

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

ТИМОФЕЕВ МАКСИМ АЛЕКСАНДРОВИЧ

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

3.1.5 – Офтальмология (медицинские науки)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Терещенко Александр Владимирович

Калуга – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. Кератоконус: эпидемиология, этиология, патогенез	13
1.2. Факторы риска развития кератоконуса	16
1.3 Клинические проявления и диагностика кератоконуса	17
1.4. Классификация кератоконуса	19
1.5. Методы лечения кератоконуса	21
1.5.1 Ультрафиолетовый кросслинкинг роговичного коллагена.....	23
1.5.2. Интрастромальная кератопластика.....	28
1.5.4. Радиальная кератотомия	36
1.5.5. Клиновидная резекция роговицы.....	38
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	42
2.1. Общая характеристика клинического материала.....	42
2.2. Дизайн исследования	46
2.3. Методы офтальмологического обследования	47
2.3.1 Стандартные методы исследования.....	48
2.3.2 Специальные методы исследования	48
2.4. Фемтосекундная лазерная установка.....	49
2.5. Техника проведения фемтолазерной интрастромальной кератопластики в ретроспективной группе.....	51
2.6. Методы статистической обработки данных	52
ГЛАВА 3. РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ФЕМТОЛАЗЕРНОЙ ИНТРАСТРОМАЛЬНОЙ КЕРАТОПЛАСТИКИ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ КЕРАТОКОНУСА II СТАДИИ С ЦЕНТРАЛЬНЫМ РАСПОЛОЖЕНИЕМ ЗОНЫ ЭКТАЗИИ	53
3.1 Общая характеристика пациентов ретроспективной группы	53
3.2 Результаты интрастромальной кератопластики в ретроспективной группе с эффективными результатами лечения	55
3.3 Результаты интрастромальной кератопластики в ретроспективной группе с слабоэффективными результатами лечения	58
ГЛАВА 4. ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДИКИ ФЕМТОЛАЗЕРНОЙ РЕФРАКЦИОННОЙ АУТОКЕРАТОПЛАСТИКИ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ КЕРАТОКОНУСА	63

4.1. Разработка формулы персонализированного математического расчета параметров фемторезекции и специализированной программы ФРАК для фемтосекундного лазера.....	63
4.1.1. Разработка формулы персонализированного математического расчета параметров фемторезекции роговицы.....	64
4.1.2. Разработка специализированной программы ФРАК для фемтосекундного лазера	70
4.2. Оптимизация хирургического этапа технологии фемтолазерной рефракционной аутокератопластики.....	73
4.2.1. Разработка способа цифровой разметки перпендикулярных меридианов роговицы	73
4.2.2. Разработка метода шовной фиксации краев циркулярного клиновидного реза роговицы.....	74
4.3. Техника проведения модифицированной фемтолазерной рефракционной аутокератопластики.....	76
ГЛАВА 5. КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОПТИМИЗИРОВАННОЙ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ФЕМТОЛАЗЕРНОЙ РЕФРАКЦИОННОЙ АУТОКЕРАТОПЛАСТИКИ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ КЕРАТОКОНУСА	81
5.1. Результаты предоперационного обследования в основной группе	82
5.2. Результаты персонализированного расчета параметров ФРАК в основной группе	83
5.3. Клиническое течение раннего послеоперационного периода и осложнения в группах исследования	84
5.4. Клинико-функциональные результаты оптимизированной персонализированной методики ФРАК	86
5.5. Морфо-анатомические результаты модифицированной персонализированной методики ФРАК в хирургическом лечении кератоконуса (основная группа).....	92
5.6. Сравнительный анализ клинико-функциональных результатов хирургического лечения кератоконуса между основной и контрольной группами	97
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	107
ВЫВОДЫ	122
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	124
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	126
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	127

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Кератоконус – генетически детерминированное дистрофическое заболевание роговицы, для которого характерны ее истончение, растяжение, конусовидное выпячивание, помутнение и рубцевание, что приводит к значительному снижению остроты зрения вплоть до инвалидизации (Бикбов М.М., 2011; Измайлова С.Б., 2014; Пучковская Н.А., 1990; Barbara A., 2011; Belin M., 2016).

Заболевание возникает и прогрессирует у лиц молодого работоспособного возраста, что делает диагностику и лечение кератоконуса на ранних стадиях важной медико-социальной задачей (Каспарова Е.А., 2003; Севостьянов, Е.Н. 2005; Caroline P., 2013; Carriazo C., 2021).

Распространенность и показатели заболеваемости кератоконусом, по разным оценкам, составляют от 200 до 4790 случаев на 100 000 человек и от 1,5 до 25 случаев на 100 000 человек в год соответственно, причем самые высокие показатели обычно наблюдаются у 20-30-летних молодых людей и представителей ближневосточной и азиатской национальностей (Santodomingo-Rubido J., 2022).

Методы лечения кератоконуса разнообразны, включают в себя нехирургические и хирургические и применяются в зависимости от степени тяжести заболевания.

На начальных стадиях кератоконуса в первую очередь применяют контактную коррекцию: жесткие газопроницаемые контактные линзы (Мягков А.В., 2019), мягкие линзы, гибридные линзы (Hiraoka T., 2022; Kloeck D., 2021).

Также, на начальных стадиях, проводилась фоторефракционная кератэктомия (ФРК) с фототерапевтической кератэктомией (ФТК) (Каспарова Е.А., 2000). Кроме того, на ранних стадиях выполняли лазерную термокератопластику (Сусликов С.В., 2009).

В настоящее время широко применяемыми хирургическими методами лечения кератоконуса являются: на ранних стадиях – ультрафиолетовый кросслинкинг роговичного коллагена (Wollensack G., Spoerl E., 2003), интрастромальная кератопластика с имплантацией роговичных сегментов (Измайлова С. Б., 2013; Ferrara P., 2002), при далекозашедших стадиях – глубокая передняя послойная кератопластика (Малюгин Б.Э., 2013; Паштаев А.Н., 2017; Anvar M., Teichmann K.D., 2002) и сквозная кератопластика (Ивановская Е.В., 2000; Будникова Е.А., 2022; Слонимский Ю.Б., 2004).

Кросслинкинг роговичного коллагена – единственный патогенетически обоснованный метод, направленный на остановку прогрессирования заболевания (Анисимов С.И., 2017; Зотов В.В., 2016; Костенев С.В., 2012; Wollensack, G., 2004; Lim, E., 2019). Однако было отмечено, что эффект процедуры со временем снижается. Отдаленные результаты показывают, что из 50-60% прооперированных пациентов, у которых наблюдалось улучшение остроты зрения более чем на 1 строчку, только 20-29% пациентов сохранили достигнутый уровень зрения в течение более чем 3-х лет (Sorbara L., 2021).

