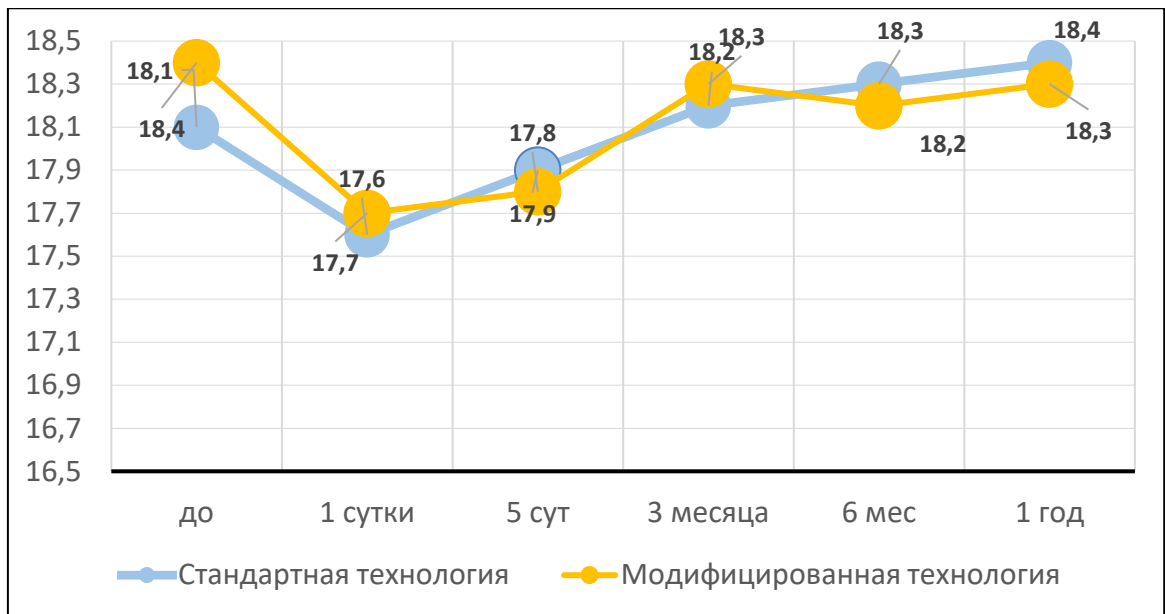


Рисунок 128 – Динамика показателей визоконтрастометрии (низкие частоты) в различные сроки послеоперационного периода у пациентов с миопией слабой степени, прооперированных методом ФЭРЛ по стандартной и модифицированной технологии

На уровне средних частот повышение пространственной контрастной чувствительности наблюдалось сразу после операции и к году превышало предоперационные значения на 18% в группе сравнения и на 15,6 % в основной группе (Рисунок 129).

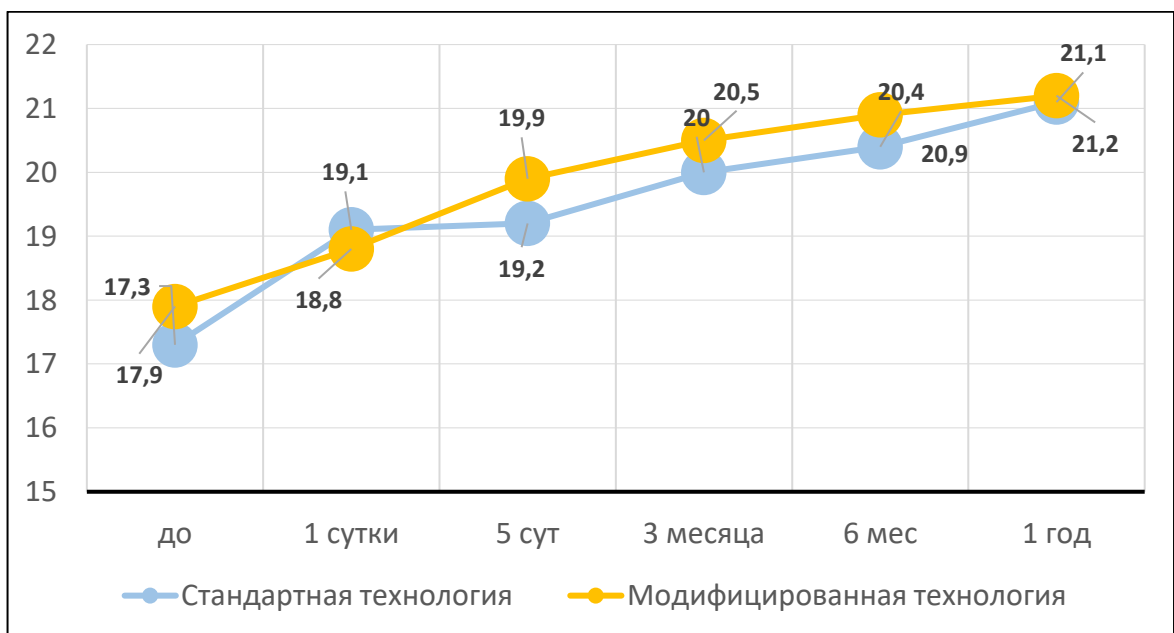


Рисунок 129 – Динамика показателей визоконтрастметрии (средние частоты) в различные сроки послеоперационного периода у пациентов с миопией слабой степени, прооперированных методом ФЭРЛ по стандартной и модифицированной технологии

Относительно высоких пространственных частот с 1 по 5 сутки после операции был отмечен эффект плато, что можно объяснить нарушением так называемой «чистоты оптической оси» за счет кратковременного значительного увеличения светорассеивания роговицы, нарушения структуры слезной пленки, увеличения аберраций, преимущественно высокого порядка, что ограничивает пространственную чувствительность в данных частотах.

В дальнейшем установлено улучшение данного показателя, который к году значительно превышал дооперационные значения, без значимых различий в группах сравнения (на 37% и 42,3%, соответственно) (Рисунок 130).

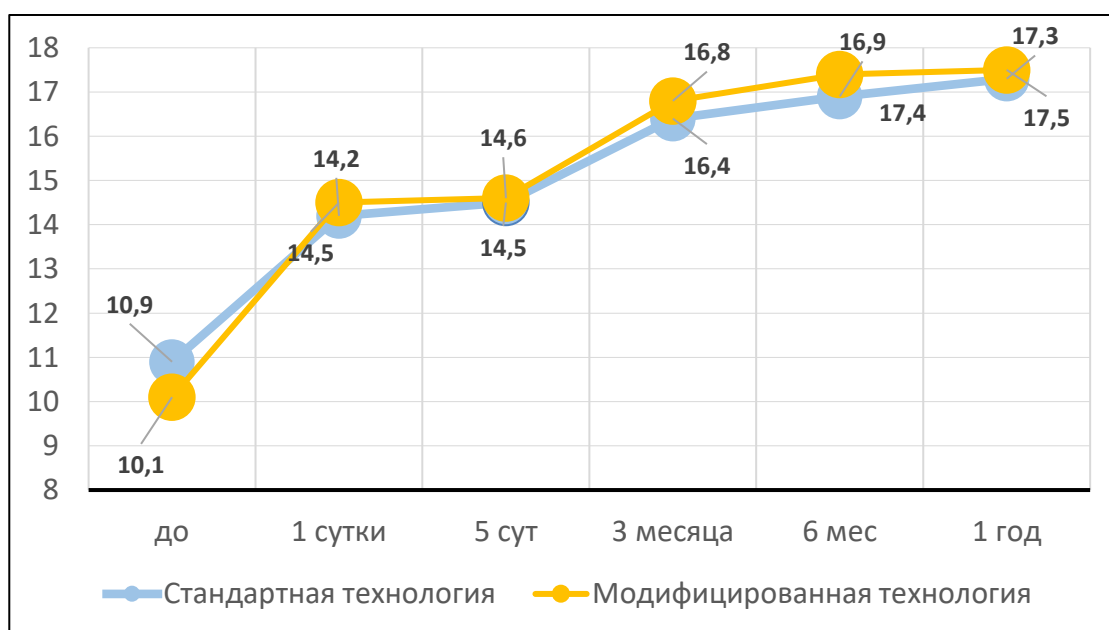


Рисунок 130 – Динамика показателей визоконтрастметрии (высокие частоты) в различные сроки послеоперационного периода у пациентов с миопией слабой степени, прооперированных методом ФЭРЛ по стандартной и модифицированной технологии

То есть, модифицированная технология расчета параметров операции ФЭРЛ при коррекции миопии слабой степени не оказала негативного влияния на показатели рефракции и разрешающей способности глаза. В то же время модифицированная технология характеризуется большей безопасностью, на что указывали результаты сравнительного анализа интраоперационных и послеоперационных осложнений (Таблица 29).

Таблица 29 – Статистика интраоперационных и послеоперационных осложнений

Осложнения	Стандартная технология (n=42)	Модифицированная технология (n=66)
Дефект эпителия	1/42	1/66
Потеря вакуума	0/42	1/66
Разрыв доступа	1/42	0/66
Разрыв лентикулы	1/42	0/66
Надрыв лентикулы	2/42	0/66
ДЛК	0/42	0/66
Инфекционный кератит	0/42	0/66
Суммарное количество осложнений	5 (11,9 %) *	2 (3%)

$$\chi^2=0,01$$

При расчёте суммарного количества осложнений с использованием критерия согласия Пирсона χ^2 , различия в двух группах были достоверны и составили в основной клинической группе 3 % в группе сравнения и 11,9 %, $\chi^2=0,01$.

Необходимо обратить внимание на то, что осложнений, связанных с низкой прочностью линтикулы и сложностью ее выделения, у пациентов основной группы отмечено не было.

Таким образом, улучшение прочностных характеристик линтикулы за счет увеличения нейтрального оптического слоя позволяет значительно повысить безопасность кераторефракционного вмешательства и получить высокий функциональный результат. Данная технология модифицированного расчета параметров операции ФЭРЛ характеризуется неочевидностью технического решения и возможностью широкого внедрения в клиническую практику.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На современном этапе развития офтальмологии лазерная коррекция аномалий рефракции занимает одно из первых мест среди всех хирургических вмешательств. Постоянный поиск новых, более эффективных и безопасных технологий приводит к совершенствованию как методов коррекции, так и источников лазерного излучения. Основной целью этих внедрений является возможность получения максимального рефракционного результата при минимальной травматизации тканей глаза.

Эра лазерной рефракционной хирургии, начало которой ознаменовалось разработкой технологии ЛАЗИК в 90-х годах прошлого столетия, продолжается и сегодня. Создание фемтосекундного лазера легло в основу развития принципиально нового инновационного направления рефракционной хирургии, вершиной которого стала операция, представляющая собой удаление корнеальной линтикикулы через малый доступ роговицы после ее предварительного формирования с помощью фемтолазерной энергии (ФЭРЛ), что позволяет изменить преломляющую силу роговицы без предварительного создания роговичного лоскута или проведения поверхностной кератэктомии. Последнее десятилетие данный вид кераторефракционного вмешательства завоевал лидирующие позиции среди других видов коррекции миопии.

Многочисленные исследования, посвященные оценке эффективности и безопасности операции ЛАЗИК, позволили установить, что клапанные технологии сопровождаются снижением плотности окончаний в суббазальных корнеальных сплетениях практически на 50%, при этом их восстановление до исходных параметров происходит лишь через 5 лет после проведенной хирургии [216]. Кроме того, абляционное фоторазложение, вызванное эксимерным лазером, используемое как при операции ЛАЗИК, так и при более современной технологии ФемтоЛАЗИК, сопровождается разрывом органических молекулярных связей внутри ткани роговицы. В отличие от

фемтосекундного лазера, световые импульсы с длиной волны 193 нм поглощаются тканью роговицы, вызывая дальнейшее тепловое и вторичное радиационное повреждение. Все это убедительно доказывает, что операция ФЭРЛ, при которой фемтосекундный лазер работает локализовано, только в пределах стромы роговицы, сопровождаясь повреждением минимального объема коллатеральной ткани, обладает меньшим повреждающим действием на ткани глаза [294].

Несмотря на то, что в мире на сегодняшний день выполнено более 6 миллионов операций SMILE (ФЭРЛ), до сих пор отсутствуют глобальные мультицентровые исследования, направленные на изучение ключевых механизмов послеоперационного заживления после данного вида кераторефракционного вмешательства. Представленные в литературе данные ограничены изучением эффективности и безопасности данной технологии, а также описанием единичных осложнений и возможных путей их преодоления [174, 217, 277].

Отсутствует системный подход к оценке структурно функциональных изменений роговицы и зрительной системы в целом. Недостаточная эффективность стандартных расчетов параметров операции при критически низкой или высокой степени миопии, отсутствие оптимального способа коррекции остаточной миопии, позволяющего сохранить все преимущества операции ФЭРЛ, определили актуальность и цель данного исследования, которая заключалась в разработке клинически верифицированной и патогенетически обоснованной системы коррекции миопии на основе технологии фемтосекундной лазерной экстракции роговичной линтикулы через малый операционный доступ.

Для достижения цели было проведено нерандомизированное одноцентровое исследование 499 пациентов с миопией, из которых было сформировано 4 клинических и 5 групп контроля на основании разработанных критериев включения и исключения, что позволило провести последовательное решение поставленных задач.

Обследования осуществляли перед операцией и в послеоперационном периоде с кратностью 1, 5 сутки, 3, 6, 12 месяцев после операции. Инструментальная основа, необходимая для решения главных задач научной работы, включала как стандартные офтальмологические методы оценки глазных структур и зрительных функций, так и специальные высокоинформативные технологии, позволяющие ответить на поставленные вопросы. Кератотопографию роговицы оценивали с помощью Шеймпфлюг камер Pentacam HR (Oculus, Германия) и Sirius (Schwind, Германия); исследование состояния слезной пленки проводили с помощью щелевой офтальмологической лампы Dixon S350 и Sirius; ОКТ – сканы переднего сегмента глаза анализировали с использованием программы ImageJ; для определения концентрации регуляторных белков ФНО- α и ИЛ-10, обладающих про – и противовоспалительной активностью использовали иммуноферментный анализ слезы; ультраструктурное и иммуногистохимическое исследование роговичных лентикул, извлеченных при проведении операции ФЭРЛ и лентикул, извлеченных в отдаленном послеоперационном периоде с целью коррекции остаточной миопии осуществляли с использованием сканирующей, просвечивающей, лазерной конфокальной микроскопии с оценкой актина, нейтральных липидов и ядер клеток.

Оценка достоверности полученных результатов опиралась на данные дескриптивного статистического анализа, кроме того, для выявления взаимосвязей и закономерностей использовали методы многомерного анализа – корреляционный, регрессионный, определение выживаемости полученных данных с помощью кривой Каплана- Майера.

Исследование проводили в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» на основе одобрения Комитета по этике ФГАУ НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза»

им. акад. С.Н. Фёдорова Минздрава России. Добровольное письменное согласие на проведение исследования получено от всех пациентов.

Всестороннее обследование пациентов, клинический и научный анализ полученных данных позволили выявить ключевые преимущества и недостатки операции ФЭРЛ при миопии различной степени.

Анализ функционального и рефракционного эффекта в отдаленном послеоперационном периоде позволил выявить ряд недостатков стандартной технологии ФЭРЛ, которые при миопии слабой степени были обусловлены низкой прочностью линтикулы и сопровождалась в некоторых случаях формированием интраоперационных осложнений с развитием индуцированного астигматизма. Недостаточная эффективность рефракционного эффекта при миопии высокой степени и исходно тонкой роговице объяснялась невозможностью удаления большого объёма ткани с соблюдением критериев безопасности при проведении хирургического вмешательства по стандартизированным параметрам операции.

В целом, полученные данные свидетельствовали о необходимости разработки новых методов и способов коррекции миопии в зависимости от исходных анатомических и рефракционных показателей.

В тоже время, сравнительный анализ исходных и послеоперационных структурных изменений роговицы и зрительных функций у пациентов после операции ФЭРЛ и ФемтоЛАЗИК позволил установить преимущества линтикулярной хирургии, к которым относится: высокая кумулятивная острота зрения, на что указывало достижение в отдаленном послеоперационном периоде некорригированной остроты зрения от 1,0 и выше в 94% случаев, отклонение от расчетной рефракции в пределах $\pm 0,5$ дптр в 93% случаев, относительно низкие суммарные значения аберраций высокого порядка, большая устойчивость рефракционного эффекта, достоверно превышающая данный показатель группы сравнения, что в целом позволило достичь высокой субъективной удовлетворенности полученными результатами - 91,6 баллов у пациентов, прооперированных по технологии

ФЭРЛ против 81,3 балла после операции ФемтоЛАЗИК. Было установлено, что лентикулярная хирургия при коррекции миопии средней степени характеризуется высоким совокупным показателем выживаемости рефракционного эффекта, который был подтвержден построением кривой Каплана-Мейера без поправок на ковариаты.

Еще одной ключевой задачей проводимого исследования было выявить закономерности физиологических и патогенетических механизмов репаративного ответа роговицы на хирургическую травму, нанесенную интрастромальным воздействием фемтосекундного лазерного излучения.

Было установлено, что прицельное повреждение роговицы в пределах корнеальной стромы, сочетающееся с локальной альтерацией других слоев роговицы лишь в пределах микроинвазивного доступа при коррекции аметропии методом ФЭРЛ, позволяет существенно ограничить послеоперационное воспаление и завершить основные процессы ремоделирования роговицы с формированием стабильного результата к 3 месяцам послеоперационного периода. Данные позитивные закономерности операции ФЭРЛ были обусловлены лучшей по сравнению с операцией ФемтоЛАЗИК биомеханической стабильностью роговицы, на что указывали результаты кератотопографических показателей - Q фактора, коэффициента формы роговицы, показателя средней торической фотоофтальмометрии и отклонения роговицы (СІМ), динамика которых отличалась устойчивостью на протяжении всего периода наблюдения.

Оценка денситометрических показателей, изменение которых объясняется явлениями фиброплазии, формирующейся под действием лазерной энергии, анализ данных оптической когерентной томографии и результатов ультраструктурных изменений лентикулы позволили установить четкую взаимосвязь между процессами активного ремоделирования интрастромального пространства в первые сутки после операции ФЭРЛ и недостаточной остротой зрения. При этом субстратом, препятствующим полноценной адаптации поверхностей, являются механически разорванные

коллагеновые микрофибриллы и волокна, которые осуществляли интрастромальные связи между параллельными коллагеновыми пластинами, а также упорядоченные кратерообразные углубления.

Однако, уже на 5 сутки после операции ФЭРЛ происходит восстановление прозрачности роговицы и остроты зрения, которая достигает своих максимальных значений к 3 месяцам и сохраняется на этом уровне весь период наблюдения. В тоже время, после операции ФемтоЛАЗИК было установлено постепенное увеличение светорассеивания роговицы к 3 и 6 месяцам послеоперационного периода [234]. Исследования Tomas-Juan J и Maldonado-Codina С. объясняют данный факт комбинированным воздействием фемтолазерного и эксимерлазерного излучения, что влечет за собой не только прямое воздействие фотоабляции, а также термическое и коллатеральное повреждение ткани, активируя тем самым процессы асептического воспаления и фиброза ткани [225, 309].

Кроме того, сохраняющаяся до года наблюдения после операции ФемтоЛАЗИК вариабельность показателей рефракции так же может свидетельствовать о продолжающихся процессах послеоперационного заживления.

Клинически важными, на наш взгляд, являются и данные, полученные при исследовании слезной пленки, роговичного эпителия и содержания биологических регуляторов воспалительного процесса в слезе. Было установлено, что после операции ФемтоЛАЗИК через 6 и 12 месяцев толщина эпителия превышала значения группы сравнения в 1,5 раза, кроме того сохранялись плотные корреляционные взаимосвязи между качественными и количественными характеристиками корнеального эпителия и слезной пленки с ФНО- α и ИЛ-10, свидетельствуя о сохранении инфламационных изменений.

В тоже время, при операции ФЭРЛ сильные корреляционные взаимозависимости между ИЛ-10 и ФНО- α , высотой и шириной слезного мениска, пробой Ширмера и Норна ($r \geq 0,7$, $p < 0,001$), а также умеренное увеличение степени светорассеивания были ограничены периодом 3-х

месяцев, что указывало на относительно раннее завершение послеоперационного воспаления и ремоделирования роговицы.

В целом, собственные результаты исследования и анализ литературных данных, позволили разработать концептуальную схему включения патогенетических механизмов альтерации и репарации роговицы при коррекции миопии методами ФЭРЛ и ФемтоЛАЗИК, наглядно демонстрирующую преимущества фемтолазерной лентикулярной технологии (Рисунок 131).

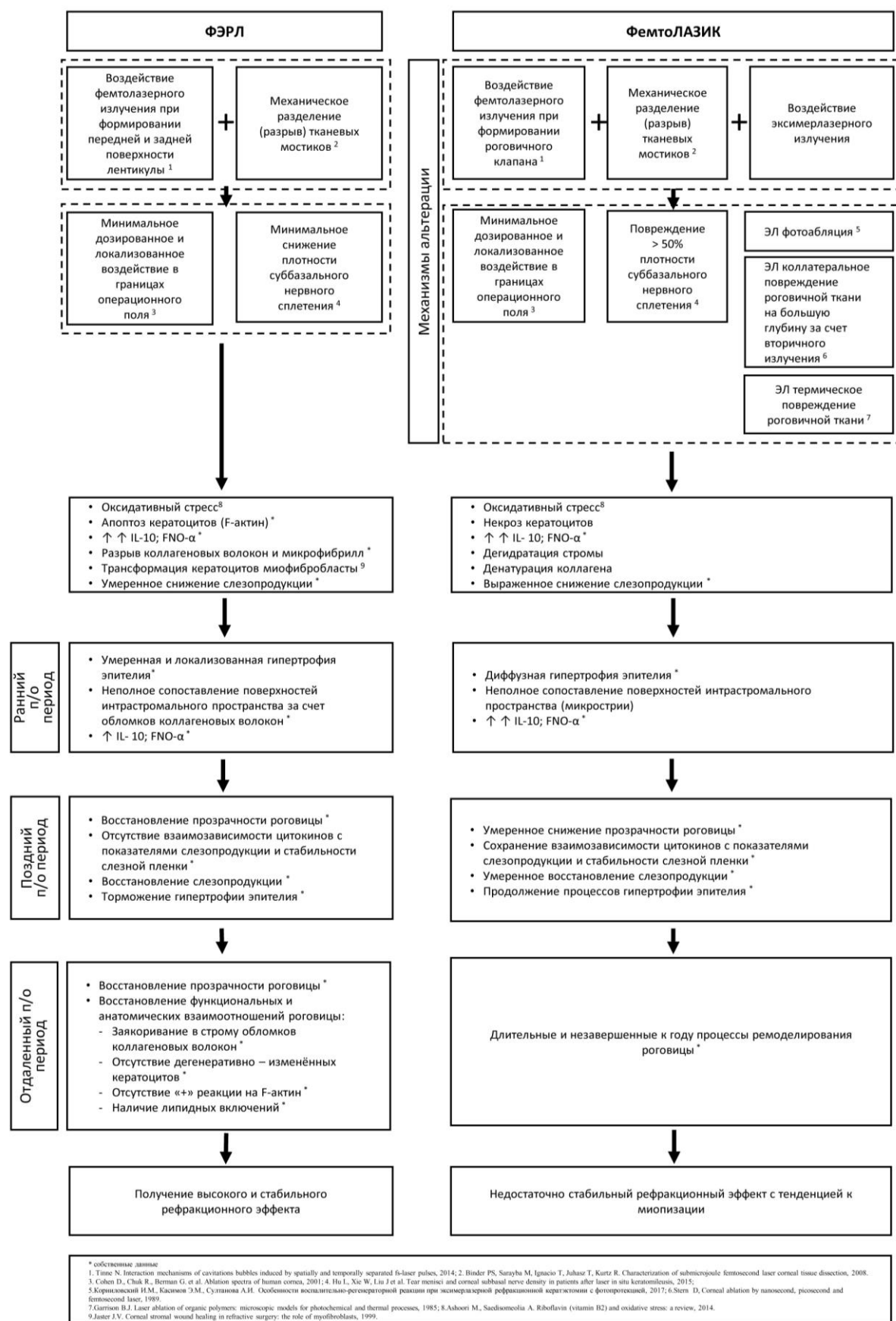


Рисунок 131 - Концептуальная схема включения патогенетических механизмов альтерации и репарации роговицы при коррекции миопии методами ФЭРЛ и ФемтоЛАЗИК.

Немаловажное значение в оценке эффективности хирургических вмешательств имеет частота встречаемости интра- и послеоперационных осложнений, а также возможность их купирования без негативного влияния на зрительные функции пациента. В связи с этим, одна из задач исследований была направлена на разработку алгоритма ведения пациентов при срыве вакуума на различных этапах формирования роговичной линтикулы и разработку нового способа коррекции остаточной миопии.

Ретроспективный анализ 982 выполненных операции ФЭРЛ и 661 ФемтоЛАЗИК убедительно продемонстрировал в 2 раза меньшее число послеоперационных осложнений после проведения линтикулярной хирургии, что в первую очередь объясняется отсутствием негативных предпосылок к их формированию, связанных с наличием роговичного клапана. При этом основной проблемой операции ФЭРЛ является возможность срыва вакуума на любом этапе фемтолазерного формирования линтикулы, что может повлечь за собой прерывание операции, требующее повторного выполнения вмешательства в отсроченный период, либо переход на клапанную хирургию или ФРК. С использованием экспертного режима и комбинации этапов операции, выполняемых *in vitro* и *in vivo*, была получена возможность одномоментного завершения рефракционного вмешательства с сохранением преимуществ микроинвазивной линтикулярной хирургии и способствовало практически двукратному снижению количества данного осложнения.

Следующей задачей в рамках создания единой системы коррекции миопии и нивелирования осложнений операции ФЭРЛ была разработка и клиническое обоснование нового способа коррекции остаточной миопии. В отличие от имеющихся методов ФРК и формирования кольцевидного ламеллярного внутрироговичного разреза, в основе данной технологии

заложена идея корнеальной лентикулярной хирургии. Разработанный метод включает в себя этап стандартного формирования задней поверхности лентикулы и бокового вреза с помощью фемтосекундного лазера. Технической новизной обладает этап формирования передней поверхности лентикулы, при выполнении которого использование разработанных поправок позволяет прицельно и гарантированно попасть в интрастромальное пространство, полученное при ранее выполненной операции ФЭРЛ.

Было установлено, что ключевыми преимуществами данной технологии, кроме возможности полноценной коррекции остаточной миопии, является минимальная травматизация эпителия и субэпителиального нервного сплетения, максимальное сохранение анатомических взаимоотношений роговицы за счет выполнения основного этапа операции в пределах корнеальной стромы через ранее сформированный малый доступ, отсутствие роговичного клапана и патологического воздействия на ткани роговицы эксимерлазерного излучения.

Важные и приоритетные результаты на этапе выявления патогенетических механизмов репаративного процесса после операции ФЭРЛ, были получены при сопоставлении ультраструктурного и иммуногистохимического исследования корнеальных лентикул, извлеченных при проведении первичной операции ФЭРЛ и лентикул, выделенных при коррекции остаточной миопии.

При исследовании, так называемой «первичной» лентикулы, кроме структурных изменений коллагеновых волокон стромы роговицы в виде надрыва и разрывы микрофибрилл, кратерообразных углублений вследствие воздействия кавитационных пузырьков, что не противоречило данным, представленным ранее в работах W. Secundo и др., были выявлены дегенеративные повреждения кератоцитов, установлена положительная реакция внеклеточного матрикса на Ф-актин, участвующего в регуляции актин-опосредуемого апоптоза, а накопление его в цитоплазме кератоцитов указывало на их дифференцировку в миофибробласты, активно

секретирующие элементы внеклеточного матрикса. Полученные данные явились отражением типовой патологической реакции организма на повреждение тканей в ответ на хирургическую альтерацию в виде фемтолазерной диссекции коллагеновых волокон и их последующего механического разделения.

Приоритетными и значимыми для выявления закономерностей процессов заживления роговичной ткани в отдаленном послеоперационном периоде явились результаты ультраструктурных и иммуногистохимических исследований «вторичной» лентикулы, особенно ее передней поверхности, которая представляет собой наружную стенку интрастромального пространства, сформированного при выполнении первой операции ФЭРЛ. Необходимо уточнить, что аналогичные исследования ранее не проводились.

Установлено, что основополагающими процессами структурной перестройки поврежденной в ходе операции стромы роговицы, направленными на восстановление нарушенных функций и анатомических взаимоотношений, являются: восстановление рельефа поверхности и отсутствие сращения стенок интрастромального пространства за счет погружения обломков коллагеновых волокон в строму роговицы, отсутствие дегенеративно-измененных кератоцитов и положительной реакции на Ф-актин внеклеточного матрикса, накопление нейтральных липидов, что свидетельствует о сложном многофункциональном характере патогенетических и саногенетических механизмов, обеспечивающих устойчивую компенсацию и восстановление прозрачности роговицы.

Полученные данные имеют большое значение для понимания механизмов репаративного ответа и выявления преимуществ микроинвазивной лентикулярной хирургии перед методом ФемтоЛАЗИК в коррекции миопии.

На следующем этапе исследования с целью улучшения рефракционных результатов коррекции миопии и повышения безопасности технологии ФЭРЛ, впервые была разработана оригинальная математическая модель, которая легла в основу создания технологии модифицированного расчета параметров

операции у пациентов с исходно неблагоприятными показателями оптической системы глаза.

Поставленная задача была решена путем комбинации ключевых параметров операции за счет внесения индивидуальных поправок в расчет показателей нейтрального оптического слоя, диаметра оптической зоны и роговичного клапана. Оригинальность разработанного способа коррекции миопии высокой степени подтверждена Патентом РФ №2687607 (дата регистрации 15.05.2019) «Способ хирургического лечения миопии высокой степени»), что позволяет достичь квалифицированного рефракционного эффекта в 99 % случаев у пациентов с миопией от -6,25 до -10,0 с соблюдением правила Бераккера, что свидетельствует о безопасности и высокой эффективности предложенного метода.

С использованием аналогичной математической модели было проведено и улучшение прочностных характеристик линтикулы за счет увеличения нейтрального оптического слоя в коррекции миопии слабой степени. Это в свою очередь повысило безопасность данного хирургического вмешательства и позволило полностью предотвратить такие серьезные осложнения как разрыв и отрыв линтикулы, приводящие к формированию иррегулярного астигматизма.

С использованием статистической и клинической проверки было доказано, что созданная математическая модель рефракционного эффекта ФЭРЛ валидна для миопии любой степени.

Широкому внедрению данного способа в клиническую практику способствовало создание оригинального электронного калькулятора «SmileCalc», который позволяет на этапе диагностики моделировать параметры операции и прогнозировать рефракционный результат. Необходимо уточнить, что подобная тактика соответствует современным требованиям персонифицированного подхода в медицине, основанного на индивидуальных особенностях пациента.

Таким образом, весь комплекс проведенных исследований, создание математической модели рефракционного эффекта операции ФЭРЛ, разработка технологий и способов совершенствования коррекции миопии слабой и высокой степени, остаточной миопии, представленный алгоритм компенсации интраоперационных осложнений, всесторонняя мультимодальная оценка структурного и функционального состояния оптической системы глаза позволили создать высокоэффективную, безопасную систему коррекции миопии от слабой до высокой степени, основой которой является микроинвазивное фемтолазерное удаление корнеальной линтикикулы. Существенными преимуществами данной системы является возможность получения предсказуемого и стабильного рефракционного эффекта, оптимальной разрешающей способности глаза и высокой удовлетворенности пациентами качеством зрения (Рисунок 132).

Система коррекции миопии на основе фемтолазер-ассистированной экстракции роговичной линтикулы через малый операционный



Рисунок 132 - Система коррекции миопии на основе фемтолазер-ассистированной экстракции линтикулы через малый операционный доступ.

Разработанные алгоритмы и методические подходы предоперационной диагностики, персонафицированного расчета параметров операции, возможности прогнозирования функционального эффекта способствуют повышению социальной, а во многих случаях и профессиональной реабилитации пациентов, существенно сокращая сроки нетрудоспособности, минимизируя послеоперационные ограничения, длительность и интенсивность медикаментозной терапии.

Широкое внедрение разработанных технологий в клиническую практику позволяют создать оптимальные условия для полноценной коррекции зрительных функций у пациентов с миопией.

ВЫВОДЫ

1. Коррекция миопии средней степени с использованием технологии ФЭРЛ в отдаленном послеоперационном периоде характеризуется достижением лучшего рефракционного и функционального эффекта по сравнению с ФемтоЛАЗИК: некорригированная острота зрения от 1,0 и выше была получена в 94% и 83% случаев, соответственно; кумулятивная выживаемость рефракционного эффекта в 58,79% и 74,47% случаев к году после операции; более высокое качество изображения (суммарные значения aberrаций высокого порядка в группе ФЭРЛ на 25% ниже, чем в группе сравнения) и лучшая биомеханическая устойчивость роговицы, о чем свидетельствует достоверное превышение на 28% Q-фактора, на 30% коэффициента формы и на 15% степени отклонения роговицы от идеальной модели, чем после ФемтоЛАЗИК, что в целом определяет высокий уровень субъективной удовлетворенности пациентами качеством полученного зрения после ФЭРЛ ($91,6 \pm 0,28$ баллов после ФЭРЛ и $81,3 \pm 0,42$ ФемтоЛАЗИК, $p < 0,0001$).