Имплантация интрастромальных роговичных сегментов первоначально была предложена для хирургической коррекции миопии и астигматизма, а в дальнейшем стала активно применяться с целью коррекции рефракционных нарушений и предотвращения прогрессирования патологического процесса при кератоконусе (Измайлова, С.Б. 2009, 2021; Калинин Ю.Ю., 2017; Куликов А.Н., 2021; Шелудченко В.М., 2021-22; Aldairi, W. 2022). Однако существующий предел уплощения роговицы, ограничения, связанные с толщиной роговицы, а также осложнения, вызываемые нахождением инородного тела в строме роговицы, ограничивают применение данной методики.

Среди различных подходов к хирургическому лечению кератоконуса на ранних стадиях интерес представляет клиновидная резекция роговицы, которая была предложена Troutman R.C. в 1970-м году и в дальнейшем получила широкое распространение для коррекции астигматизма более 10,0 дптр (Troutman R., 1970; Ghanem R., 2006; Frucht-Pery J., 1993). Операция направлена

на удаление избыточного объема роговицы и придание ей более физиологичного профиля. Основными недостатками вмешательства являлись непредсказуемый эффект и длительные сроки зрительной реабилитации пациентов.

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

В 2015 году Ситник Г.В. с соавторами была предложена методика фемтолазерной рефракционной аутокератопластики (ФРАК) (Ситник Г.В., Слонимский А.Ю., Слонимский Ю.Б., 2015). Метод основан на ремоделировании собственной роговицы пациента за счет ее уплощения, путем выполнения фемтолазерной циркулярной кератотомии, удаления «избыточной» роговичной ткани в виде циркулярного лоскута с клиновидным профилем, ушивания узловыми швами краев реза по взаимно перпендикулярным меридианам, тем самым создавая более физиологичный профиль роговицы. Преимуществами предложенной методики являются отсутствие необходимости в донорском материале, риска развития иммунного конфликта, необходимости интрастромальной имплантации инородных тел (сегментов, колец), непроникающий характер операции, сохранение собственного эндотелия. Авторы описали опыт проведения ФРАК пациентам с 3-4 стадиями кератоконуса (Ситник Г.В., Слонимский А.Ю., Слонимский Ю.Б., Имшенецкая Т.А., 2019).

Очевидно, что методика ФРАК за счет указанных преимуществ представляет собой перспективное направление в хирургическом лечении кератоконуса и на более ранних стадиях. Однако имеет ряд недостатков, к которым, в первую очередь, следует отнести отсутствие учета индивидуальных показателей эктазированной роговицы пациента, таких как высота и диаметр

кератоконуса, что, в свою очередь, может привести к непредсказуемому рефракционному эффекту в послеоперационные сроки. Это указывает на актуальность и необходимость оптимизации проведения данного хирургического вмешательства у пациентов с кератоконусом для получения прогнозируемого результата, стабилизации эктатического процесса и повышения клиничко-функциональных результатов лечения.

Цель исследования

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

Задачи исследования

1. На основании ретроспективного анализа результатов фемтолазерной интрастромальной кератопластики с имплантацией внутрироговичных сегментов у пациентов с кератоконусом 2 стадии с центральным расположением зоны эктазии оценить её клиническую эффективность и безопасность.
2. На основании расчетов разработать математическую модель для определения параметров фемторезекции при проведении фемтолазерной рефракционной аутокератопластики с учетом индивидуальных параметров эктазированной роговицы, а также создать специализированную программу для фемтосекундного лазера при выполнении фемтолазерного этапа хирургии.
3. Оптимизировать хирургический этап проведения модифицированной технологии фемтолазерной рефракционной аутокератопластики с использованием цифровой разметки роговицы и комбинированной шовной фиксации.
4. На основании клиничко-функциональных и морфо-анатомических результатов оценить эффективность и безопасность оптимизированной персонализированной фемтолазерной рефракционной аутокератопластики в

хирургическом лечении кератоконуса 2 стадии с центральным расположением эктазии.

5. На основании сравнительного анализа эффективности хирургического лечения кератоконуса с применением персонализированной фемтолазерной рефракционной аутокератоластики и интрастромальной кератоластики в хирургическом лечении кератоконуса 2 стадии с центральным расположением эктазии определить показания к проведению разработанной технологии.

Научная новизна

1. Впервые разработана оптимизированная технология фемтолазерной рефракционной аутокератоластики в хирургическом лечении центрально расположенного кератоконуса II стадии, включающая учет индивидуальных параметров эктазированной роговицы, использование цифровой разметки роговицы, проведение двух циркулярных резов роговицы с клиновидным профилем за один докинг фемтолазера и выполнение комбинированной шовной фиксации краев реза.

2. Впервые на основании ретроспективного анализа результатов интрастромальной кератоластики определены показания к проведению оптимизированной технологии фемтолазерной рефракционной аутокератоластики у пациентов с центрально расположенным кератоконусом II стадии.

3. Впервые проведен сравнительный анализ результатов оптимизированной технологии фемтолазерной рефракционной аутокератоластики относительно интрастромальной имплантации роговичных сегментов у пациентов с центрально расположенным кератоконусом II стадии.

Практическая значимость

1. Разработанная оптимизированная технология фемтолазерной рефракционной аутокератоластики позволяет улучшить клинико-функциональные результаты хирургического лечения центрально

расположенного кератоконуса II стадии по сравнению с интрастромальной имплантацией роговичных сегментов.

2. Проведение оптимизированной технологии фемтолазерной рефракционной аутокератопластики по показаниям обеспечивает стойкое повышение корригированной и некорригированной остроты зрения на протяжении периода наблюдения 36 месяцев, а также стабилизацию значений сферического компонента рефракции после снятия швов на уровне достоверно ниже предоперационных.

3. Проведение оптимизированной технологии фемтолазерной рефракционной аутокератопластики способствует стабилизации эктатического процесса на всем сроке наблюдения, что позволяет обойтись без проведения кератопластики у пациентов с кератоконусом на протяжении длительного периода времени.

Методология и методы исследования

Методологической основой диссертационной работы явилось последовательное применение метода научного познания. Работа включает ретроспективное и проспективное исследования с использованием клинических, инструментальных и статистических методов.

Основное положение, выносимое на защиту

Разработанная оптимизированная технология фемтолазерной рефракционной аутокератопластики с использованием персонализированной математической модели в хирургическом лечении кератоконуса, заключающаяся в учете индивидуальных параметров кератоконуса, использовании цифровой разметки роговицы, в разработке и применении специальной программы для фемтосекундного лазера с проведением двух циркулярных резов роговицы с клиновидным профилем за один докинг фемтолазера, в выполнении комбинированной шовной фиксации краев реза роговицы, способствует улучшению клинико-функциональных результатов

хирургического лечения центрально расположенного кератоконуса 2 стадии и стабилизации эктатического процесса на всем сроке наблюдения, что позволяет обойтись без проведения кератопластики у пациентов с кератоконусом на протяжении длительного периода времени.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Личный вклад автора состоит в проведении всех этапов клинических исследований, этапов операций, послеоперационном наблюдении, а также анализе результатов исследования, подготовке докладов и научных публикаций по теме диссертации.

Внедрение результатов работы в практику

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

Апробация работы

Основные положения диссертационной работы представлены на XIII Всероссийской научной конференции молодых ученых «Актуальные проблемы офтальмологии» (Москва, 2018), юбилейной конференции «Общая и военная офтальмология», посвященной 200-летию основания первой в России кафедры офтальмологии (Санкт-Петербург, 2018), XIX Всероссийском конгрессе катарактальных и рефракционных хирургов с международным участием «Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии» (Москва, 2018), XX Всероссийском конгрессе с международным участием «Современные технологии катарактальной, роговичной и рефракционной хирургии» (Москва, 2019), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Лазерная интраокулярная и рефракционная

хирургия» (Санкт-Петербург, 2019), еженедельной научно-клинической конференции ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России (Москва, 2020), научно-практической конференции с международным участием «Роговица 4. Диагностика и лечение» (Москва, 2020), конференции «Лига молодых офтальмологов» (Уфа, 2021), Межрегиональной научно-практической конференции «Лазерная хирургия в офтальмологии. Современные возможности» (Волгоград, 2021), еженедельной научно-клинической конференции ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России (Москва, 2021), Всероссийской научно-практической конференции «Лазерная интраокулярная и рефракционная хирургия» (Санкт-Петербург, 2021), Северо-Кавказском офтальмологическом саммите (Махачкала, 2023).

Публикации

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

Объем и структура диссертации

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

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

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Кератоконус: эпидемиология, этиология, патогенез

Первые упоминания о патологии роговицы, связанной с ее протрузией и истончением, было описано в 1748 году немецким доктором Mauchart, которую он назвал «*staphyloma diaphanum*» [105]. Однако, более полное и детальное описание болезни было дано в 1854 году Джоном Ноттингемом в его работе «Практические наблюдения за конической роговицей», в которой он выделил кератоконус как самостоятельное заболевание, отделив его от других эктазий роговицы [159].

Кератоконус (от др. – греч. Κέρας — «рог» и κώνος — «конус») – это прогрессирующее, дегенеративное, невоспалительное заболевание роговицы, характеризующееся истончением, ослаблением и эктазией её параксиальных зон, что приводит к неравномерности роговичной поверхности и как следствие грубым нарушениям зрительных функций [77, 141, 164].

Кератоконус занимает лидирующее место по распространенности в структуре всех эктазий роговицы. На сегодняшний день, актуальность лечения и реабилитации пациентов с кератоконусом, по-прежнему остается острой проблемой современной офтальмологии.

Согласно данным ВОЗ, частота заболевания кератоконусом составляет от 2 до 17% [136]. Частота встречаемости кератоконуса по данным литературы в разных странах варьирует в пределах от 1:250 до 1:100000 человек, в зависимости от географических и социальных факторов [30, 111].

По данным эпидемиологических исследований, проведенных доктором Tassos Georgiou, люди азиатской расовой принадлежности предрасположены к развитию кератоконуса в большей степени по сравнению с другими расами [125]. Также для первых характерно более ранняя манифестация заболевания и впоследствии более высокая частота трансплантаций роговой оболочки [160]. Согласно данным представленным Zadnik K. с соавторами, частота

встречаемости данного заболевания среди белого населения значительно превышает данные показатели среди латиноамериканцев и чернокожего населения [183]. По данным литературы, наибольшая частота встречаемости кератоконуса (2,34%) отмечается в Индии и Израиле [98].

Говоря о возрастных особенностях кератоконуса, следует отметить, что кератоконусом значительно чаще болеют лица молодого возраста. По данным многолетних исследований доктора Krachmer, проведенных с группой из 1209 пациентов, средний возраст пациентов составляет 39 лет, 65 % из которых находятся в возрастной группе от 30 до 49 лет, моложе 30 лет – 20%, и старше 50 – 15% [140].

По данным D. Kirby (2005), считается, что не существует гендерной зависимости при кератоконусе, однако результаты ряда последних исследований показывают, что заболевание превалирует у мужчин [137]. Другие источники отмечают более высокую встречаемость заболевания у женщин [98, 119]. Однозначного мнения на этот счет по данным научной литературы нет.

На сегодняшний день не существует единого мнения о причинах возникновения кератоконуса. Среди предполагаемых теорий возникновения заболевания выделяют эндокринную, генетическую, обменную, иммуноаллергическую, вирусную, экологическую и многофакторную [1].

Одной из первых предложенных теорий возникновения кератоконуса является эндокринная. Исследователями было отмечено наличие у пациентов с кератоконусом различных дисфункций желез внутренней секреции, сопровождающихся нарушением гипофизарно-диэнцефальной системы, адипозо-генитальной недостаточностью, гипер- или гипотиреозом [147, 156].

Наиболее признанной теорией возникновения кератоконуса является генетическая, об этом свидетельствуют обнаруженные положительные и отрицательные ассоциации антигенов гистосовместимости с кератоконусом в совокупности с данными молекулярно-генетических исследований [2, 57, 59, 96, 116]. Также отмечаются семейные случаи кератоконуса и сходное

клиническое течение кератоконуса у монозиготных и дизиготных близнецов. При этом кератоконус зачастую сочетается с наследственными синдромами, такими как болезнь Элерса-Данлоса, болезнь Дауна, амавроз Лебера, гемофилия и другими [27].

По данным Rabinowitz (1994), Титаренко З. Д. (1984) наследственно-семейный характер заболевания наблюдается в 10-32 % случаев, при этом характеры наследования кератоконуса достаточно variabelны [77, 164]. Авторы Assiri, Kirby D. склоняются к аутосомно-доминантному типу наследования заболевания [29, 97, 137]. Так, в 1992 году доктором Rabinowitz с соавт. было опубликовано сообщение об обнаружении «геном-кандидата» – гена COL6A1cDNA, ответственного за развитие кератоконуса и кодирующего продукцию коллагена IV типа [30]. Коллагены типа IV являются основными структурными компонентами базальных мембран и состоят из шести белков, кодируемых шестью генами (COL4A1–COL4A6). Результаты генетико-молекулярных исследований были представлены также F. Brancati, который в 2004 году сообщил, что локус наследования кератоконуса картирован в регионе p14-q13 на хромосоме 3 [102]. Также, одной из предполагаемых причин патологических нарушений в роговице при ее дистрофических изменениях является апоптоз кератоцитов. Wilson S.E., Kim W.J., Mohan в 1998 году выдвинули гипотезу, что хроническое повреждение эпителия нарушает баланс между пролиферацией и апоптозом кератоцитов (фибробластов стромы), запуская их программированную гибель и приводя к росту уровня деградирующих ферментов у генетически склонных к этому лиц [180].