2. Основные механизмы, определяющие недостаточно высокую остроту зрения в первые сутки после операции ФЭРЛ, обусловлены транзиторным повышением обратного светорассеивания переднего и среднего слоев роговицы в 1,3 раза и в 1,2 раза, соответственно, возникающего на фоне активного ремоделирования корнеального интерфейса, включающего поврежденные коллагеновые волокна, которые препятствуют полноценной адаптации передней и задней поверхностей интрастромального пространства роговицы.

3. Механизмы послеоперационного заживления и ремоделирования роговицы в отдаленные сроки после операции ФЭРЛ характеризуются асимметричной, но умеренной гипертрофией эпителия, толщина которого превышает предоперационные значения лишь на 5,3%, временным снижением показателей стабильности слезной пленки в ответ на хирургическое

вмешательство с дальнейшим улучшением пробы Норна до $13,66 \pm 1,96$ сек, что практически в 1,5 раза превышает значения раннего послеоперационного периода ($p < 0,001$), а также восстановлением и стабилизацией денситометрических показателей переднего ($23,76 \pm 1,38$ у.е.) и среднего ($13,88 \pm 0,4$ у.е.) слоев роговицы к 3-м месяцам наблюдения. Операция ФемтоЛАЗИК сопровождается выраженным и длительным увеличением толщины эпителиального слоя по всей площади роговицы, недостаточным восстановлением стабильности слезной пленки, значения которой даже к году наблюдения не достигают исходных предоперационных значений.

4. Процессы активного воспаления в ответ на ФЭРЛ ограничены тремя месяцами послеоперационного периода, о чем свидетельствуют выявленные положительные корреляционные взаимосвязи между ФНО- α , ИЛ-10 и толщиной эпителия ($r \geq 0,5$, $p < 0,01$) на 5 сутки наблюдения, а также между ФНО- α , ИЛ-10, высотой и шириной слезного мениска, пробами Ширмера и Норна ($r \geq 0,7$, $p < 0,001$) через 3 месяца и их отсутствием при анализе отдаленных результатов. У пациентов, оперированных по технологии ФемтоЛАЗИК, корреляции средней силы между медиаторами воспаления с пробой Ширмера и Норна и толщиной эпителия ($r \geq 0,7$, $p < 0,01$) сохранялись до 6 месяцев послеоперационного периода.

5. Разработанный алгоритм коррекции осложнений операции ФЭРЛ, обусловленных срывом вакуума на различных этапах фемтосекундного формирования линтукулы, основанный на использовании экспертного режима и комбинации этапов *in vitro* и *in vivo* способствовал 2-х кратному снижению количества данного вида осложнений и позволил добиться одномоментного завершения кераторефракционного вмешательства без перехода на клапанные технологии, с достижением высокого и устойчивого рефракционного эффекта.

6. Разработанная и внедренная в клиническую практику линтукулярная технология коррекции остаточной миопии после раннее проведенной операции ФЭРЛ, позволяет достичь высоких функциональных результатов уже в первые сутки после операции (острота зрения $0,85 \pm 0,18$) в отличие от

технологии ФРК, и сохранить основные преимущества микроинвазивного вмешательства в отличие от клапанной технологии формирования кольцевидного ламеллярного внутрироговичного разреза.

7. Процессы послеоперационного заживления роговицы в раннем периоде после ФЭРЛ отражают собой сложные патофизиологические механизмы, представляющие типовой ответ на альтерацию тканей в виде дегенеративно измененных кератоцитов, положительной реакции внеклеточного матрикса на Ф-актин, активации кератоцитов и приобретение ими свойств фибробластов, организацию обломков коллагеновых волокон в строме роговицы, а также комплекс компенсаторно-приспособительных реакций в отдаленные сроки после вмешательства, направленных на выполнение основных физиологических функций роговицы во вновь созданных условиях.

8. Математическое моделирование рефракционного эффекта операции ФЭРЛ и разработанная на этой основе технология модифицированного расчета параметров операции с помощью оригинального электронного калькулятора, позволили при коррекции миопии высокой степени двукратно улучшить некорригированную остроту зрения до $0,94 \pm 0,14$, в сравнении со стандартным расчетами параметров операции $-0,58 \pm 0,19$ ($p < 0,01$), достичь достоверно лучшего рефракционного результата $-0,24 \pm 0,57$ по сравнению с $-1,96 \pm 0,29$, $p < 0,01$, не оказывая при этом негативного влияния на безопасность хирургии.

9. Предложенный модифицированный расчет параметров операции ФЭРЛ, позволяющий направленно изменять толщину нейтрального оптического слоя при коррекции миопии слабой степени, повышает безопасность кераторефракционного вмешательства, снижает суммарное количество осложнений с 11,9 % при стандартных расчетах до 3% ($\chi^2 = 0,01$) и позволяет получить высокий функциональный результат без достоверных различий остроты зрения в группах сравнения $0,94 \pm 0,11$ и $0,97 \pm 0,07$ ($p > 0,05$).

10. Комплекс диагностических и лечебных мероприятий, включающих разработанные модифицированные способы индивидуального планирования рефракционного эффекта, усовершенствованные алгоритмы ограничения интраоперационных осложнений, технологию коррекции остаточной миопии, представляет собой единую систему коррекции близорукости, созданную на основе фемтолазер-ассистированной экстракции лентикулы через малый доступ, которая позволяет существенно улучшить эффективность, стабильность и безопасность рефракционных вмешательств.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. На этапе диагностического обследования и планирования рефракционного вмешательства применение электронного калькулятора позволяет индивидуально моделировать параметры операции, прогнозировать рефракционный результат и определить оптимальный для пациента метод коррекции миопии.
2. Для повышения качества зрения и удовлетворенности пациентом результатами коррекции миопии высокой степени рекомендуется использовать разработанные поправки расчета параметров операции, включающие уменьшение толщины роговичного клапана, нейтрального оптического слоя и диаметра оптической зоны, что способствует получению высокого рефракционного эффекта.
3. Для снижения количества осложнений и получения высокого функционального результата при коррекции миопии слабой степени целесообразно использовать разработанные поправки расчета параметров операции, включающие увеличение нейтрального оптического слоя, что способствует повышению прочности удаляемой линтикулы и позволяет избежать формирование послеоперационного индуцированного астигматизма при неполном удалении линтикулы.
4. Коррекция остаточной миопии после ранее проведенной фемтосекундной экстракции линтикулы через малый доступ с помощью разработанного способа, основанного на формировании и удалении новой линтикулы роговицы, позволяет сохранить все преимущества операции ФЭРЛ в виде минимального повреждения слезной пленки, сохранения биомеханической стабильности роговицы и короткого периода заживления.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Дптр – диоптрий;

ИЛ – 10 - интерлейкин 10;

МКОЗ – максимально скорректированная острота зрения;

ММП – матриксная металлопротеиназа;

НКОЗ – нескорректированная острота зрения;

Нм – нанометров;

Нс – наносекундный;

ОКТ - оптическая когерентная томография;

Пс – пикосекундный;

СИМ (SIM) – измерение неровностей роговицы (measurement of corneal irregularities);

УФ – ультрафиолетовый;

ФНО – α - фактор некроза опухоли;

ФРК - фоторефрактивная кератэктомия;

Фс – фемтосекундный;

ФСЛ - фемтосекундные лазерные системы;

ФЭРЛ - фемтосекундная экстракция роговичной лентикулы через малый операционный доступ;

СН - корнеальный гистерезис;

CIRCLE - кольцевидный ламеллярный внутрироговичный разрез;

CLEAR - Corneal Lenticule Extraction for Advanced Refractive Correction
экстракция корнеальной лентикулы для расширенной коррекции рефракции;

CRF - фактора резистентности роговицы;

EGF - эпидермальный фактор роста;

FemtoLASIK - Femtosecond Laser Assisted in situ keratomileusis (ФемтоЛАЗИК);

FLEX - Femtosecond Lenticule Extraction;

FITC - – флуоресцеин-5-изотиоцианат;

GAG – гликозаминогликаны;

GSU (Gray Scale Units) шкала серого;
НОА – аберрации высоких порядков;
IGF- инсулиноподобный фактор роста;
KGF – фактор роста кератоцитов;
LASIK - Laser Assisted in situ keratomileusis (Лазик);
MD - (Mean deviation) – среднее отклонение;
ORA (Ocular Response Analyzer) – анализатор резистентности оболочек глаза;
PDGF - фактор роста тромбоцитов;
RELEX - REfractive Lenticule Extraction;
RMS total - среднеквадратичные отклонения волнового фронта;
SIA - вектор хирургически индуцированного астигматизма (surgically-induced astigmatism);
SMILE - SMall Incision Lenticule Extraction;
TGF- β - трансформирующий фактор роста β ;
TIA - вектор целевого астигматизма (target-induced astigmatism);
VF-14 - Visual Function – 14 (офтальмологический опросник влияния оперативного лечения на повседневную деятельность пациентов);
WFG-LASIK - (Wavefront-Guided LASIK) лазерный кератомилез ориентированный по волновому фронту.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аветисов, С.Э., Экспериментальное исследование механических характеристик роговицы после эксимерлазерной фотоабляции / С.Э. Аветисов, Г.В. Воронин. – Текст: непосредственный // Клиническая офтальмология. – 2001. – № 2(3). – С. 83.
2. Анисимов, С.И. Избранные задачи теории лазерной абляции / С.И. Анисимов, Б.С. Лукьянчук. – Текст: непосредственный // Успехи физ. наук. – 2002. – Т. 172, № 3. – С. 301-333.
3. Астахов, Ю.С. Толщина и биомеханические свойства роговицы: как их измерить и какие факторы на них влияют (литературный обзор) / Ю.С. Астахов, В.В. Потемкин. – Текст: непосредственный // Офтальмологические ведомости. – 2008. – № 4. – С. 39.
4. Балашевич, Л.И. Рефракционная хирургия / Л.И. Балашевич. – СПб.: СПб МАПО, 2002. – 288 с. – Текст: непосредственный.
5. Букина, В.В. Субэпителиальная фиброплазия роговицы / В.В. Букина, В.П. Ильин, В.В. Малышев, А.Г. Щуко. – Иркутск: Облмашинформ, 2003. – 126 с. – Текст: непосредственный.
6. Булгаков, А.В. Тепловая модель импульсной лазерной абляции в условиях образования и нагрева плазмы, поглощающей излучение / А.В. Булгаков, Н.М. Булгакова. – Текст: непосредственный // Квантовая электроника. – 1999. – № 27(5). – С. 154-158.
7. Воложин, А.И. Патология физиология в 3-х томах [Текст]: учеб. / под общ. ред. А.И. Воложина, Г.В. Порядина. – М.: Издательский центр «Академия», 2007. – с. Текст: непосредственный.
8. Галкина, Н.Ю. Стресс-менеджмент в режиме многозадачности профессиональной деятельности сотрудника органов внутренних дел / Н.Ю. Галкина. – Текст: непосредственный // Проблемы современного педагогического образования. – 2018. – С. 403-407.

9. Гамидов, Г.А. Ранние клинико-функциональные результаты сравнения групп после операции СМАЙЛ с учетом и без учета циклоторсии / Г.А. Гамидов, И.А. Мушкова, С.В. Костенев, А.А. Гамидов. – Текст: непосредственный // Современные технологии в офтальмологии. – 2019. – № 4. – С. 50-55.
10. 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. – № 3(17). – С. 333-338.
11. Гефеле, О.Ф. Человеческий фактор и его роль в развитии социотехнических систем / О.Ф. Гефеле. – Текст: непосредственный // Человеческий фактор: проблемы психологии и эргономики. – 2013. – № 2(65). – С. 44-47.
12. Гланц, С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. [Текст]: учеб. / под общ. ред. С. Гланца. – М.: Практика, 1998. – 459 с. Текст: непосредственный.
13. Гундорова, Р.А. Возможности применения фемтосекундных лазерных систем в офтальмологии / Р.А. Гундорова, Е.В. Ченцова, А.В. Ракова. – Текст: непосредственный // Катарактальная и рефракционная хирургия. – 2012. – Т. 12, № 2. – С. 4-8.
14. Дога, А.В. Лазерная кераторефракционная хирургия. Российские технологии / Дога А.В., Вартапетов С.К., Мушкова И.А., Костенев С.В., Майчук Н.В., Каримова А.Н. – М.: Изд-во Офтальмология, 2018. – 124 с. – Текст: непосредственный.
15. Дога, А.В., Клинические результаты операции ФемтоЛАЗИК и предсказуемость 137 формирования роговического клапана с использованием различных фемтолазерных установок / И.А. Мушкова, А.Н. Каримова, Е.В. Кечин [и др.]. – Текст: непосредственный // Современные технологии в офтальмологии. – 2017. – № 7. – С. 28-32.

16. Дога, А.В., Клинико-функциональные результаты коррекции миопии слабой и средней степеней методом ФемтоЛАСИК с использованием отечественной и зарубежной фемтолазерных установок / И.А. Мушкова, А.Н. Каримова, Е.В. Кечин [и др.]. – Текст: непосредственный // Вестник офтальмологии. – 2019. – № 135(5). – С. 13-23.
17. Дога, А.В. Сравнительный анализ работы фемтосекундных установок Фемто Визум (Россия) и Femto LDV Z6 (Швейцария). 3D цифровая оценка морфометрических параметров роговичного клапана в эксперименте / С.А. Борзенко, И.А. Мушкова, А.Н. Каримова [и др.]. – Текст: непосредственный // Офтальмохирургия. – 2017. – № 2. – С. 36-42.
18. Драйпер, Н. Прикладной регрессионный анализ [Текст]: учеб. / под общ. ред. Н. Драйпера, Г. Смита. – М.: Статистика, 1973. – 392 с. Текст: непосредственный.
19. Дутчин, И.В. Сравнение клинических результатов коррекции миопии стандартным методом LaSiK и методами Femto-LASIK и ReLEx Smile на установке VisuMax / И.В. Дутчин, В.В. Егоров, Е.Л. Сорокин. – Текст: непосредственный // Практическая медицина. – 2017. – № 9(110). – С. 32-35.
20. Зайчик, А.Ш. Патологическая физиология / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов // Патохимия: учеб. – 3-е изд. – СПб., 2007. – Т. 2. – 688 с. Текст: непосредственный.
21. Закс Л. Статистическое оценивание [Текст]: учеб. / под общ. ред. / Л. Закса. – М.: Статистика, 1976. – 98 с. Текст: непосредственный.
22. Качалина, Г.Ф. Послеоперационная эктазия роговицы: мифы и реальность / Г.Ф. Качалина, Ю.И. Кишкин, Н.В. Майчук. – Текст: непосредственный // Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии: Материалы междунаrodn. науч.-практ. конф. – М., 2010. – С.398.

23. Кендалл, М. Статистические выводы и связи Текст]: учеб. / под общ. ред. / М. Кендалла, А. Стюарта. – М.: Наука, Физматлит, 1973. – 899 с. Текст: непосредственный.
24. Клокова, О.А. Качественная оценка результатов операций ReLex (технология SMILE) на основе контрастной чувствительности / [и др.] // Современные технологии в офтальмологии: Научно-практический журнал. - 2014. - №3. - С.149-152.
25. Клокова, О.А. Субъективная оценка объективных результатов ReLex SMILE при коррекции сложного миопического астигматизма / О.А. Клокова [и др.]. – Текст: непосредственный // Современные технологии в офтальмологии. – 2015. – № 4. – С.142-146.
26. Корниловский, И.М. Роль эпителиальной адгезии в фоторефракционной хирургии / И.М. Корниловский, Л.А. Василевич. – Текст: непосредственный // Рефракционная хирургия и офтальмология. – 2004. – Т.4, № 4. – С.13-19.
27. Корниловский, И.М. Эксимерлазерная микрохирургия при патологии роговицы: Автореф. дис. ...докт. мед. наук: 14.00.08 / МНТК «Микрохирургия глаза». – М., 1995. – 43 с.
28. Корниловский, И.М. Особенности воспалительно-регенераторной реакции при эксимерлазерной рефракционной кератэктомии с фотопротекцией / И.М. Корниловский, Э.М. Касимов, А.И. Султанова. – Текст: непосредственный // Казанский медицинский журнал. – 2017. – Т. 98. – №1. – С. 53-57.
29. Костенев, С. В. Исследование изменений формы и толщины роговицы после laser in situ keratomileusis (LASIK) / С.В. Костенев, Ю.А. Литасова, В.В. Черных. – Текст: непосредственный // Офтальмохирургия. – 2010. – № 2. – С. 4–7.