В 1984 г. Пучковской Н.А. с соавторами на основании проведенных гистохимических исследований была предложена патогенетическая схема развития кератоконуса, которая включает в себя пять этапов: 1) снижение активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, торможение реакции восстановления глутатиона; 2) увеличения уровней перекисей липидов; 3) взаимодействие перекисей липидов с белками, мембранами, ферментами; 4)

высвобождение лизосомальных гидролитических ферментов; 5) лизис внутриклеточных структур и гибель клетки [55].

Несмотря на сложившееся мнение о невоспалительном характере кератоконуса, некоторые исследования предполагают существование воспалительного компонента в патогенезе заболевания. К стимулирующим факторам воспаления авторы относят: постоянное трение глаз, аллергические и воспалительные заболевания переднего отрезка, розацеа-кератит и другие. Это способствует к продуцированию литических ферментов и воспалительных цитокинов, которые, в свою очередь, активируют кератоциты и вызывают повреждение тканей роговицы и ее истончение [98]. Также, были опубликованы исследования иммунологического состава слезы пациента с кератоконусом, где были обнаружены такие факторы воспаления как IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, TNF- α , TNF- β , MMP-1, MMP-3, MMP-7, MMP-9, MMP-13 и катепсины [145, 146].

В 2001 году В.Н. Кушнир в своей работе отметил, что также следует и предполагать вирусную теорию возникновения кератоконуса [38]. Данные наблюдения основываются на высоком проценте инфицированности пациентов с кератоконусом гепатитом В.

1.2. Факторы риска развития кератоконуса

В литературе описан ряд факторов окружающей среды и наследственных факторов, связанных с повышенным риском развития кератоконуса. Аллергия и атопия уже давно ассоциируются с кератоконусом, причем большинство исследований показывают положительную связь, а распространенность составляет от 11 до 30%. Общим медиатором основных факторов риска является иммуноглобулин Е, который был повышен даже у пациентов с кератоконусом без признаков симптомов воспаления [90].

В систематическом обзоре и мета-анализе 2020 года, который охватил 3996 статей, из них 29 были проанализированы, включая 7 158 241 участника из 15 стран, было выявлено, что коэффициент вероятности наличия кератоконуса

был в 3,09 раза (95% ДИ: 2,17–4,00) выше у тех пациентов, кто сообщал о привычке трения глаз, в 1,42 раза (95% ДИ: 1,06–1,79) для лиц с аллергией, в 1,94 раза (95% ДИ: 1,30–2,58) для лиц с астмой и в 2,95 раза для лиц с экземой (95% ДИ: 1,30–4,59). Однако шансы развития кератоконуса в случаях наследственной предрасположенности были выше в 6,42 (95% ДИ: 2,59–10,24) раз [129].

В другом исследовании, где был проведен анализ 2051 случая кератоконуса, была выявлена взаимосвязь между кератоконусом и тиреоидитом Хашимото (OR = 2,89; 95% ДИ: 1,41-5,94) и воспалительными заболеваниями кожи (OR = 2,20; 95% ДИ: 1,37-3,53), а также подтверждена известная связь между кератоконусом и атопическими состояниями, включая аллергическую сыпь (OR = 3,00; 95% ДИ: 1,03-8,79), астму и гиперреактивность бронхов (OR = 2,51; 95% ДИ: 1,63-3,84) и аллергический ринит (OR = 2,20; 95% ДИ: 1,39-3,49) [107].

Вышеперечисленные данные указывают на связь развития кератоконуса с иммуноопосредованными заболеваниями, что является аргументом в пользу влияния системных воспалительных реакций на его возникновение [168].

1.3 Клинические проявления и диагностика кератоконуса

Выявление самых ранних стадий кератоконуса остается сложной и особо важной задачей. На ранних стадиях симптомы кератоконуса могут имитировать проявление простых аномалий рефракции. Если скорректированная острота зрения составляет 1,0, обнаружение признаков заболевания без детального обследования роговицы маловероятно [172].

Ранними признаками заболевания принято считать позднее возникновение "миопии" в сочетании с астигматизмом и постепенное нарастающее снижение зрения, монокулярное двоение, быструю утомляемость, головные боли [95, 110, 144].

При развитых и более поздних стадиях заболевания, помимо жалоб пациента на снижение зрения, биомикроскопически определяются специфические признаки кератоконуса: субэпителиальное отложение ферритина – кольцо Кайзера-Флейшера, наличие стрий десцеметовой мембраны (линии Фогта), симптом Мансона - выпячивание нижнего века при взгляде вниз, а также могут визуализироваться помутнения в строме роговицы и разрывы десцеметовой мембраны [54, 103].

Несмотря на важность наличия клинических симптомов и биомикроскопии, основным диагностическим инструментом при кератоконусе является кератотопография и пахиметрия [151].

Современные возможности диагностического обследования пациентов с кератоконусом позволяют распознать признаки заболевания на доклинических стадиях. Помимо выполнения стандартных офтальмологических методов исследований, используются специальные методы, такие как компьютерная корнеотопография, оптическая когерентная томография роговицы, конфокальная микроскопия с подсчетом эндотелиальных клеток, анализ биомеханических свойств роговицы, а также лабораторные методы: иммунологический и биохимический анализ слезной жидкости.

Одним из самых распространенных и точных аппаратов для ранней диагностики кератоконуса является – шеймпфлюг-камера Pentacam (Oculus GmbH, Германия). Данный прибор помимо определения стандартных кератотопографических и пахиметрических показателей, оснащен программным обеспечением, созданным в 2009 году Belin и Ambrosio, которое позволяет провести анализ элеваций передней и задней поверхности роговицы. Данное исследование, на сегодняшний день, является самым точным и широко распространенным в клинической практике для ранней диагностики кератоконуса [100].

Также, одним из способов диагностировать кератоконус на ранних стадиях, является оценка биомеханических свойств роговой оболочки *in vivo*. В настоящее время существуют два прибора: анализатор ORA (Reichert

Technologies) и прибор Corvis ST (Oculus GmbH). В основе их работы лежит анализ динамики деформации роговицы и ее восстановления в ответ на воздушный импульс. Показатели, фиксирующиеся прибором: CH (корнеальный гистерезис) и CRF (фактор резистентности роговицы и определяют биомеханические свойства роговицы пациента, которые в свою очередь снижены при кератоконусе) [161].