30. Костенев, С.В. Фемтосекундная лазерная хирургия: принципы и применение в офтальмологии / С.В. Костенев, В.В. Черных // Новосибирск: «Наука», 2012. – 142 с. Текст: непосредственный.
31. Куликова, И.Л. Первые результаты коррекции аметропий с использованием фемтосекундного лазера / И.Л. Куликова, Н.П. Паштаев. – Текст: непосредственный // Клин. Офтальм. – 2008. – Т.9, № 3. – С.87-90.
32. Коробова, Л.С. Стресс-реакции при различных методах анестезии вовремя офтальмохирургических вмешательств у детей / Л.С. Коробова, В.В. Лазарев, Л.М. Балашова [и др.]. – Текст: непосредственный // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – № 8(3). – С.67-75.
33. Крюков, П. Г. Лазеры ультракоротких импульсов / П.Г. Крюков. – Текст: непосредственный // Квантовая электроника. – 2001. – № 2(31). – С. 95.
34. Куренкова, Н.В. Профилактика и лечение осложнений лазерного специализированного кератомилеза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.08 / МНТК «Микрохирургия глаза». – М., 2000. – 25с.
35. Малютина, И.С. Прогнозирование и профилактика осложнений операции Ласик при миопии / И.С. Малютина. – Текст: непосредственный // Офтальмохирургия. – 2007. – №4. – С.13-120.
36. Михалевич, И.М. Дискриминантный анализ в медико-биологических исследованиях (с применением пакета прикладных программ Statistica 6.1) [Текст]: учеб. / под общ. ред. И.М. Михалевича, Т.Н. Юрьевой. – Иркутск: ИГМАПО, 2015. – 44 с. Текст: непосредственный.
37. Михалевич, И.М. Основы прикладной статистики: учеб. Пособие [Текст]: учеб. / под общ. ред. И.М. Михалевича, М.А. Алферовой, Н.Ю. Рожковой. – Иркутск: РИО ИГИУВа, 2008. – 92 с. Текст: непосредственный.
38. Моррисон, В.В. Патологическая физиология [Текст]: учеб. / под общ. ред. В.В.Моррисона, Н.П. Чесноковой. – 4-е изд. – Саратов: Изд-во Саратов. гос. мед. ун-та, 2009. – 679 с. Текст: непосредственный.

39. Нероев, В.В. Отдельные результаты эпидемиологического исследования / В.В. Нероев, Р.В. Авдеев, О.А. Киселева [и др.]. – Текст: непосредственный // Офтальмологические ведомости. – 2014. – Т.7, № 2. – С. 4-8.
40. Носиров, П.О. Применение лентикулярной ткани в рефракционной хирургии роговицы / П.О. Носиров, С. В. Костенев, С. А. Борзенков, В. Г. Ли. – Текст: непосредственный // Офтальмохирургия. – 2021. – № 1. – С. 68-72.
41. Носиров, П.О. Результаты экстракции лентикулы роговицы для коррекции миопии средней и высокой степени / П.О. Носиров, А.В. Дога, С.В. Костенев, И.А. Мушкова. – Текст: непосредственный // Вестник офтальмологии. – 2020. – Т. 136, № 6-2. – С. 214-218.
42. Патеева, Т.З. Фемтолазерная коррекция миопии: Дис. ...канд. мед. Наук / Патеева Татьяна Зиновьевна. – М., 2012. – 155 с.
43. Паштаев, Н.П. Фемтосекундные технологии: 10 лет на гребне инноваций / Н.П. Паштаев, И.Л. Куликова. – Текст: непосредственный // ПМ. – 2017. – № 9(110). – С.10-17.
44. Першин, К.Б. Анализ основных осложнений ЛАСИК. Обзор литературы / К.Б. Першин, Л.В. Баталина, Н.Ф. Пашинова. – Текст: непосредственный // Офтальмохирургия и терапия. – 2003. – Т.3, №1. – С. 2-9.
45. Першин, К.Б., Комплексная оценка лазерного *in situ* кератомилеза (ЛАСИК). Осложнения и критерии эффективности / К.Б. Першин, Н.Ф. Пашинова Н.Ф., Л.В. Баталина [и др.]. – Текст: непосредственный // Рефракционная хирургия и офтальмология. – 2002. – Т. 2, № 1. – С. 21-28.
46. Першин, К.Б. Осложнения LASIK: анализ 12500 операций / К.Б. Першин, Н.Ф. Пашинова. – Текст: непосредственный // Рус. мед. журн. – 2000. – Т. 1, № 4. – С. 96-100.

47. Попкова, В.М. Типовые патологические процессы как основа патогенеза болезней различной этиологии [Текст]: монография / под общ. ред. В.М. Попкова, Н.П. Чесноковой. – Саратов: Изд-во Саратов. гос. мед. ун-та, 2017. – 536 с. Текст: непосредственный.
48. Попкова, В.М. Цитокины: биологическая роль в развитии реакций адаптации и повреждения в условиях нормы и патологии различного генеза [Текст]: монография / под общ. ред. В.М. Попкова, Н.П. Чесноковой. – Саратов: Изд-во Саратов. гос. мед. ун-та, 2016. – 448 с. Текст: непосредственный.
49. Прохоров, А.М. Квантовая электроника / А.М. Прохоров. – Текст: непосредственный // УФН. – 1965. – Т. 85, № 4. – С. 599-604.
50. Прохоров, А.М. Молекулярный генератор и усилитель / А.М. Прохоров, Н.Г. Басов. – Текст: непосредственный // УФН. – 1955. – Т. 57, № 3. – С.485-501.
51. Пурескин, Н.П. Изменение кривизны роговицы путём её передних и задних неперфорирующих надрезов / Н.П. Пурескин, Э.С. Богуславская. – Текст: непосредственный // Вестн. офтальмол. – 1967. – №6. – С.16-22.
52. Роудз, Ч. Эксимерные лазеры / Под ред. Ч. Роудз. // М.: Мир, 1981. – 287 с. Текст: непосредственный.
53. Саркисов, О.М. Химическая физика / О.М. Саркисов. – Текст: непосредственный. 2012. –Т.31, № 8. – С. 4-17.
54. Тарутта, Е.П. Комплексный подход к профилактике и лечению прогрессирующей миопии у школьников / Е.П. Тарутта, Е.Н. Иомдина, Н.А. Тарасова [и др.]. – Текст: непосредственный // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2018. – №2. – С.
55. Тахчиди, Х.П. Клинико-патофизиологический анализ применения эксимерных лазеров с длинами волн 193 и 223 нм в рефракционной хирургии / Х.П. Тахчиди, В.В. Черных, С.В. Костенев. – Текст: непосредственный // Офтальмохирургия. – 2006. – №1. – С.11-13.

56. Таунс, Ч. Квантовая электроника и технический прогресс / Ч. Таунс. – Текст: непосредственный // УФН. – 1969. – Т. 98, № 5. – С. 699-703.
57. Таунс, Ч. Получение когерентного излучения с помощью атомов и молекул / Ч. Таунс. – Текст: непосредственный // УФН. – 1966. – Т. 88. – № 3. – С. 30–43.
58. Туманян, Э.Р. Клинико-функциональное состояние глаз с миопией высокой степени после имплантации отрицательной ИОЛ: Дис. ... д-ра. мед. наук: 14.00.08 / МНТК «Микрохирургия глаза». – М., 1998.– 353 с.
59. Федоров, С.Н. Возможности хирургической коррекции астигматизма методом передней неперфорирующей кератотомии / С.Н. Федоров, А.И. Ивашина, В.Б. Гудечков. – Текст: непосредственный // Вестн. офтальмол. – 1984. – №3. – С.16-18.
60. Федоров, С.Н. Лазерная рефракционная хирургия / С.Н. Федоров, А.Д. Семёнов, И.М. Корниловский. – Текст: непосредственный // VII съезда офтальмологов России: Тез. Докл. – Ч.1. – М., 2000. – С. 221.
61. Федоров, С.Н. Характеристика техники хирургической операции радиальной кератотомии по поводу миопии высокой степени / С.Н. Федоров. – Текст: непосредственный // Вестн. офтальмол. – 1983. – №5. – С.20-22.
62. Федоров С.Н. Хирургическая коррекция миопической анизометропии методом передней кератотомии / С.Н. Федоров, А.И. Ивашина, О.Т. Федченко, А.Л. Москвичев. – Текст: непосредственный // Вестн. офтальмол. – 1984. – №1. – С. 15-19.
63. Фокин, В.П. Отдаленные результаты Лазик при миопии сверхвысокой степени / В.П. Фокин, Е.С. Блинкова, И.А. Ремеслинников. – Текст: непосредственный // Федоровские чтения. – М., 2007. – С.227.
64. Чеснокова, Н.П. Инфекционный процесс / Под ред. Н.П. Чесноковой, А.В. Михайлова. – М.: «Академия естествознания», 2006. – 434 с. Текст: непосредственный.

65. Чеснокова, Н.П. Лекция 4. Особенности структуры, функции и метаболизма В- и Т- систем лимфоцитов / Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалина, Т.Н. Жевак [и др.]. – Текст: непосредственный // Международный журнал фундаментальных и прикладных исследований. – 2015. – № 4. – С. 293-297.
66. Чеснокова, Н.П. Типовые реакции иммунной системы на действие антигенов-аллергенов [Текст]: учеб. пособие / под ред. Н.П. Чесноковой. – Саратов: Изд-во Саратов. гос. мед. ун-та, 2014. – 156 с. Текст: непосредственный.
67. Чупров, А.Д. Эффективность хирургической коррекции высокой миопии / А.Д. Чупров, А.А. Онучина. – Текст: непосредственный // Федоровские чтения. – М., 2007. – С.229.
68. Эскина, Э.Н. Результаты коррекции миопии высокой степени методом трансэпителиальной ФРК на установке SCHWINDAMARIS / Э.Н. Эскина, В.А. Паршина, М.А. Степанова. – Текст: непосредственный // Современные технологии в офтальмологии. – 2014. – № 3. – С. 239.
69. Эскина, Э.Н. Алгоритм выбора параметров при операции ReLEx SMILE / Эскина Э.Н., Давтян К.К. - Вестник офтальмологии. 2018 – 134(1) – С.24-31.
70. Юнкеров, В.И. Математико-статистические методы обработки данных медицинских исследований [Текст]: учеб. пособие / под ред. В.И. Юнкерова, С.Г. Григорьева. – СПб.: ВМедА, 2002. – 266 с. Текст: непосредственный.
71. Юнкеров, В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований [Текст]: учеб. пособие / под ред. В.И. Юнкерова, С.Г. Григорьева, М.В. Резванцева. – Изд-во Военно-медицинской ордена Ленина академии им. С. М. Кирова, 2011. – 320 с. Текст: непосредственный.
72. Abdelkader, A. Healing process at the flap edge in its influence in the development of corneal ectasia after LASIK / A. Abdelkader, S. Esquenazi,

- W. Shihadeh [et al]. – Text: immediate // *Curr Eye Res.* – 2006. – Vol. 31, № 11. P. 903-908.
73. Agarwal, D. Prevalence of myopia in Indian school children: Meta-analysis of last four decades / D. Agarwal, R. Saxena R, V. Gupta V [et al]. – Text: immediate // *PLoS One.* – 2020. – Vol. 19, № 15(10). – e0240750.
74. Ağca, A. Visual and refractive outcomes of small-incision lenticule extraction in high myopia: 5-year results / A. Ağca, I. Çakir, Augun. Tülü. – Text: immediate // *B. Journal of Ophthalmology.* – 2018. – P. 5893126.
75. Ağca, A. Long-term (5 years) follow-up of small-incision lenticule extraction in mild-to-moderate myopia / A. Ağca, B. Tülü, D. Yaşa [et al]. – Text: immediate // *J Cataract Refract Surg.* – 2019. – Vol. 45(4). – P. 421-426.
76. Ağca, A. The levels of hypoxia- and angiogenesis-related regulators and matrix metalloproteinase 9 activity in tear fluid of patients with non-penetrating ocular traumas /Gavrylyak, I.V. & Greben, N.K. & Bilous, V.L. & Korska, V.V. & Zhaboiedov, D.G. & Ağca, C.A. & Tykhomyrov, A.O.- Text: immediate // *Medicni perspektivi.* - 27 – P. 168-176
77. Ağca, A. Correction of myopic astigmatism by small incision lenticule extraction: does laterality matter? / Yildiz BK, Urdem U, Goksel Ulas M, Yildirim Y, Ağca A, Fazil K, Aygit ED, Taskapili M, Demirok A. - Text: immediate // *Lasers Med Sci.*- 2019 - 34(2) – P. 311-316.
78. Agrawal, V.B. Corneal epithelial wound healing / V.B. Agrawal, R.J. Tsai. – Text: immediate // *Indian J Ophthalmol.* – 2003. – Vol. 51. – P. 5-15.
79. Ahmed, A.A. Advantages of small incision lenticule extraction (SMILE) for mass eye and ear special issue / A.A. Ahmed, K.M. Hatch. – Text: immediate // *Semin Ophthalmol.* – 2020. – Vol. 35. – P. 224-231.
80. Alio, J.L. Corneal inflammation following corneal photoablative refractive surgery with excimer laser / J.L. Alio, J. Javaloy. – Text: immediate // *Surv Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 58, № 1. – P. 11-25.

81. Alpíns, N.A new method of analyzing vectors for changes in astigmatism / N.A. Alpíns. – Text: immediate // Journal of Cataract & Refractive Surgery. – 1993. – Vol. 19(4). – P. 524-533.
82. Alpíns, N. New method of targeting vectors to treat astigmatism / N. Alpíns. – Text: immediate // Journal of Cataract & Refractive Surgery. – 1997. – Vol. 23(1). – P. 65-75.
83. Alpíns, N.A. Vector analysis of astigmatism changes by flattening, steepening, and torque. Journal of Cataract and Refractive Surgery / N.A. Alpíns. – Text: immediate // 1997. – Vol. 23(10). – P. 1503-1514.
84. Allen-Hoffmann, B.L. Fibronectin levels are enhanced in human fibroblasts overexpressing the c-sis protooncogene / B.L. Allen-Hoffmann, S.J. Schlosser, W.H. Brondyk [et al]. – Text: immediate // J Biol Chem. – 1990. – Vol.265. – P. 5219-5225.
85. Ang, M. Refractive surgery beyond 2020 / M. Ang, D. Gatinel, D.Z. Reinstein [et al]. – Text: immediate // Eye (Lond). – 2021. – Vol.35, № 2. – P. 362-382.
86. Arba-Mosquera, S. Analytical optimization of the cutting efficiency for generic cavitation bubbles / S. Arba-Mosquera, P. Naubereit, S. Sobutas, S. Verma. – Text: immediate // Biomed Opt Express. – 2021. –Vol.4. № 12(7). – P. 3819-3835.
87. Asari, A. Hyaluronan, CD44 and fibronectin in rabbit corneal epithelial wound healing / A. Asari, M. Morita, T. Sekiguchi [et al]. – Text: immediate // Jpn J Ophthalmol. –1996. – Vol. 40. – P. 18-25.
88. Asif, M.I. Complications of small incision lenticule extraction / M.I. Asif, R.K. Bafna, J.S. Mehta [et al]. – Text: immediate // Indian J Ophthalmol. – 2020. – Vol. 68. – P. 2711-2722.
89. Ashoori, M. Riboflavin (vitamin B2) and oxidative stress: a review / M. Ashoori, A. Saedisomeolia A. – Brit. J. Nutrit. – 2014. – Vol.3. – P. 1985-1991.
90. Atejev, V.V. Excimer laser system «Profile-500» // ALT'98 Selected papers on novel laser methods in medicine and biology, SPIE / V.V. Atejev, V.S.

- Bukreyev, S.K. Vartapetov [et al]. – Text: immediate // 1999. – V.3829. – P. 124-127.
91. Atezhev, V.V. Laser technologies in ophthalmic surgery / V.V. Atezhev, B.V. Barchunov, S.K. Vartapetov [et al]. – Text: immediate // Laser Physics, IOP Publishing ([Bristol, UK], England). – Vol. 26, № 8. – P. 084010.
92. Azar, D.T. Laser in situ keratomileusis versus photorefractive keratectomy: an update on indications and safety / D.T. Azar, S.G. Farah. – Text: immediate // Ophthalmology. – 1998. – Vol. 105, № 8. – P.1357-1358.
93. Baker, K.S. Trigeminal ganglion neurons affect corneal epithelial phenotype. Influence on type VII collagen expression in vitro / K.S. Baker, S.C. Anderson, E.G. Romanowski [et al]. – Text: immediate // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 1993. – Vol. 34. – P. 137-144.
94. Bamashmus, M. Functional outcome and patient satisfaction after laser in situ keratomileusis for correction of myopia and myopic astigmatism / M. Bamashmus, K. Hubaish, M. Alawad, H. Alakhlee H. – Text: immediate // Middle East Afr J Ophthalmol. – 2015. – Vol. 22, № 1. – P. 108-114.
95. Barraquer, J.I. Queratomileusis para la correction de la myopia / J.I. Barraquer. – Text: immediate // Arch. Soc. Am. Ophthalm. – 1964. – V. 5. – P. 27-48.
96. Barraquer, J.I. Keratomileuses / J. I. Barraquer. – Text: immediate // Int. Surg. – 1967. – Vol. 48. – P. 103-117.
97. Bashir, Z.S. Femto-lasik: The recent innovation in laser assisted refractive surgery / Z.S. Bashir, M.H. Ali, A. Anwar [et al]. – Text: immediate // J Pak Med Assoc. – 2017. – Vol. 67, № 4. – P. 609-615.
98. Binder, P.S. Characterization of submicrojoule femtosecond laser corneal tissue dissection / P.S. Binder, M. Sarayba, T. Ignacio [et al]. – Text: immediate // J Cataract Refract Surg. – 2008. – Vol. 34, № 1. – P. 146-152.
99. Binder, P.S. One thousand consecutive IntraLase laser in situ keratomileusis flap / P.S. Binder. – Text: immediate // J. Cataract. Refract. Surg. – 2006. – Vol.32. – P. 962-969.

100. Blum, M. Femtosecond lenticule extraction (FLEx) – Results after 12 months in myopic astigmatism / M. Blum, K.S. Kunert, C. Engelbrecht [et al]. – Text: immediate // *Klin Monbl Augenheilkd.* – 2010. – Vol. 227. – P. 961-965.
101. Blum, M. Five-year results of refractive lenticule extraction / M. Blum, A. Flach, K.S. Kunert, W. Sekundo. – Text: immediate // *J Cataract Refract Surg.* – 2014. – Vol. 40, № 9. – P. 1425-1429.
102. Blum, M. Five-year results of small incision lenticule extraction (ReLEx SMILE) / M. Blum, K. Täubig, C. Gruhn [et al]. – Text: immediate // *The British journal of ophthalmology.* – 2016. – Vol. 100. – P. 1192-1195.
103. Blum, M. 10-Year Results of Small Incision Lenticule Extraction / M. Blum A.S. Lauer, K.S. Kunert, W. Sekundo. – Text: immediate // *J Refract Surg.* – 2019. – Vol. 1. № 35(10). – P. 618-623.
104. Boljka, M. Toxic side effects of local anaesthetics on the human cornea / M. Boljka, G. Kolar, J. Vidensek. – Text: immediate // *Br J Ophthalmol.* – 1994. – Vol. 78, № 5. – P. 386-389.
105. Brar, S. One-Year Visual and Refractive Outcomes following LASIK for Myopia and Myopic Astigmatism with MEL 90 versus Schwind Amaris 750S Excimer Laser: A Comparative Study / S. Brar, D.P. Rathod, C.R. Roopashree, S. Ganesh. – Text: immediate // *J Ophthalmol.* – 2021. – Vol. 25. – P. 9929181.
106. Braun, A. All-solid-state, directly diode-pumped chirped-pulse amplification laser system. CLEO '97., Summaries of Papers Presented at the Conference on Lasers and Electro-Optics / A. Braun, H. Liu, C. Horvath. – Text: immediate. – 1997. – Vol. 11. – P. 323-324.
107. Buratto, L. Excimer laser intrastromal keratomileuses / L. Buratto, M. Ferrari, P. Rama. – Text: immediate // *Am. J. Ophthalmol.* – 1992. – Vol. 113. – P. 291-295.
108. Buratto, L. LASIK The evolution of refractive surgery / L. Buratto, S. Slade, M. Tavolato. – Text: immediate // *Thorofare.* – 2012. – Vol. 7. – P. 105-133.
109. Camellin, M. Epi-LASIK versus epi-LASEK / M. Camellin, D. Wyler. – Text: immediate // *J Refract Surg.* – 2008. – Vol. 24, № 1. – P. 57-63.

110. Carlos de Oliveira, R. Biological effects of mitomycin C on late corneal haze stromal fibrosis following PRK / R. Carlos de oliveira, S.E. Wilson. – Text: immediate // *Exp Eye Res.* – 2020. – Vol. 200. – P. 108-218.
111. Carr, J.D. Laser in situ keratomileusis: surgical technique / J.D. Carr [et al]. – Text: immediate // *Ophthalmology clinics of North America.* – 2001. – Vol. 14, № 2. – P. 285-294.
112. Chan, T.C. Vector analysis of astigmatic correction after small-incision lenticule extraction and femtosecond-assisted LASIK for low to moderate myopic astigmatism / T.C. Chan, A.L. Ng, G.P. Cheng [et al]. – Text: immediate // *Br J Ophthalmol.* – 2016. – Vol.100(4). – P. 553-559.
113. Chao, C.W. Lamellar keratitis following laser-assisted in situ keratomileusis / C.W. Chao, D.T. Azar. – Text: immediate // *Ophthalmol Clin North Am.* – 2002. – Vol. 15, № 1. – P. 35-40.
114. Charpentier, S. Corneal haze post photorefractive keratectomy / S. Charpentier, C. Keilani, M. Maréchal [et al]. – Text: immediate // *J Fr Ophtalmol.* – 2021. – Vol. 44, № 9. – P. 1425-1438.
115. Chen, P. Correction of Astigmatism with SMILE with Axis Alignment: 6-Month Results From 622 Eyes / P. Chen, Y. Ye, N. Yu [et al]. – Text: immediate // *J Refract Surg.* – 2019. – Vol. 1, № 35(3). – P. 138-145.
116. Chen, S. IntraLase femtosecond laser vs mechanical microkeratomes in LASIK for myopia: a systematic review and meta-analysis / S. Chen, Y. Feng, A. Stojanovic [et al]. – Text: immediate // *J Refract Surg.* – 2012. – Vol. 28, 1. – P. 15-24.
117. Chen, P. Comparison of Small Incision Lenticule Extraction Surgery with and Without Cyclotorsion Error Correction for Patients With Astigmatism / P. Chen, Y. Ye, N. Yu [et al]. – Text: immediate // *Cornea.* – 2019. – Vol. 38(6). – P. 723-729.
118. Chiang, B. Prospective, Randomized Contralateral Eye Comparison of Wavefront-Guided Laser In Situ Keratomileusis and Small Incision Lenticule Extraction Refractive Surgeries / B. Chiang, G.S. Valerio, E.E. Manche. – Text: immediate // *Am J Ophthalmol.* – 2022. – Vol. 237. – P. 211-220.

119. Chong, J.K. SMILE for Myopic Astigmatism: Early Experience in the USA and International Advances / J.K. Chong, D.R. Hamilton. – Text: immediate // *Curr Ophthalmol Rep.* – 2020. – Vol. 8. – P. 226-235.
120. Chua, D. Eighteen-year prospective audit of LASIK outcomes for myopia in 53 731 eyes / D. Chua, H.M. Htoon, L. Lim [et al]. – Text: immediate. – *Br J Ophthalmol.* – 2019. – Vol. 103, № 9. – P. 1228-1234.
121. Chung, E.H. Synchronization of the G1/S transition in response to corneal debridement / E.H. Chung, A.E. Hutcheon, N.C. Joyce [et al]. – Text: immediate // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 1999. – Vol. 40. – P. 1952-1958.
122. Cionni, R.J. Collagen metabolism following corneal laceration in rabbits / R.J. Cionni, C. Katakami, J.B. Lavrich [et al]. – Text: immediate // *Curr Eye Res.* – 1986. – Vol. 5. – P. 549-558.
123. Cohen, D. Ablation spectra of human cornea / D. Cohen, R. Chuk, G. Berman [et al]. – *J. Biomed. Opt.* – 2001. – Vol. 6, № 3. – P. 339-343.
124. Condon, P.I. Laser intrastromal keratomileusis for high myopia and myopic astigmatism / P.I. Condon, M. Mulhern, T. Fulcher [et al]. – Text: immediate // *Br J Ophthalmol.* – 1997. – Vol. 81. – № 3. – P. 199-206.
125. Condon, P.I. Long-term results of laser in situ keratomileusis for high myopia: risk for ectasia / P.I. Condon, M. O'Keefe, P.S. Binder. Text: immediate // *J Cataract Refract Surg.* – 2007. – Vol. 33, № 4. – P. 583-590.
126. Cotsarelis, G. Existence of slow-cycling limbal epithelial basal cells that can be preferentially stimulated to proliferate: implications on epithelial stem cells / G. Cotsarelis, S.Z. Cheng, G. Dong [et al]. – Text: immediate // *Cell.* – 1989. – Vol. 57. – P. 201-209.
127. Crosson, C.E. Epithelial wound closure in the rabbit cornea. A biphasic process / C.E. Crosson, S.D. Klyce, R.W. Beuerman. – Text: immediate // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 1986. – Vol. 27. – P. 464-473.
128. D'Arcy, F.M. Ten year follow up of laser in situ keratomileusis for all levels of myopia / F.M. D'Arcy, C. Kirwan, M. O'keefe. – Text: immediate // *Acta Ophthalmol.* – 2012. – Vol. 90, № 4. – P. 335-336.

129. Dastjerdi, M.H. LASEK (laser subepithelial keratomileusis) / M.H. Dastjerdi, H.K. Soong. – Text: immediate // *Curr Opin Ophthalmol.* – 2002. – Vol. 13, № 4. – P. 261-263.
130. De Benito-Llopis, L. Comparison between femtosecond laser-assisted sub-Bowman keratomileusis vs laser subepithelial keratectomy to correct myopia / L. De Benito-Llopis, M.A. Teus, R. Gil-Cazorla. – Text: immediate // *Am J Ophthalmol.* – 2009. – Vol. 148, № 6. – P. 830-836.
131. Delmonte, D.W. Anatomy and physiology of the cornea / D.W. Delmonte, T. Kim. – Text: immediate // *J Cataract Refract Surg.* – 2011. – Vol. 37. – P. 588-598.
132. Demirok, A. Corneal sensation after corneal refractive surgery with small incision lenticule extraction / A. Demirok, E.B. Ozgurhan, A. Agca [et al]. – Text: immediate // *Optom Vis Sci.* – 2013. – Vol. 90, № 10. – P. 1040-1047.
133. Demirok, A. Femtosecond lenticule extraction for correction of myopia: a 6 month follow-up study / A. Demirok, A. Agca, E.B. Ozgurhan [et al]. – Text: immediate // *Clin Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 7, P. 1041-1047.
134. De Paiva, C.S. The Incidence and Risk Factors for Developing Dry Eye After Myopic LASIK / C.S. De Paiva, Zh. Chen, D.D. Koch. – Text: immediate // *American Journal of Ophthalmology.* – 2006. – Vol. 141, № 3. – P. 438-445.
135. Desmoulière, A. Tissue repair, contraction, and the myofibroblast / A. Desmoulière, C. Chaponnier, G. Gabbiani. – Text: immediate // *Wound Repair Regen.* – 2005. – Vol. 13. – P. 7-12.
136. Dishler, J.G. Small-Incision Lenticule Extraction (SMILE) for the Correction of Myopia with Astigmatism: Outcomes of the United States Food and Drug Administration Premarket Approval Clinical Trial / J.G. Dishler, S. Slade, S. Seifert, S.C. Schallhorn. – Text: immediate // *Ophthalmology.* – 2020. – Vol. 127(8). – P. 1020-1034.
137. Dou, R. Comparison of Corneal Biomechanical Characteristics After Surface Ablation Refractive Surgery and Novel Lamellar Refractive Surgery / R. Dou, Y. Wang, L. Xu [et al]. – Text: immediate // *Cornea.* – 2015. – Vol. 34(11). – P. 1441-1446.

138. De Ortueta, D. Transepitheliale photorefraktive Keratektomie: Ergebnisse und klinische Erfahrungen [Transepithelial photorefractive keratectomy: Results and clinical experiences] / D. De Ortueta, D. von Rügen. – Text: immediate // Ophthalmologe. – 2019. – Vol. 116, № 6. – P. 534-541.
139. Dolgin, E. The myopia boom / E. Dolgin. – Text: immediate // Nature. – 2015. – Vol. 519. – P. 276-278.
140. Dupps, W.J. Standardized graphs and terms for refractive surgery results / W.J. Dupps, T. Kohnen, N. Mamalis [et al]. – Text: immediate // Journal of Cataract and Refractive Surgery. – 2011. – Vol. 37, № 1, P. 1-3.
141. El Bahrawy, M. Excimer laser 6th generation: state of the art and refractive surgical outcomes / M. El Bahrawy, J.L. Alió. – Text: immediate // Eye and Vision. – 2015. – Vol. 2, № 1. – P. 6.
142. El-Massry, A.A. Contralateral Eye Comparison Between Femtosecond Small Incision Intrastromal Lenticule Extraction at Depths of 100 and 160 μm / A.A. El-Massry, M.B. Goweida, Ael-S. Shama [et al]. – Text: immediate // Cornea. – 2015. – Vol.34(10). – P. 1272-1275.
143. El-massry, A. Long-Term Refractive Outcome of Small Incision Lenticule Extraction in Very High Myopia / A. El-massry, I. Osama, O. Ihab [et al]. – Text: immediate // Cornea. – 2020. – Vol. 39, № 6. – P. 669-673.
144. Er, H. The effect of topical parasympathomimetics on corneal epithelial healing in rabbits / H. Er. – Text: immediate // Doc Ophthalmol. – 1997. – Vol. 93. – P. 327-335.
145. Fantes, F.E. Effect of excimer laser radiant exposure on uniformity of ablated corneal surface / F.E. Fantes, G.O. Waring. Text: immediate // Lasers Surg. Med. – 1989. – Vol. 9. – P. 533-542.
146. Farah, S.G. Laser in situ keratomileusis: literature review of a developing technique / S.G. Farah, D.T. Azar, C. Gurdal. – Text: immediate // J Cataract Refract Surg. – 1998. – Vol. 24, № 7. – P. 989-1006.
147. Fattah, M.A. Epithelial Erosions and Refractive Results After Single-Step Transepithelial Photorefractive Keratectomy and Alcohol-Assisted Photorefractive

- Keratectomy in Myopic Eyes: A Comparative Evaluation Over 12 Months / M.A. Fattah, R. Antonios, S. Arba Mosquera [et al]. – Text: immediate // Cornea. – 2018. – Vol. 37, № 1. P. 45-52.
148. Fernandez-Garcia, P. Corneal thickness differences between sexes after oxybuprocaine eye / P. Fernandez-Garcia, A. Cerviño, L. Quiles-Guiñau [et al]. – Text: immediate // Optom Vis Sci. – 2015. – Vol. 92, № 1, P. 89-94.
149. Fernández, J. Corneal biomechanics after laser refractive surgery: Unmasking differences between techniques / J. Fernandez, M. Rodríguez-Vallejo, J. Martínez [et al]. – Text: immediate // J Cataract Refract Surg. – 2018. – Vol. 44(3). – P. 390-398.
150. Fernández, J. Short-term outcomes of small-incision lenticule extraction (SMILE) for low, medium, and high myopia / J. Fernández, A. Valero, J. Martínez. – Text: immediate // Eur. J. Ophthalmol. – 2017. – №2. – P.153-159.
151. Fini, M.E. Collagenolytic/gelatinolytic enzymes in corneal wound healing / M.E. Fini, M.T. Girard, M. Matsubara – Text: immediate // Acta Ophthalmol Suppl. – 1992. – Vol. 202. – P. 26-33.
152. Fini, M.E. Keratocyte and fibroblast phenotypes in the repairing cornea / M.E. Fini. – Text: immediate // Prog Retin Eye Res. – 1999.
153. Frati, L. Selective binding of the epidermal growth factor and its specific effects on the epithelial cells of the cornea / L. Frati, S. Daniele, A. Delogu, I. Covelli. – Text: immediate // Exp Eye Res. – 1972. – Vol. 14. – P. 135-141.
154. Fricke, T.R. Global prevalence of visual impairment associated with myopic macular degeneration and temporal trends from 2000 through 2050 / T.R. Fricke, M. Jong, K.S. [et al]. – Text: immediate // J Ophthalmol. – 2018. – Vol. 102, № 7, P. 855-862.
155. Frings, A. Pyramidal Aberrometry in Wavefront-Guided Myopic LASIK / A. Frings, H. Hassan, B.D. Allan. – Text: immediate // J Refract Surg. – 2020. – Vol. 1, № 36(7). – P. 442-448.