Кроме того, были разработаны различные алгоритмы искусственного интеллекта с использованием регулярно собираемых клинических параметров, которые могут помочь в объективном выявлении ранних стадий кератоконуса [104].

В нашей стране существенный вклад в развитие искусственного интеллекта в диагностике и лечения кератоконуса внес в 2021 году С.Н. Сахнов с соавторами. Была разработана компьютерная программа, основанная на автоматизации процесса диагностики кератоконуса, а также выбора тактики лечения заболевания, на основании диагностических данных прибора Pentacam, остроты зрения, данных биомикроскопии в виде наличия рубцов и помутнений, а также данных о плотности эпителиальных клеток и прогрессии заболевания [10].

Совокупность вышеперечисленных методов позволяет провести комплексный анализ состояния роговицы на различных стадиях заболевания и определиться с дальнейшей тактикой лечения.

1.4. Классификация кератоконуса

На сегодняшний день нет единой общепринятой классификации кератоконуса, однако существуют различные вариации, основанные на клинических и диагностических критериях заболевания.

Так, в 1961 году М. Amsler предложил разделять кератоконус на четыре стадии в зависимости данных биомикроскопии, офтальмометрии, остроты зрения, офтальмометрии и скиаскопии [93].

З.Д. Титаренко с соавторами в 1982 году дополнила классификацию М. Amsler, разделив заболевание на 5 стадий (начальную, выраженную, развитую, далекозашедшую, запущенную) на основании данных остроты зрения, рефрактометрии, искривлении колец при кератографии, глубины передней камеры и данных биомикроскопического исследования [77].

В 1993 году Ю.Б. Слонимский предложил хирургическую классификацию кератоконуса, разделив течение заболевания на 3 стадии в зависимости от необходимости проведения сквозной кератопластики: дохирургическую, хирургическую и терминальную [65].

В 1998 году J. Krumeich дополнил классификацию, предложенную М. Amsler, учитывая данные биомикроскопии, остроты зрения, кератометрии, пахиметрии в центре роговицы, а также возможности цилиндрической коррекции [142].

Также в 2006 году J. Kanski предложил свою классификацию кератоконуса по стадиям в зависимости от средних данных кератометрии: начальная стадия (средняя кератометрия от 46,0 - 48,0 дптр), средняя стадия (средняя кератометрия от 48,0 - 54,0 дптр) и далекозашедшая стадия кератоконуса (средняя кератометрия выше 54,0 дптр) [27].

В 2010 году Т.Д. Абуговой была предложена дополненная классификация М. Amsler. Данная классификация включает в себя 6 типов кератоконуса (для выбора типа и конструкции мягкой контактной линзы), 3 клинические формы (несостоявшийся кератоконус, abortивная форма, классический) и 3 формы кератоконуса по течению заболевания, разграниченные по количественной оценке прогрессирования заболевания и выбора схемы медикаментозного лечения [3].

В 2014 году С.Б. Измайловой была предложена хирургическая классификация кератоконуса, разделяющая заболевание на субклиническую и 4 клинических стадии, позволяющая определять алгоритм лечения заболевания в зависимости от его стадии [21].

В 2016 году М. Velin предложил классификацию кератоконуса по системе ABCD [101]. Она имеет буквенно-цифровую систему обозначения. Латинскими буквами от А до D обозначены главные диагностические критерии кератоконуса такие как: кривизна передней и задней поверхности, пахиметрия и скорректированная острота зрения, римскими цифрами от 0 до IV обозначена стадия заболевания.

Данная классификация, по мнению авторов, более точно отражает анатомические изменения роговицы, наблюдаемые при кератоконусе и других эктатических заболеваниях. Это стало возможным благодаря включению в классификацию значений кривизны задней поверхности роговицы и минимальной пахиметрии [99].

1.5. Методы лечения кератоконуса

Существующие на сегодняшний день методы лечения кератоконуса направлены на достижение стабилизации кератэктатического процесса и улучшение рефракционных показателей. На более поздних стадиях заболевания основной целью лечения является устранение структурных нарушений (угроза перфорации роговицы и т.п.).

На начальных стадиях для компенсации имеющихся аметропий используют очковую и контактную коррекцию [131, 134, 134]. В настоящее время все чаще применяются жесткие склеральные контактные линзы [45], которые имеют опору на склере, тем самым снижая давление на эктазированную роговицу [31].

По данным Мягкова А.В. с соавт. (2020), высокий оптический корригирующий эффект жестких контактных линз при кератоконусе, с одной стороны, обусловлен регулярностью передней поверхности линзы, а с другой, — условной конгруэнтностью с задней поверхностью роговицы. Наличие слезной жидкости в «подлинзовом» пространстве помимо постоянного увлажнения глазной поверхности способствует оптической нейтрализации

иррегулярности роговицы [46]. Основным недостатком склеральных линз является длительный период подбора и изготовления.

Говоря о лечении ранних стадий кератоконуса, следует упомянуть лазерные процедуры (фоторефрактивная кератэктомия, фототерапевтическая кератэктомия, лазерную термокератопластику, *lasik in situ*), интрастромальную имплантацию роговичных сегментов и колец, ультрафиолетовый кросслинкинг роговичного коллагена, имплантацию интраокулярных линз, а также комбинации перечисленных методов [4, 5, 9, 18, 29, 33, 42, 43, 60, 69, 92, 171, 181].

Операция фототерапевтической и фоторефракционной кератэктомии (ФРК+ФТК) выполняется с целью достижения рефракционного эффекта, а также оказания терапевтического воздействия на патологически измененную роговицу пациента с кератоконусом для купирования процессов, происходящих в передних слоях роговицы, стимулирования в ней регенераторных процессов, остановки прогрессирования заболевания [28].

В 2006 г. была предложена персонализированная методика ФРК+ФТК при рефракционном, доклиническом прогрессирующем хроническом кератоконусе, с пахиметрией в зоне эктазии не менее 440 мкм. Проведенные клинические исследования подтвердили её эффективность со стабилизацией прогрессирования кератоконуса в 92%, замедлением прогрессирования в 8% случаев [70].

Паштаевым Н.П. с соавт. (2008) был разработан способ лечения кератоконуса, включающий фоторефракционную и фототерапевтическую кератэктомию с последующей циркулярной лазерной термокератопластикой. Метод обеспечивает укрепление роговицы в зоне эктазии, восстановление ее сферичности и повышение остроты зрения, создает опорную функцию по всей окружности на всю толщину роговицы [49].

На сегодняшний день основными в лечении кератоконуса на ранних стадиях являются кросслинкинг роговичного коллагена и интрастромальная кератопластика с имплантацией роговичных сегментов.