156. Fujikawa, L.S. Fibronectin in healing rabbit corneal wounds / L.S. Fujikawa, C.S. Foster, T.J. Harrist [et al]. – Text: immediate // Lab Invest. – 1981. – Vol. 45. – P. 120-129.
157. Ganesh, S. Results of intraoperative manual cyclotorsion compensation for myopic astigmatism in patients undergoing small incision lenticule extraction (SMILE) / S. Ganesh, S. Brar, A. Pawar. – Text: immediate // J. Refract. Surg. – 2017. – Vol.33. – P.506-512.
158. Garcia-Hirschfeld, J. Neurotrophic influences on corneal epithelial cells / J. Garcia-Hirschfeld, L.G. Lopez-Briones, C. Belmont. – Text: immediate // Exp Eye Res. –1994. – Vol.59. – P. 597-605.
159. Garg, A. Surgical techniques in ophthalmology-Corneal surgery / A. Garg, J. Alio. – Text: immediate // New Delhi Jaypee-highlights medical publishers. – 2010. – P. 323-333.
160. Garrison, B.J. Laser ablation of organic polymers: microscopic models for photochemical and thermal processes / B.J. Garrison, R. Srinivasan. – Text: immediate // J. Appl. Phys. – 1985. – V.
161. Gertnere, J. Refractive lenticule extraction (ReLEx flex) and wavefront-optimized Femto-LASIK: comparison of contrast sensitivity and high-order aberrations at 1 year / J. Gertnere, I. Solomatin, W. Sekundo. – Text: immediate // Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. – 2013. – Vol. 251, № 5. – P. 1437-1442.
162. Ghate, D. Refractive outcomes of Laser in situ keratomileusis after complication flap / D. Ghate, N. Agarwal, R.V. Viapayee. – Text: immediate // J. Cataract. Refract. Surg. – 2005. – Vol 31. – P. 1334-1337.
163. Ghadhfan, F. Laser in situ keratomileusis versus surface ablation: visual outcomes and complications / F. Ghadhfan, A. Al-Rajhi, M.D. Wagoner. – Text: immediate // J Cataract Refract Surg. – 2007. – Vol. 33, № 12. – P. 2041-2048.
164. Gipson, I.K. Adhesive mechanisms of the corneal epithelium / I.K. Gipson. – Text: immediate // Acta Ophthalmol Suppl. – 1992. – P. 13-17.

165. Gipson, I.K. Reassembly of the anchoring structures of the corneal epithelium during wound repair in the rabbit / I.K. Gipson, S. Spurr-Michaud, A. Tsidale [et al]. – Text: immediate // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 1989. – Vol. 30. – P. 425-434.
166. González-Cruces, T. Comparison Between the Wavefront-Optimized and Custom-Q Aspheric Ablation Profiles in Myopic Eyes with Two Different Q-targets: A Contralateral Eye Study / T. Gonzalez-Cruces, A. Villarrubia, A, Sánchez Ventosa [et al]. – J Refract Surg. – 2022. – Vol. 38, № 11. – P. 698-707.
167. Gulmez, M. Comparison of refractive outcomes and high-order aberrations after small incision lenticule extraction and wavefront-guided femtosecond-assisted laser in situ keratomileusis for correcting high myopia and myopic astigmatism / M. Gulmez, A. Tekce, U. Kamis. – Text: immediate // Int Ophthalmol. – 2020. – Vol. 40(12). – P. 3481-3489.
168. Guell, J. ЛАСИК: операция века / J. Guell. – Text: immediate // Новое в офтальмологии. – 2011. – № 3. – С. 53.
169. Guo, H. Corneal biomechanical properties after SMILE versus FLEX, LASIK, LASEK, or PRK: a systematic review and meta-analysis / H. Guo, S.M. Hosseini-Moghaddam, W. Hodge. – Text: immediate // BMC Ophthalmol. – 2019. – Vol. 19. – P. 167.
170. 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 [et al]. – Text: immediate // J Cataract Refract Surg. – 2020. – Vol. 46(3). – P. 419-427.
171. Han, T. Twelve-year global publications on small incision lenticule extraction: A bibliometric analysis / T. Han, L. Zhao, Y. Shen [et al]. – Text: immediate // Front Med (Lausanne). – 2022. – Vol. 8. – P. 990657.
172. Hanna, R. Factors predicting successful customized excimer laser treatment in irregular corneas / R. Hanna, M. Mimouni, A.B. Plaza, J.L. Alió. – Text: immediate // J Cataract Refract Surg. – 2020. – Vol. 46, № 2. P. 241-249.
173. 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]. – Text: immediate // Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. – 2016. – Vol. 254(2). – P. 399-405.
174. Hamam, K.M. Outcome comparison between wavefront-guided and wavefront-optimized photorefractive keratectomy: A systematic review and meta-analysis / K. M. Hamam, M.I. Gbreel, R. Elsheikh [et al]. – Text: immediate // Indian J Ophthalmol. – 2020. – Vol. 68, № 12. – P. 2691-2698.
175. Hamed, A.M. SMILE intraoperative complications: incidence and management / A.M. Hamed, M.A. Heikal, T.T. Soliman [et al]. – Text: immediate // Int J Ophthalmol. – 2019. – Vol. 18, № 12(2). – P. 280-283.
176. 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]. – Text: immediate // Ophthalmology. – 1998. – Vol. 105, № 8. – P. 1512-1522.
177. Hersh, P.S. Results of phase III excimer laser photorefractive keratectomy for myopia. The Summit PRK Study Group / P.S. Hersh, R.D. Stulting, R.F. Steinert [et al]. – Text: immediate // Ophthalmology. – 1997. – Vol. 104, № 10. – P. 1535-1553.
178. 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]. – Text: immediate // Ophthalmology. – 2016. – Vol. 123, № 5. – P. 1036-1042.
179. Holzer, M.P. Femtosecond laserassisted corneal flap cuts: morphology, accuracy and histopathology / M.P. Holzer. – Text: immediate // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2006. – Vol. 47. – P. 2828-2831.
180. Hovanesian, J.A. Symptoms of dry eye and recurrent erosion syndrome after refractive surgery / J.A. Hovanesian, S.S. Shah, R.K. Maloney. – Text: immediate // J Cataract Refract Surg. – 2001. – Vol. 27, № 4. – P. 577-584.
181. Hu, L. Tear menisci and corneal subbasal nerve density in patients after laser in situ keratomileusis / L. Hu, W. Xie, J. Liu [et al]. – Text: immediate // Eye Contact. Lens. – 2015. – Vol. 41(1). P. 51-57.
182. 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. – Text: immediate // BMC Ophthalmol. – 2019. – Vol. 19. – P. 151.
183. Huang, G. Small Incision Lenticule Extraction (SMILE): Myths and Realities / G. Huang, S. Melki. – Text: immediate // Semin Ophthalmol. – 2021. – Vol. 19, № 36(4). – P. 140-148.
184. Huhtala, A. Femtosecond lasers for laser in situ keratomileusis: a systematic review and meta-analysis / A. Huhtala, J. Pietilä, P. Mäkinen, H. Uusitalo. – Text: immediate // Clin Ophthalmol. – 2016. – Vol. 7, № 10. – P. 393-404.
185. Hun, Lee. Relationship Between Decentration and Induced Corneal Higher-Order Aberrations Following Small-Incision Lenticule Extraction Procedure / Lee. Hun, J.C. Roberts [et al]. – Text: immediate // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2018. – Vol. 59(6). – P. 2316-2324.
186. Imanishi, J. Growth factors: importance in wound healing and maintenance of transparency of the cornea / J. Imanishi, K. Kamiyama, I. Iguchi [et al]. – Text: immediate // Prog Retin Eye Res. – 2000. – Vol. 19. –P.113-129.
187. Ivarsen, A. Safety and complications of more than 1500 small-incision lenticule extraction procedures / A. Ivarsen, S. Asp, J. Hjortdal. – Text: immediate // Ophthalmology. – 2014. – Vol. 121. – P. 822-828.
188. Jester, J.V. Corneal stromal wound healing in refractive surgery: the role of myofibroblasts / J.V. Jester, W.M. Petroll, H.D. Cavanagh. – Text: immediate // Prog Retin Eye Res. – 1999. – Vol. 18. – P. 311-356.
189. Jester, J.V. Expression of alpha-smooth muscle (alpha-SM) actin during corneal stromal wound healing / J.V. Jester, W.M. Petroll, P.A. Barry [et al]. – Text: immediate // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 1995. – Vol. 36. – P. 809-819.
190. Jester, J.V. Myofibroblast differentiation modulates keratocyte crystallin protein expression, concentration, and cellular light scattering / J.V. Jester, D. Brown, A. Pappa [et al]. – Text: immediate // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2012. – Vol. 53. – P. 770-778.
191. 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.Y. Kang [et al]. – Text: immediate // Am J Ophthalmol. – 2017. – Vol. 179. – P. 159-170.
192. Jiang, J. Comparison of visual quality after Femto-LASIK and TransPRK in patients with low and moderate myopia / J. Jiang, V. Jhanji, L. Sun L. – Text: immediate // Int Ophthalmol. – 2020. – Vol. 40, № 6. – P.1419-1428.
193. Juan, A. The effect of anesthetic eye drop instillation on the distribution of corneal thickness / A. Juan [et al]. – Text: immediate // Cornea. – 2013. – Vol. 32, № 5. – P. 102-105.
194. Kahuam-López, N. Laser-assisted in-situ keratomileusis (LASIK) with a mechanical microkeratome compared to LASIK with a femtosecond laser for LASIK in adults with myopia or myopic astigmatism / N. Kahuam-Lopez, A. Navas, C. Castillo-Salgado [et al]. – Text: immediate // Cochrane Database Syst Rev. – 2020. – Vol. 7, № 4(4). – P. CD012946.
195. Kalyvianaki, M.I. Comparison of Epi-LASIK and off-flap Epi-LASIK for the treatment of low and moderate myopia / M.I. Kalyvianaki, G.D. Kymionis, G.A. Kounis [et al]. – Text: immediate // Ophthalmology. – 2008. – Vol. 115, № 12. – P. 2174-1280.
196. Kamiya, K. Visual and refractive outcomes of femtosecond lenticule extraction and small-incision lenticule extraction for myopia / K. Kamiya, K. Shimizu, A. Igarashi [et al]. – Text: immediate // Am J Ophthalmol. – 2014. – Vol. 157, № 1. – P. 128-134.
197. Kang, S-W. Clinical analysis of central islands after laser in situ keratomileusis / S-W. Kang, E-S. Ching, W-J. Kim. – Text: immediate // Journ. of Cat. and Refr. Surg. – 2000. – Vol.26, № 7. – P. 536-542.
198. Kang, M.J. Comparison of Corneal Wavefront-optimized and Wavefront-guided Alcohol-assisted Photorefractive Keratectomy Using Schwind Amaris 750S Laser for Myopia / M.J. Kang, J. Hwang, S.H. Chung. – Text: immediate // Korean J Ophthalmol. – 2020. – Vol. 34, № 3. – P. 210-218.
199. Kasetsuwan, N. Excimer laser photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis for myopia and astigmatism / N. Kasetsuwan, V. Puangsricharn,

- L. Pariyfrfnok. – Text: immediate // J.Med. Assoc. Thai. – 2000. – Vol.83, №2. – P. 182-192.
200. Kato, N. Five-year outcome of LASIK for myopia / N. Kato, I. Toda, Y. Hori-Komai. – Text: immediate // Ophthalmology. – 2008. – Vol. 115, № 5. – P. 839-844.
201. Khalifa, M.A. Comparative Analysis of the Clinical Outcomes of SMILE and Wavefront-Guided LASIK in Low and Moderate Myopia / M.A. Khalifa, A. Ghoneim, M. Shafik Shaheen [et al]. – Text: immediate // J Refract Surg. – 2017. – Vol. 1, № 33(5). – P. 298-304.
202. Khamar, P. Biomechanics of LASIK flap and SMILE cap: a prospective, clinical study / P. Khamar, R. Shetty, R. Vaishnav [et al]. – Text: immediate // J Refract Surg. – 2019. – Vol. 35(5). P. 324-332.
203. Kim, T.I. Refractive surgery / T.I. Kim, J.L. Alió Del Barrio, M. Wilkins. – Text: immediate // Lancet. – 2019. – Vol. 18, № 393. –P. 2085-2098.
204. Kim, W.J. Effect of PDGF, IL-1 alpha, and BMP2/4 on corneal fibroblast chemotaxis: expression of the platelet-derived growth factor system in the cornea / W.J. Kim, R.R. Mohan, S.E. Wilson. – Text: immediate // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 1999. – Vol. 40. – P. 1364-1372.
205. Kinoshita, S. Paracrine role of keratinocyte growth factor in rabbit corneal epithelial cell growth / S. Kinoshita, M. Kita [et al]. – Text: immediate // Exp Eye Res. – 1994. – Vol. 59. – P. 385-391.
206. Kitazawa, Y. Cooling effect on excimer laser photorefractive keratectomy / Y. Kitazawa, E. Maekawa, S. Sasaki [et al]. – Text: immediate // J Cataract Refract Surg. – 1999. – Vol. 25, № 10. – P. 1349-1355.
207. Knorz, M.C. Laser in situ keratomileusis for moderate and high myopia and myopic astigmatism / M.C. Knorz, B. Wiesinger, A. Liermann [et al]. – Text: immediate // Ophthalmology. – 1998. – Vol. 105, № 5. – P. 932-940.
208. Knupp, C. The architecture of the cornea and structural basis of its transparency / C. Knupp, C. Pinali, P.N. Lewis [et al]. – Text: immediate // Adv Protein Chem Struct Biol. – 2009. – Vol. 78. – P. 25-49.

209. Kojima, T. Control-matched analysis of laser in situ keratomileusis outcomes in high myopia / T. Kojima, J.A. Hallak, D.T. Azar. – Text: immediate // *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. – 2008. – Vol. 34, № 4. – P. 544-550.
210. Krueger, R.R. The picosecond laser for nonmechanical laser in situ keratomileusis / R.R. Krueger, T. Juhasz, A. Gualano. – Text: immediate // *J Refract Surg*. – 1998. – Vol. 14/. – P. 467-469.
211. Kurtz, R.M. Lamellar refractive surgery with scanned intrastromal picosecond and femtosecond laser pulses in animal eyes / R.M. Kurtz, C. Horvath, H.H. Liu. – Text: immediate. – *J Refract Surg*. – 1998. – Vol. 14. – P. 541-548.
212. Kurtz, R.M. The story of IntraLase / R. M. Kurtz. – Text: immediate // *J. Cataract. Refract. Surg. Today*. – 2002. – Vol
213. Kuwabara, T. Sliding of the epithelium in experimental corneal wounds / T. Kuwabara, D.G. Perkins, D.G. Cogan. – Text: immediate // *Invest Ophthalmol*. – 1976. – Vol. 15. – P. 4-14.
214. Kymionis, G.D. Effect of excimer laser repetition rate on outcomes after photorefractive keratectomy / G.D. Kymionis [et al]. – Text: immediate // *Journal of cataract and refractive surgery*. – 2008. – Vol. 34, № 6. – P. 916-919.
215. Kymionis, G.D. Femtosecond laser technology in corneal refractive surgery: a review / G.D. Kymionis, V.P. Kankariya, A.D. Plaka, D.Z. Reinstein. – Text: immediate // *J Refract Surg*. – 2012. – Vol. 28, № 12. – P. 912-920.
216. Lamparter, J. Komplikationen nach Laser-in-Situ-Keratomileusis (LASIK): Ergebnisse einer Metaanalyse zu Inzidenzen und Folgekosten [Complications after laser in situ keratomileusis (LASIK): results of a meta-analysis on incidences and expectable costs] / J. Lamparter, H.B. Dick, F. Krummenauer. – Text: immediate // *Klin Monbl Augenheilkd*. – 2007. – Vol. 224, № 8. – P. 627-635.
217. Li, M. Confocal comparison of corneal reinnervation after small incision lenticule extraction (SMILE) and femtosecond laser in situ keratomileusis (FS-LASIK) / M. Li, L. Niu, B. Qin [et al]. – Text: immediate // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, № 12.