1.5.1 Ультрафиолетовый кросслинкинг роговичного коллагена

Предложенный в 1998 году G. Wollensak с соавторами метод кросслинкинга роговичного коллагена (КРК) на сегодня является единственным патогенетически обоснованным методом для стабилизации кератэктатического процесса. В основе лежит фотополимеризация стромальных волокон, возникающая в результате воздействия фотосенсибилизирующего вещества и ультрафиолетового облучения, приводящая к усилению биомеханических свойств роговицы за счет формирования дополнительных связей между молекулами коллагена [181].

На сегодняшний день предложены различные варианты модификаций кросслинкинга роговичного коллагена, направленные на уменьшение времени воздействия излучения, на уменьшение выраженности корнеального синдрома, а также трансэпителиальные варианты КРК с применением раствора рибофлавина [8, 89, 56, 130, 171, 173, 181].

В 2003 году был разработан и внедрен в клиническую практику Дрезденский протокол, который считается стандартом проведения кросслинкинга роговичного коллагена. Данная процедура включает три основных этапа: удаление эпителия роговицы в оптической зоне диаметром 7-9 мм; пропитывание роговицы каплями, содержащими 0,1% рибофлавина; облучение дезэпителизированной зоны роговицы УФ с длиной волны 365 нм, с интенсивностью 3 мВт/см^2 в течение 30 минут [78, 79, 182]. В дальнейшем было доказано, что тот же фотохимический эффект может быть достигнут при уменьшении времени и соответственно увеличении интенсивности облучения. Так, 10-ти минутное облучение при $9,0 \text{ МВт/см}^2$ и 15-ти минутное при 7 мВт/см^2 обеспечивает тот же эффект, который наблюдается при 30-минутном облучении с плотностью энергии $3,0 \text{ МВт/см}^2$ [155]. Кросслинкинг роговичного коллагена с применением таких параметров излучения получил название акселерированный [128, 153]. Многообещающие эффекты акселерированного

кросслинкинга и его преимущества в предотвращении истончения роговицы привлекли внимание многих исследователей, которые стали успешно применять более высокую интенсивность ультрафиолетового излучения и различные временные интервалы облучения с целью достижения эффективности процедуры при меньшей ее продолжительности [91, 148, 157].

Следует отметить, что ограничением для проведения процедуры кросслинкинга является остаточная толщина роговицы перед этапом УФ-облучения, пограничное значение составляет 400 мкм. Это обстоятельство определило поиск и разработку методик кросслинкинга при «тонких» роговицах, основой которых является использование дополнительных покровных материалов, что позволило расширить диапазон применения данной технологии [9, 71, 73, 134, 167].

В 2014 г. Мерзлов Д.Е. провел клинико-экспериментальное обоснование оптимизированной технологии УФ-кросслинкинга в лечении кератоконуса [44]. В работе с целью оптимизации технологии УФ-кросслинкинга был разработан новый инструмент, который позволял выполнять равномерную дозированную скарификацию эпителия роговицы. Проведя клинико-экспериментальное исследование, автор доказал, что выполнение дозированной скарификации эпителия роговицы характеризуется альтерацией всех его слоев, вплоть до Боуменовой мембраны, без нарушения целостности последней, что способствует проникновению рибофлавина в строму роговицы и является фактором, создающим предпосылки для достижения высокого эффекта при выполнении последующих этапов УФ-кросслинкинга. Это обеспечивает ускоренное восстановление целостности эпителиального покрова со снижением выраженности и продолжительности дискомфорта в послеоперационном периоде по сравнению с классической технологией, а также последующую остановку прогрессирования кератоконуса при 2-х летнем сроке наблюдения.

Graue-Hernandez E. с соавт. (2015 г.) предложили комбинированную методику SMILE и интрастромального кросслинкинга роговичного коллагена [127]. Исследования были проведены на 8 пациентах (15 глаз) с кератоконусом в

возрасте 18 лет и старше. Корригированная острота зрения до лечения составляла от 20/40 и выше, рефракция была стабильной в течение не менее 1 года, остаточная толщина роговицы до проведения кросслинкинга составляла более 400 мкм. Всем пациентам выполняли SMILE с последующей интрастромальной инъекцией рибофлавина в роговичный карман. Облучение проводили ультрафиолетовым светом с длиной волны 370 нм интенсивностью 3 МВт/см² в течение 30 минут. Сроки наблюдения составили до 24 месяцев. По данным авторов, некорригированная острота зрения улучшалась с 0.3 LogMAR до лечения до 0.12 LogMAR после лечения ($p < 0,001$), а сферический эквивалент – с $-4,3 \pm 1,02$ до $0,2 \pm 0,66$ ($p < 0,001$) соответственно. Авторы пришли к выводу, что предложенная ими комбинированная методика является многообещающим вариантом лечения пациентов, которым противопоказана стандартная лазерная рефракционная хирургия.

В 2016 г. Солодкова Е.Г. предложила модифицированную методику кросслинкинга роговичного коллагена с точечной дозированной эксимерлазерной дезэпителизацией [67]. Исследование включало экспериментальную и клиническую части. В экспериментальной части исследования была предложена новая методика КРК. Дезэпителизация роговицы проводилась с помощью эксимерного лазера на глубину эпителиального слоя; дезэпителизация проводилась точечно с помощью диафрагмирующей решетки; для насыщения роговицы протектором «Декстралинк» использовали «воронку». Клиническая часть была основана на анализе клинико-функциональных и морфологических результатов обследования и лечения с применением разработанной в эксперименте модифицированной методики КРК 71 пациента (71 глаз) с установленным диагнозом прогрессирующего кератоконуса 1-й и 2-й стадии (по Amsler). Автором было показано, что использование эксимерного лазера и диафрагмирующей решетки позволяет провести прецизионную точечную дезэпителизацию роговицы на глубину эпителиального слоя, а применение «воронки» ускоряет этап насыщения роговицы раствором «Декстралинк». В совокупности это позволяет сократить длительность

выполнения операции КРК, повысить ее субъективную переносимость пациентами, ускорить реэпителизацию в раннем послеоперационном периоде при повышении безопасности и сохранении эффективности методики по сравнению со стандартной процедурой КРК.

В последнее время все больший интерес представляют методики локального кросслинкинга с применением фемтосекундных лазеров для формирования интрастромального тоннеля и воздействия непосредственно на зону эктазии согласно ее топографическому расположению [35, 39, 52].