218. Li, M. Five-year results of small incision lenticule extraction (SMILE) and femtosecond laser LASIK (FS-LASIK) for myopia / M. Li, Y. Chen, H. Miao [et al]. – Text: immediate // *Acta Ophthalmol.* – 2019. – Vol. 97, № 3. – e373-e380.
219. Lió, J.L. Ten-year follow-up of laser in situ keratomileusis for myopia of up to -10 diopters / J.L. Lio, O. Muftuoglu, D. Ortiz [et al]. – *Am J Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 145, № 1. – P. 46-54.
220. Liu, G.S. Beta adrenoceptors and regenerating corneal epithelium / G.S. Liu, G.E. Trope, P.K. Basu. – Text: immediate // *J Ocul Pharmacol.* – 1990. – Vol. 6. – P. 101-112.
221. Lubatschowski, H. Application of ultrashort laser pulses for intrastromal refractive surgery / H. Lubatschowski, G. Maatz, A. Heisterkamp [et al]. – Text: immediate // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* – 2000. – Vol. 238, № 1. – P. 33-39.
222. Lubatschowski, H. 193 nm Excimer-laserphotoablation der Hornhaut. Spektrum und Transmissionsverhalten von Sekundärstrahlung [193 nm Excimer laser photoablation of the cornea. Spectrum and transmission behavior of secondary irradiation] / H. Lubatschowski, O. Kermani. – Text: immediate // *Ophthalmologe.* – 1992. – Vol. 89(2). – P. 134-138.
223. 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 [et al]. – Text: immediate // *J Refract Surg.* – 2018. – Vol. 1, № 34(6). – P. 393-399.
224. Maatz, G. Chemical and physical side effects at application of ultrashort laser pulses for intrastromal refractive surgery / G. Maatz, A. Heisterkamp [et al]. – Text: immediate // *J. Opt. A: Pure Appl. Opt.* – 2000. – Vol. 2. – P. 59-64.
225. Mak, C.Y. Epidemiology of myopia and prevention of myopia progression in children in East Asia: a review / C.Y. Mak, J.C. Yam, L.J. Chen [et al]. – Text: immediate // *Hong Kong Med J.* – 2018. – Vol. 24, № 6. – P. 602-609.

226. Maldonado-Codina, C. Thermal consequences of photorefractive keratectomy / C. Maldonado-Codina, P.B. Morgan. – Text: immediate // *Cornea*. – 2001. – Vol. 20 – P. 509-515.
227. Manche, E. Recent advances in wavefront-guided LASIK / E. Manche, J. Roe. – Text: immediate // *Curr Opin Ophthalmol*. – 2018. – Vol. 29, № 4. – P. 286-291.
228. McGee, H.T. Toxicities of topical ophthalmic / H.T. McGee, F.W. Fraunfelder. – Text: immediate // *Expert Opin Drug Saf*. – 2007. – Vol. 6, № 6. – P. 637-640.
229. Mehta, J.S. Femtosecond lasers in corneal and refractive surgery. (Unpublished Doctoral thesis, City, University of London). <https://openaccess.city.ac.uk/id/eprint/21506>
230. Messerschmidt-Roth, A. Three years follow-up study after refractive small incision lenticule extraction (SMILE) using 500 kHz femtosecond laser in “fast mode” / A. Messerschmidt-Roth, W. Sekundo, A. Lazaridis, S. Schulze. – Text: immediate // *Klinische Monatsblätter Für Augenheilkunde*. – 2017. – Vol. 234. – P. 102-108.
231. Meyer, B. Refractive outcomes of an advanced aspherically optimized profile for myopia corrections by LASIK: a retrospective comparison with the standard aspherically optimized profile / B. Meyer, G.S. Langeweyde, M. Wotke. – Text: immediate // *Clinical Ophthalmology*. – 2015. – Vol. 9. – P. 379-92.
232. Mindel, J.S. Variability of choline acetyltransferase in ocular tissues of rabbits, cats, cattle and humans / J.S. Mindel, T.W. Mittag. – Text: immediate // *Exp Eye Res*. – 1977. – Vol. 24. – P. 25-33.
233. Mohan, R.R. Apoptosis in the cornea: further characterization of Fas/Fas ligand system / R.R. Mohan, Q. Liang, W.J. Kim [et al]. – Text: immediate // *Exp Eye Res*. – 1997. – Vol. 65. – P. 575-589.
234. Mohan, R.R. Modulation of TNF-alpha-induced apoptosis in corneal fibroblasts by transcription factor NF-kappaB / R.R. Mohan, W.J. Kim [et al]. – Text: immediate // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2000. – Vol. 41. – P. 1327-1334.

235. Møller-Pedersen, T. Confocal microscopic characterization of wound repair after photorefractive keratectomy / T. Moller-Pedersen, H.F. Li, W.M. Petroll. – Text: immediate // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 1998. – Vol. 39(3). – P. 487-501.
236. Morgan, I.G. The epidemics of myopia: aetiology and prevention / I.G. Morgan, A.N. French, R.S. Ashby [et al]. – Text: immediate // *Prog Retin Eye Res.* – 2018. – Vol. 62. – P. 134-149.
237. Moshirfar, M. Visual outcomes after wavefront-guided photorefractive keratectomy and wavefront-guided laser in situ keratomileusis: Prospective comparison / M. Moshirfar, J.A. Schliesser, J.C. Chang [et al]. – Text: immediate // *J Cataract Refract Surg.* – 2010. – Vol. 36, № 8. – P. 1336-1343.
238. Muller, L.J. Novel aspects of the ultrastructural organization of human corneal keratocytes / L.J. Muller, L. Pels, G.F. Vrensen. – Text: immediate // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 1995. – Vol. 36. – P. 2557-2567.
239. Naidoo, K.S. Potential Lost Productivity Resulting from the Global Burden of Myopia: Systematic Review, Meta-analysis, and Modeling / K.S. Naidoo, T.R. Fricke, K.D. Frick [et al]. – Text: immediate // *Ophthalmology.* – 2019. – Vol. 126, № 3. – P. 338-346.
240. Nakagawa, S. Actin organization in migrating corneal epithelium of rabbits in situ / S. Nakagawa, T. Nishida, R. Manabe. – Text: immediate // *Exp Eye Res.* – 1985. – Vol. 41. – P. 335-343.
241. Nishida, T. Synergistic effects of substance P with insulin-like growth factor-1 on epithelial migration of the cornea / T. Nishia, M. Nakamura [et al]. – Text: immediate // *J Cell Physiol.* – 1996. – Vol. 169. – P. 159-166.
242. Nishimura, T. Effects of hepatocyte growth factor, transforming growth factor-beta1 and epidermal growth factor on bovine corneal epithelial cells under epithelial-keratocyte interaction in reconstruction culture / T. Nishimura, S. Toda, T. Mitsumoto [et al]. – Text: immediate // *Exp Eye Res.* – 1998. – Vol. 66. – P. 105-116.

243. O'Keefe, M. Laser epithelial keratomileusis in 2010 - a review / M. O'Keefe, C. Kirwan. – Text: immediate // Clin Exp Ophthalmol. – 2010. – Vol. 38, № 2. – P. 183-191.
244. Ou, J.I. Zernike versus Fourier treatment tables for myopic patients having CustomVue wavefront laser in situ keratomileusis with the S4 excimer laser / J.I. Ou, E.E. Manche. – Text: immediate // J Cataract Refract Surg. – 2007. – Vol. 33, № 4. – P. 654-657.
245. Ozulken, K. Comparison of Wavefront-Optimized Ablation and Topography-Guided Contoura Ablation with LYRA Protocol in LASIK / K. Ozulken, E. Yuksel, K. Tekin [et al]. – Text: immediate // J Refract Surg. – 2019. – Vol. 1, № 35(4). – P. 222-229.
246. Päällysaho, T. Epithelial cell-substrate adhesion in the cornea: localization of actin, talin, integrin, and fibronectin / T. Päällysaho, D.S. Williams. – Text: immediate // Exp Eye Res. – 1991. – Vol. 52. – P. 261-267.
247. Pallikaris, I.G. Epi-LASIK: comparative histological evaluation of mechanical and alcohol-assisted epithelial separation / I.G. Pallikaris, I.I. Naoumidi, M.I. Kalyvianaki, V.J. Katsanevaki. – Text: immediate // J Cataract Refract Surg. – 2003. – Vol. 29, № 8. – P. 1496-1501.
248. Pallikaris, I.G. Epi-LASIK: preliminary clinical results of an alternative surface ablation procedure / I.G. Pallikaris, M.I. Kalyvianaki, V. J. Katsanevaki. – Text: immediate // J Cataract Refract Surg. – 2005. – Vol. 31, № 5. – P. 879-885.
249. Pallikaris, I.G. Induced optical aberrations following formation of a laser in situ keratomileusis flap / I.G. Pallikaris, G.D. Kymionis, S.I. Panagopoulou [et al]. – Text: immediate // J Cataract Refract Surg. – 2002. – Vol. 28, № 10. – P. 1737-1741.
250. Pallikaris, I.G. Laser in situ keratomileusis to treat myopia: early experience / I.G. Pallikaris, D.S. Siganos. – Text: immediate // J. Cataract Refract. Surg. – 1997. – V. 23. – № 1. – P. 39-49.

251. 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. – Text: immediate // *Journal of Refractive Surgery*. – 2015. – Vol. 31. – P. 719-724.
252. Pepose, J. Comparing femtosecond lasers / J. Pepose, H. Lubatschowski. – Text: immediate // *Cataract&Refractive Surgery Today*. – 2008. – Vol. 10. – P. 45-51.
253. Pérez-Izquierdo, R. Influence of preoperative astigmatism type and magnitude on the effectiveness of SMILE correction / R. Perez- Izquierdo, M. Rodríguez-Vallejo, A. Matamoros [et al]. – Text: immediate // *J Refract Surg*. – 2019. – Vol. 35(1). – P. 40-47.
254. Porges, Y. Phototherapeutic keratectomy with mitomycin C for corneal haze following photorefractive keratectomy for myopia / Y. Porges, O. Ben-Haim, A. Hirsh, S. Levinger. – Text: immediate // *J Refract Surg*. – 2003. – Vol. 19., № 1. – P. 40-43.
255. Price, M.O. Three-Year Longitudinal Survey Comparing Visual Satisfaction with LASIK and Contact Lenses / M.O. Price, D.A. Price, F.A. Bucci [et al]. – Text: immediate // *Ophthalmology*. – 2016. – Vol. 123, № 8. – P.1659-1666.
256. Priscilla, J.J. Time trends on the prevalence of myopia in India - A prediction model for 2050 / J.J. Priscilla, P.K. Verkicharla. – Text: immediate // *Ophthalmic Physiol Opt*. – 2021. – Vol. 41, № 3. – P. 466-474.
257. Qian, Y. Comparison of efficacy and visual outcomes after SMILE and FS-LASIK for the correction of high myopia with the sum of myopia and astigmatism from -10.00 to -14.00 dioptres / Y. Qian, X. Chen, R.K. Naidu, X. Zhou. – Text: immediate // *Acta Ophthalmol*. – 2020. – Vol. – 98(2). – P. 161-172.
258. Ramirez-Miranda, A. Refractive Lenticule Extraction Complications / A. Ramirez-Miranda, T. Ramirez-Luquin, A. Navas, E.O. Graue-Hernandez. – Text: immediate // *Cornea*. – 2015. – Vol. 34, Suppl 10. – P. 65-67.
259. Randleman, J.B. Risk factors and prognosis for corneal ectasia after LASIK / J.B. Randleman, B. Russell, M.A. Ward [et al]. – Text: immediate // *Ophthalmology*. – 2003. – Vol 110, № 2. – P. 267-275.

260. Rao, S.N. Early onset ectasia following laser in situ keratomileusis: case report and literature review / S.N. Rao, R.J. Epstein. – Text: immediate // J Refract Surg. – 2002. – Vol. 18, № 2. – P. 177-184.
261. Ratkay-Traub, I. First clinical results with the femtosecond neodymium-glass laser in refractive surgery / I. Ratkay-Traub, I.E. Ferincz, T. Juhasz [et al]. – Text: immediate // J Refract Surg. – 2003. – Vol. 19. – P. 94-103.
262. Reidy, J.J. Effect of topical beta blockers on corneal epithelial wound healing in the rabbit / J.J. Reidy, J. Zarzour, H.W. Thompson [et al]. – Text: immediate // Br J Ophthalmol. – 1994. – Vol. 78. – P. 377-380.
263. Reinstein, D. Long-term visual and refractive outcomes after LASIK for high myopia and astigmatism from -8.00 to -14.25 D / D. Reinstein, G. Carp, T. Archer [et al]. – Text: immediate // Journal of Refractive Surgery. – 2016. – Vol. 32, № 5. – P. 290-297.
264. 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. – Text: immediate // J Refract Surg. – 2013. – Vol. 29(7). – P. 454-460.
265. Reinstein, D.Z. Small incision lenticule extraction (SMILE) history, fundamentals of a new refractive surgery technique and clinical outcomes / D.Z. Reinstein, T.J. Archer, M. Gobbe. – Text: immediate // Eye Vis (Lond). – 2014. –
266. Roe, J.R. Randomized, Contralateral Eye Comparison of Wavefront-Guided and Wavefront-Optimized Laser in Situ Keratomileusis / J.R. Roe, E.E. Manche. – Text: immediate // Am J Ophthalmol. – 2019. – Vol. 207. – P.175-183.
267. Rupal, Shah. History and results; Indications and contraindications of SMILE compared with LASIK / Shah. Ruapl. – Text: immediate // Asia-Pacific Journal of Ophthalmology. – 2019. – Vol.8(5). – P. 371-376.
268. Sahay, P. Complications of laser-assisted in situ keratomileusis / P. Sahay, R.K. Bafna, J.C. Reddy [et al]. – Text: immediate // Indian J Ophthalmol. – 2021. – Vol. 69, № 7. – P. 1658-1669.

269. Salah-Mabed, I. Anatomical and Visual Outcomes after LASIK Performed in Myopic Eyes with the WaveLight® Refractive Suite (Alcon® Laboratories Inc., USA) / I. Salah-Mabed, S. Moran, E. Perez [et al]. – Text: immediate // *J Ophthalmol.* – 2020. – Vol. 3. –
270. Sáles, C.S One-year outcomes from a prospective, randomized, eye-to-eye comparison of wavefront-guided and wavefront-optimized LASIK in myopes / C.S. Sales, E.E. Manche. – Text: immediate // *Ophthalmology.* – 2013. – Vol 120, № 12. P. 2396-2402.
271. Sato, T. Anterior-posterior incision of the cornea for myopia / T. Sato, H. Shibata, R. Akiyama. – Text: immediate // *Acta Soc. Ophthalmol. Jap.* – 1952. – V. 56. – P. 1137-1141.
272. Sato, T. New surgical approach to myopia / T. Sato, K. Akiyama, H.A. Shibata. – Text: immediate // *Am. J. Ophthalmol.* – 1953. – V. 36.– № 5. – P. 823-829.
273. Saw, S.M. Prevention and management of myopia and myopic pathology / S.M. Saw, S. Matsumura, Q.V. Hoang. – Text: immediate // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2019. –Vol. 60. – P. 488-499.
274. Shalaby, A. Mitomycin C in photorefractive keratectomy / A. Shalaby, G.B. Kaye, H.V. Gimbel. – Text: immediate // *J Refract Surg.* – 2009. – Vol. 25, № 1. – S 93-97.
275. Schallhorn, S.C. Avoidance, recognition, and management of LASIK complications / S.C. Schallhorn, E.C. Amesbury, D.J. Tanzer. – Text: immediate // *Am J Ophthalmol.* – 2006. – Vol. 141. – № 4. – P. 733-739.
276. Schallhorn, J.M. Topography-Guided LASIK, and Wavefront-Guided LASIK: Review of Clinical Outcomes in Premarket Approval FDA Studies SMILE / J.M. Schallhorn, S. Seifert, S.C. Schallhorn. – Text: immediate // *J Refract Surg.* – 2019. – Vol. 1, № 35(11). – P. 690-698.
277. Schwiegerling, J. Gaussian weighting of ocular wave-front measurements / J. Schwiegerling. – Text: immediate // *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis.* – 2004. – Vol. 21, № 11. – P. 2065-2072.

278. Seiler, T. Grenzen von SMILE (Small Incision Lenticule Extraction) [Limitations of SMILE (Small Incision Lenticule Extraction)] / T. Seiler, T. Koller, V.V. Wittwer. – Text: immediate // *Klin Monbl Augenheilkd.* – 2017. – Vol. 234(1). – P. 125-129.
279. 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 [et al]. – Text: immediate // *J Cataract Refract Surg.* – 2008. – Vol. 34, № 9. – P.1513-1520.
280. 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. Secundo, K.S. Kunert, M. Blum. – Text: immediate // *Br J Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 95. – P. 335-339.
281. 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 [et al]. – Text: immediate // *J Refract Surg.* – 2017. – Vol. 33(7). – P. 444-453.
282. Shah, R. History and Results; Indications and Contraindications of SMILE Compared with LASIK / R. Shah. – Text: immediate // *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* – 2019. – Vol. 8, № 5. – P. 371-376.
283. Shetty, R. Wavefront-Guided LASIK Has Comparable Ocular and Corneal Aberrometric Outcomes but Better Visual Acuity Outcomes Than SMILE in Myopic Eyes / R. Shetty, H. Matalia, C. Nandini [et al]. – Text: immediate // *J Refract Surg.* – 2018. – Vol.1;34(8). – P. 527-532.
284. Shortt, A.J. Evidence for superior efficacy and safety of LASIK over photorefractive keratectomy for correction of myopia / A.J. Shortt, C. Bunce, B.D. Allan. – Text: immediate // *Ophthalmology.* – 2006. – Vol. 113, № 11. – P. 1897-1908.
285. Shtein, R.M. Association of surgeon experience with outcomes of femtosecond LASIK / R.M. Shtein, M.M. Michelotti, A. Kaplan, S.I. Mian. – Text:

- immediate // *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. – 2012. – Vol. 43, № 6. – P. 489-494.
286. Sia, R.K. Visual outcomes after SMILE from the first-year experience at a U.S. military refractive surgery center and comparison with PRK and LASIK outcomes / R.K. Sia, D.S. Ryan, H. Beydoun [et al]. – Text: immediate // *J Cataract Refract Surg*. – 2020. – Vol. 46, № 7. – P. 995-1002.
287. Sioufi, K. *Femtosecond Lasers in Cornea & Refractive Surgery* / K. Sioufi, L. Zheleznyak, S. MacRae. – Text: immediate // *Experimental Eye Research*. – 2001. – Vol. – 205. – P. 108477.
288. Slade, S.G. The use of the femtosecond laser in the customization of corneal flap in laser in situ keratomileusis / S.G. Slade. – Text: immediate // *Curr Opin Ophthalmol*. – 2007. – Vol.18, № 4. – P.314-317.
289. Soong, H.K. *Femtosecond lasers in ophthalmology* / H.K. Soong, J.B. Malta. – Text: immediate // *Am J Ophthalmol*. – 2009. – Vol. 147, № 2. – P. 189-197.
290. Soong, H.K. Vinculin in focal cell-to-substrate attachments of spreading corneal epithelial cells / H.K. Soong. – Text: immediate // *Arch Ophthalmol*. – 1987. – Vol. 105. – P. 1129-1132.
291. Song, J. Small Incision Lenticule Extraction (SMILE) versus Laser Assisted Stromal In Situ Keratomileusis (LASIK) for astigmatism corrections: A Meta-analysis / J. Song, H. Cao, X. Chen [et al]. – Text: immediate // *Am J Ophthalmol*. – 2022. – Vol. 18. – P. 9394.
292. Spuru, B. Biomechanical Differences Between Femtosecond Lenticule Extraction (FLEx) and Small Incision Lenticule Extraction (SmILE) Tested by 2D-Extensometry in Ex Vivo Porcine Eyes / B. Spuru, S. Kling, F. Hafezi, W. Sekundo. – Text: immediate // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2017. – Vol. 1, № 58(5). – P. 2591-2595.
293. Srinivasan, R. Ablation and etching of polymethylmethacrylate by very short (160 fs) ultraviolet (308 nm) laser pulses / R. Srinivasan, E. Sutcliff, B. Braren. – Text: immediate // *Appl. Phys. Lett*. – 1987. – V. 51. – P. 1285-1287.

294. Srinivasan, R. Mechanism of the ultraviolet laser ablation of polymethyl methacrylate at 193 and 248 nm: laser-induced fluorescence analysis, chemical analysis, and doping studies / R. Srinivasan, B. Braren, R.W. Dreyfus [et al]. – Text: immediate // *J. Opt. Soc. Am.* – 1986. – Vol. B3. – P. 785-791.
295. Stern, D. Corneal ablation by nanosecond, picosecond, and femtosecond lasers at 532 and 625 nm / D. Stern, R.W. Schoenlein, C.A. Puliafito [et al]. – Text: immediate // *Arch Ophthalmol.* – 1989. – Vol. 107(4). – P. 587-592.
296. Stramer, B.M. Molecular mechanisms controlling the fibrotic repair phenotype in cornea: implications for surgical outcomes / B.M. Stramer, J.D. Zieske, J.C. Jung [et al]. – Text: immediate // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2003. – Vol.44. – P. 4237-4246.
297. Straub, L. New generation of femtosecond lasers emerges / L. Straub // *J. Cataract & Refractive Surgery Today Europe.* – 2010. – September. – P.55-63.
298. Strickland, G. Mourou Compression of amplified chirped optical pulses / G. Strickland. – Text: immediate // *Optics communications.* – 1985. – Vol. 55, № 6. – P. 447-449.
299. Stulting, R.D. Standardized Graphs and Terms for Refractive Surgery Results / R.D. Stulting, W.J. Dupps, T. Kohnen, N. Mamalis [et al] // *Cornea.* – 2011. – Vol. 30, № 8. – P. 945-947.
300. Sugar A. Ultrafast (femtosecond) laser refractive surgery. *Curr Opin Ophthalmol* 2002; 13(4): 246–249.
301. Tahzib, N. Functional outcomes and patient satisfaction after laser in situ keratomileusis for correction of myopia / N. Tahzib, S. Bootsma, F. Eggink [et al]. – Text: immediate // *Journal of Cataract & Refractive Surgery.* – 2005. – Vol. 31, № 10. – P. 1943-1951.
302. Talley, A.R. Results one year after using the 193-nm excimer laser for photorefractive keratectomy in mild to moderate myopia / A.R. Talley, D.R. Hardten, N.A. Sher [et al]. – Text: immediate // *Am. J. Ophthalmol.* – 1994. – V. 118. – P. 304-311.

303. Taneri, S. Evolution, techniques, clinical outcomes, and pathophysiology of LASEK: review of the literature / S. Taneri, J.D. Zieske, D.T. Azar. – *Surv Ophthalmol.* – 2004. – Vol. 49, № 6. – P. 576-602.
304. Taneri, S. PRK, LASIK, SMILE im Langzeitverlauf [Long-term outcomes of PRK, LASIK and SMILE] / S. Taneri, J. Knepper, A. Rost, H.B. Dick. – Text: immediate // *Ophthalmologe.* – 2022. – Vol. 119, № 2. – P. 163-169.
305. Teus, M.A. Comparison of visual results between laser-assisted subepithelial keratectomy and epipolis laser in situ keratomileusis to correct myopia and myopic astigmatism / M.A. Teus, L. de Benito-Llopis, M. García-González. – Text: immediate // *Am J Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 146. – № 3. – P. 357-362.
306. Theo, G. Seiler Excimer Laser in der Ophthalmologie / G. Theo, T. Bende. – Text: immediate // *Biomedical Engineering.* – 1986. – Vol. 31(s1). – P. 68-69.
307. Tian, Han. Three-year outcomes of small incision lenticule extraction (SMILE) and femtosecond laser-assisted laser in situ keratomileusis (FS-LASIK) for myopia and myopic astigmatism / Han. Tian, Ye Xu, Xiao Han [et al]. – Text: immediate // *British Journal of Ophthalmology.* – 2019. – Vol. 103(4). – P. 565-568.
308. Tinne, N. Interaction mechanisms of cavitations bubbles induced by spatially and temporally separated fs-laser pulses / N. Tinne, B. Kaune, A. Kruger, T. Ripken. – Text: immediate // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, № 12. – P. 26.
309. Toda, I. Dry Eye After LASIK / I. Toda. – Text: immediate // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2018. – Vol. 1, № 59(14). – P. 109-115.
310. Tomas-Juan, J. Corneal regeneration after photorefractive keratectomy: a review / J. Tomas-Juan, A. Murueta-Goyena Larrañaga, L. Hanneken. – Text: immediate // *J. Optom.* – 2015. – Vol.8, № 3. – P. 149-169.
311. Trockel, S. Excimer laser surgery of cornea / S. Trockel, R. Shrinivasan, B.A. Braren. – Text: immediate // *Am. J. Ophthalmol.* – 1983. – Vol. 96. – P. 710-715.
312. Trockel, S. Laser surgery of cornea / S. Trockel // *Refractive keratoplasty.* N.-Y.: Churchill Living stoneed., 1987. – P. 273-298. Text: immediate.

313. Vesaluoma, M. Release of TGF-beta 1 and VEGF in tears following photorefractive keratectomy / M. Vesaluoma, A.M. Teppo, C. Grönhagen-Riska [et al]. – Text: immediate // *Curr Eye Res.* – 1997. – Vol. 16. – P. 19-25.
314. 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. – Text: immediate // *Acta Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 92. – P. 21.
315. 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]. – Text: immediate // *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology.* –2013. –Vol. 251(11). – P. 2591-2600.
316. Vogel, A. Intraocular photodisruption with picosecond and nanosecond laser pulses: tissue effects in cornea, lens, and retina / A. Vogel, M.R. Capon MR, M.N. Asiyo-Vogel, R. Birngruber. – Text: immediate // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 1994. – Vol. 35, № 7. P. 3032-3044.
317. Von, J.B. Corneal architecture of femtosecond laser and microkeratome flaps imaged by anterior segment optical coherence tomography / J.B. Von, T. Kobnen. – Text: immediate // *J. Cataract Refract.Surg.* – 2009. – Vol. 35, № 1. – P. 35-41.
318. Wang, J. How to Conduct School Myopia Screening: Comparison Among Myopia Screening Tests and Determination of Associated Cutoffs / J. Wang, H. Xie, I. Morgan [et al.]. – Text: immediate // *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* – 2022. – Vol.11, № 1. – P. 12-18.
319. Wang, Y. Incidence and management of intraoperative complications during small-incision lenticule extraction in 3004 cases / Y. Wang, J. Ma, J. Zhang [et al]. – Text: immediate // *J Cataract Refract Surg.* – 2017. – Vol. 43, № 6. – P. 796-802.
320. Waring, G.O. Standardized graphs and terms for refractive surgery results / G.O. Waring, D.Z. Reinstein, W.J. Dupps [et al]. – Text: immediate // *Journal of refractive surgery.* – 2011. –Vol.27, №1. – P. 7-9.

321. Wen, D. Postoperative Efficacy, Predictability, Safety, and Visual Quality of Laser Corneal Refractive Surgery: A Network Meta-analysis / D. Wen, C. McAlinden, I. Flitcroft [et al]. – Text: immediate // *Am J Ophthalmol.* – 2017. – Vol. 178. – P. 65-78.
322. Wilkinson, J.M. Refractive Eye Surgery: Helping Patients Make Informed Decisions About LASIK / J.M. Wilkinson, E.W. Cozine, A.R. Kahn. – Text: immediate // *Am Fam Physician.* – 2017. – Vol.15, № 95(10). – P. 637-644.
323. Wilson, S.E. Keratocyte apoptosis: implications on corneal wound healing, tissue organization, and disease / S.E. Wilson, W.J. Kim. – Text: immediate // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 1998. – Vol. 39. – P. 220-226.
324. Wilson, S.E Sporadic diffuse lamellar keratitis (DLK) after LASIK / S.E. Wilson, R.Jr. Ambrósio. – Text: immediate // *Cornea.* – 2002. – Vol. 21, № 6. – P.560-563.
325. Wojciechowski, R. Nature and nurture: the complex genetics of myopia and refractive error / R. Wojciechowski. – Text: immediate // *Clin Genet.* –2011. – Vol. 79. –P. 301-320.
326. Wu, P.C. Epidemiology of Myopia / P.C. Wu, H.M. Huang, H.J. Yu [et al]. – Text: immediate // *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* – 2016. – Vol. 5, № 6. – P. 386-393.
327. Xi, L. Clinical outcomes of Transepithelial photorefractive keratectomy to treat low to moderate myopic astigmatism / L. Xi, C. Zhang, Y. He. – Text: immediate // *BMC Ophthalmol.* – 2018. – Vol. 9, № 18(1). – P. 115.
328. Xi, L. Single-step Transepithelial photorefractive keratectomy in the treatment of mild, moderate, and high myopia: six month results / L. Xi, C. Zhang, Y. He. – Text: immediate // *BMC Ophthalmol.* – 2018. – Vol. 28, № 18(1). – P: 209.
329. Xia, F. Four-Year Outcomes of Small Incision Lenticule Extraction for Extreme High Myopia and Myopic Astigmatism / F. Xia, B. Qin, J. Shang [et al]. – Text: immediate // *Front Med (Lausanne).* – 2020. – Vol. 16. – P. 575779.
330. Xu, J. Effect of cyclotorsion compensation with a novel technique in small incision lenticule extraction surgery for the correction of myopic astigmatism / J.

- Xu, F. Liu, M. Liu [et al]. – Text: immediate // J Refract Surg. – 2019. – Vol. 35(5). – P. 301-308.
331. Xu, L. Design, methodology, and baseline of whole city-million scale children and adolescents myopia survey (CAMS) in Wenzhou, China / L. Xu, Y. Zhuang, G. Zhang [et al]. – Text: immediate // Eye Vis (Lond). – 2021. – Vol. 19, № 8(1). – P. 31.
332. Yang, X. Comparison of outcome between small incision lenticule extraction and FS-LASIK in eyes having refractive error greater than negative 10 diopters / X. Yang, Q. Liu, F. Liu [et al]. – Text: immediate // J Cataract Refract Surg. – 2020. – Vol. 46(1). P. 63-71.
333. Yang, X. 15-Month Visual Outcomes and Corneal Power Changes of SMILE in Treating High Myopia with Maximum Myopic Meridian Exceeding 10.00 D / X. Yang, F. Liu, M. Liu [et al]. – Text: immediate // J Refract Surg. – 2019. – Vol. 1, № 35(1). – P. 31-39.
334. Yesilirmak, N. Post-Laser in Situ Keratomileusis Epithelial Ingrowth: Treatment, Recurrence, and Long-Term Results / N. Yesilirmak, P. Chhadva, F. Cabot [et al]. – Text: immediate // Cornea. – 2018. – Vol. 37, № 12. – P. 1517-1521.
335. Yildirim, Y. Long-term Results of Small-incision Lenticule Extraction in High Myopia / Y. Yildirim, C. Alagöz, A. Demir [et al]. – Text: immediate // Turk J Ophthalmol. – 2016. – Vol. 46, № 5. – P. 200-204.
336. Yildirim, Y. Visual and refractive outcomes of photorefractive keratectomy and small incision lenticule extraction (SMILE) for myopia / Y. Yildirim, O. Olcucu, C. Alagoz [et al]. – Text: immediate // J Refract Surg. – 2016.– Vol. 32. – P. 604-610.
337. Yu, F.X. Expression and distribution of adhesion molecule CD44 in healing corneal epithelia / F.X. Yu, J. Guo, Q. Zhang. – Text: immediate // Invest Ophthalmol. – Vis Sci. – 1998. – Vol. 39. – P. 710-717. Yu, F.S. Growth factors and corneal epithelial wound healing / F.S. Yu, J. Yin, K. Xu [et al]. – Text: immediate // Brain Res Bull. – 2010. –Vol. 81. – P. 229-235.

338. Zhang, F. Confocal comparison of corneal nerve regeneration and keratocyte reaction between FS-LASIK, OUP-SBK, and conventional LASIK / F. Zhang, S. Deng, N. Guo [et al]. – Text: immediate // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2012. – Vol. 15, № 53(9). – P. 5536-5544.
339. Zhang, Y. Clinical outcomes of SMILE and FS-LASIK used to treat myopia: A meta-analysis / Y. Zhang, Q. Shen, Y. Jia [et al]. – Text: immediate // *J Refract Surg.* – 2016. – Vol.32. – P. 256-265.
340. Zhao, J. Two-year outcome of an eye that underwent hyperopic LASIK following inadvertent myopic SMILE lenticule in situ implantation / J. Zhao, J. Shang, L. Niu [et al]. – Text: immediate // *BMC Ophthalmol.* – 2019. – Vol. 8, № 19(1). – P. 176.
341. Zieske, J.D. Kinetics of keratocyte proliferation in response to epithelial debridement / J.D. Zieske, S.R. Guimarães, A.E. Hutcheon. – Text: immediate // *Exp Eye Res.* – 2001. – Vol. 72. – P. 33-39.