В 2016 году Зотов В.В. разработал метод циркулярного тоннельного кросслинкинга роговичного коллагена с применением фемтосекундного лазера [18]. Данная технология основана на фемтолазерном формировании интрастромального тоннеля внутренним диаметром 4,0 мм и внешним 9,0 мм для введения фотосенсибилизатора с захватом наиболее эктазированного участка роговицы, определяемого по кератотопограмме. Анализ клинико-функциональных результатов, проведенный автором, показал эффективность метода циркулярного тоннельного УФ-кросслинкинга. Было достигнуто повышение в 93% случаев НКОЗ и КОЗ в раннем послеоперационном периоде (по сравнению с 58% случаев после стандартного кросслинкинга роговичного коллагена), сопоставимое улучшение биомеханических свойств роговицы (повышение корнеального гистерезиса в 1,5 раза, фактора резистентности в 1,3 раза), что позволило добиться стабилизации прогрессирующего кератоконуса в 96,8% случаев при сроке наблюдения до 3-х лет у пациентов с кератоконусом I-II стадии по классификации Amsler-Krumeich.

Анисимов С.И. с соавторами (2017) предложили персонализированный (локальный) УФ-кросслинкинг в лечении кератоконуса и других эктазий роговицы. На основании анализа кератотензотопограмм, характеризующих эктазии роговицы, авторы предположили, что можно усилить рефракционный эффект кросслинкинга, если воздействовать только на области, в которых ригидность снижена. Для реализации этой концепции было предложено воздействовать на роговицу различными паттернами в зависимости от того,

какую область требуется облучить на основании предварительных расчетов. Диафрагму для формирования паттерна вырезали с помощью специального режущего принтера, затем помещали ее в специальный аппарат, проецируя с его помощью паттерн на роговицу. В результате проведенных исследований авторы заключили, что локальный УФ-кросслинкинг обладает выраженным управляемым рефракционным эффектом, а также снижает воспалительную реакцию на процедуру [8].

Костенев С.В. с соавторами (2018) представил результаты нового принципа нелинейного фемтосекундного лазерного индуцированного кросслинкинга роговичного коллагена в эксперименте. В данной работе изучался процесс индукции кросслинкинга роговичного коллагена в присутствии рибофлавина при использовании фемтосекундной лазерной установки 525 нм на донорской человеческой роговице. Процесс 2P-CXL представлял собой вариант трехмерной сшивки молекул коллагена в донорской роговице человека. Для проведения процесса лазерного облучения использовалась фемтосекундная лазерная установка, генерирующая когерентное излучение с длиной волны 525 нм, генератор второй гармоники, гальвосканер и XYZ-позиционирующая система. При проведении процесса 2P-CXL роговицы средняя мощность лазерного излучения составляла 100 мВт, частота следования импульсов – 70 МГц, длительность импульса – 200 фс, энергия в импульсе – $\sim 1,4$ нДж. Исследования механических характеристик роговицы проводились при помощи PIUMA Nanoindenter (Optics11, Amsterdam, Netherlands). Структуру коллагеновых волокон в роговице после лазерного воздействия исследовали с помощью двухфотонной лазерной сканирующей микроскопии в режиме генерации второй гармоники (SHG) на конфокальном микроскопе. Полученные в ходе двухфотонной лазерной сканирующей микроскопии доказали состоявшийся процесс трехмерной сшивки в донорской роговице человека [34].

1.5.2. Интрастромальная кератопластика

Методика интрастромальной имплантации роговичных сегментов и колец широко применяется для лечения пациентов со II-III стадией кератоконуса [4, 12, 20, 22, 25, 43].

Данная технология впервые была предложена в 1956 г. Блаватской Е. Д. [15]. В результате экспериментальных исследований на животных автору удалось добиться уплощения роговой оболочки путем имплантации в роговичный тоннель фрагмента донорской роговицы кольцевидной формы. Было отмечено, что выраженность эффекта зависела от толщины и локализации имплантата.

В 1994 году доктором Paolo Ferrara был предложен и применен в клинической практике метод интрастромальной кератопластики (ИСКП) с имплантацией сегмента кольца, получившего название Ferrara Rings [117, 118, 133].

Данные импланты представляли собой сегменты трапециевидной формы в поперечном срезе, с наружным диаметром – 6,2 мм, внутренним диаметром – 5,0 мм, высотой - от 100 до 350 мкм, длиной дуги – от 90 до 210°. По мнению различных исследователей, механизм действия данной методики основан на формировании каркаса, выполняющего роль «второго лимба», вследствие чего происходит уплощение конической роговицы и возвращение более естественной формы, что клинически проявляется в снижении показателей сферического компонента рефракции. Использование данного метода, согласно рекомендациям автора, следует проводить в соответствии с разработанной номограммой, учитывающей корреляцию между величиной корригируемой рефракции и высотой внутрироговичного сегмента, а также его протяженностью.

В 2008 году А. Дахер предложил методику интрастромальной кератопластики с использованием кольца. Методика предназначена для коррекции миопии высокой степени на глазах с тонкими роговицами и

стабилизации кератэктазий различного генеза с одномоментной коррекцией сопутствующих аметропий благодаря уплощению передней и задней поверхностей роговицы, улучшению ее биомеханических свойств [112, 113]. Данный девайс по форме представляет собой замкнутое кольцо от 5 до 8 мм с шагом 1 мм, толщиной - от 200 до 400 мкм с шагом 20 мкм, изготовленное из полиметилметакрилата. Преимуществами данного метода является возможность компенсации при кератоконусе I-III стадии сферического компонента до - 20,0 дптр и цилиндрического компонента до -4,5 дптр. Кольцо также, как и интрастромальные сегменты, может быть имплантировано в роговичный тоннель сформированный механическим расслаивателем или с помощью фемтосекундного лазера.

В 2014 г. Измайловой С.Б. была разработана и экспериментально обоснована оптимизированная технология интрастромальной кератопластики с имплантацией полимерных сегментов в лечении прогрессирующих асимметричных кератэктазий различного генеза. Данный метод заключался в имплантации одного сегмента и его расположении в зоне наибольшей эктазии роговицы, определяемой методами оптической когерентной томографии и кератотопографии. Для его проведения было разработано градуированное вакуумное кольцо, создающее в ходе его аппланации оптимальный и безопасный для глаза диапазон вакуума (40-60 мм рт. ст.), что способствовало равномерному формированию роговичных тоннелей на заданной глубине, правильному расположению сегментов относительно оптической оси, сокращению времени хирургического вмешательства, снижению риска интра- и послеоперационных осложнений. Было установлено, что метод позволяет остановить прогрессию заболевания за счет имплантата, осуществляющего каркасную функцию, а также обеспечивающего уменьшение величины иррегулярного астигматизма и повышение корригированной и некорригированной остроты зрения в сроки наблюдения до 5-ти лет. Кроме того, было доказано, что в случаях асимметричных эктазий стандартная технология с имплантацией двух

сегментов провоцирует дальнейшее прогрессирование патологического процесса в сроки свыше 1-го года [21].

Пронкина С.А. в 2014 году предложила метод ИСКП единичным роговичным сегментом в хирургическом лечении асимметричных кератэктазий различного генеза [53]. Сравнительный анализ применения единичного и парных полимерных роговичных сегментов показал, что в отдалённом периоде, превышающем 2 года, показатели скорректированной остроты зрения при использовании единичного сегмента оказались выше на $0,2 \pm 0,05$ ($p < 0,05$), средняя величина кератометрии меньше на $4,3 \pm 1,2$ дптр ($p < 0,05$).

Говоря об осложнениях и частоте их встречаемости, при проведении интрастромальной кератопластики, по данным ряда авторов можно выделить следующие: протрузии и экстррузии сегментов – 5-13,8%, воспалительные заболевания (кератит) – 2,7%, смещение сегмента – 2,7%, отложение депозитов в тоннеле роговицы 10-25% и др. [13, 21, 42].

С внедрением в клиническую практику фемтолазерных технологий стало возможным с прецизионной точностью выполнять формирование роговичных тоннелей для имплантации ИРС и колец MyoRing [24, 36, 37, 75, 86, 132, 150].

Применение фемтосекундного лазера позволяет с высокой точностью, контролем глубины формирования канала, а также минимальной травматизацией снизить количество интраоперационных осложнений, тем самым повысить безопасность данного метода.

В 2017 г. Калинин Ю.Ю. с соавт. опубликовали клинико-функциональные результаты использования кольцевидного роговичного имплантата 359⁰ в лечении кератоконуса с применением фемтолазерного лазера для формирования интрастромального тоннеля. В исследование были включены 51 пациент (57 глаз) с кератоконусом 2-3 стадий, срок наблюдения составил 24 месяца. Было достигнуто уменьшение цилиндрического компонента рефракции на 70,5%, сферического – на 83%, повышение остроты зрения без коррекции и с коррекцией на 33% и 40% соответственно [26].

Синицын М.В. в 2017 году предложил оптимизированную технологию интрастромальной имплантации колец MyoRing с применением фемтосекундного лазера для повышения эффективности реабилитации пациентов с кератоконусом II и III стадий. Были оптимизированы параметры интрастромального кармана: карман диаметром 8,0 мм формируется на глубине 85% от минимальных данных пахиметрии. Было доказано, что имплантация колец MyoRing по оптимизированной технологии по сравнению с имплантацией роговичных сегментов с применением фемтосекундного лазера приводит к сопоставимому увеличению остроты зрения у пациентов с кератоконусом II стадии, более выраженному увеличению остроты зрения у пациентов с кератоконусом III стадии (НКОЗ на 25,7%, КОЗ – на 15,0%), большему уплощению роговичной поверхности ($K_{ср}$ – в 1,5-1,9 раза, K_{max} – в 1,8-2,0 раза) с более выраженным снижением кератотопографических индексов, элевации передней и задней роговичных поверхностей, значений суммарных роговичных аберраций, на фоне сопоставимого увеличения биомеханических свойств роговицы по данным ORA и одинаковой безопасности обоих методов у пациентов с кератоконусом II и III стадий [51, 60].

Несмотря на снижение частоты осложнений при проведении интросстромальной кератопластики и имплантации колец MyoRing с использованием ФСЛ, было отмечено, что общая частота осложнений при проведении данных пособий составляла 5%. Так, Coskunseven E. с соавт. (2011) провели ретроспективный анализ результатов лечения 850 глаз с кератоконусом с использованием ФСЛ при ИРС. Авторы отмечают, что наиболее частыми осложнениями были незавершенное формирование канала (2,7%) и миграция сегмента (1,3%) [109].

По данным Pinero [161], протрузия ИРС при формировании туннеля механическим трепаном составляет 8,33% и 10,52% при использовании фемтосекундного лазера. В то же время статистика реимплантации составляет обратные величины 20,83 и 10,53% соответственно.

Несмотря на то, что, по мнению многих исследователей, технология ИСКП доказывает свою эффективность, ряд авторов сообщает о недостаточном рефракционном эффекте операции у пациентов с кератоконусом в сочетании с осевой миопией [115]. Это обусловлено невозможностью максимально скомпенсировать имеющиеся аметропии путем проведения ИСКП, ограничиваясь лимитом безопасности при выборе высоты сегмента, учитывая толщину роговицы в зоне имплантации согласно рекомендациям номограммы разработанной фирмой Mediphacos для имплантации сегментов Keraring (Implantation Reference Guide).

1.5.3. Кератопластика

Наиболее традиционным методом выбора хирургического лечения кератоконуса при III-IV стадии является сквозная кератопластика [19, 32]. В мировой практике первый опыт применения данной методики принадлежит R. Castroviejo (1936). В 1938 г В.П. Филатов впервые выполняет сквозную кератопластику при кератоконусе в СССР. Сквозная кератопластика в настоящее время, как правило, применяется при грубых помутнениях роговицы, выраженном истончении и угрозе возникновения перфорации [16, 80].

Современной тенденцией роговичной офтальмохирургии является переход от сквозной кератопластики к селективным видам кератопластики [11]. Селективная методика трансплантации роговицы, применяемая при кератоконусе развитых и далекозашедших стадий – это глубокая передняя послойная кератопластика (ГППКП). Особенностью и преимуществами данной методики является непроникающий характер операции, сохранность десцеметовой оболочки с эндотелием, что в свою очередь снижает риск интраоперационных осложнений, характерных для сквозной пересадки роговицы, а также снижает риск возникновения реакции отторжения донорского трансплантата и продлевает срок его службы [94].

При выполнении различных видов кератопластик приоритетным направлением на сегодняшний день является применение фемтосекундных технологий, которые позволяют прецизионно и с различными вариантами профиля сформировать ложе реципиента и выкроить донорский трансплантат [41, 122, 123, 135, 158].

Относительно новым и активно развивающимся направлением в лечении кератоконуса является трансплантация Боуеновой мембраны. По данным электронной микроскопии, при кератоконусе Боуенова мембрана претерпевает специфические изменения. В здоровой роговице поверхность слоя Боуеновой мембраны гладкая, коллагеновые фибриллы располагаются равномерно, а при кератоконусе в Боуеновой мембране были обнаружены дефекты, разрывы, конфигурации коллагеновой рубцовой ткани, при этом было сделано предположение, что фрагментация Боуеновой мембраны может быть ранним маркером развития кератоконуса [169]. Исходя из обнаруженных патологических изменений роговицы, трансплантация Боуеновой мембраны может быть эффективным методом лечения кератоконуса.

Так, в 2014 г. van Dijk K. с соавт. описали опыт трансплантации Боуеновой мембраны как способ, позволяющего отсрочить сквозную или глубокую переднюю послойную кератопластику при поздних стадиях кератоконуса [178]. Авторы отметили отсутствие осложнений у всех 9 пациентов (10 глаз), которым была проведена хирургия. Максимальная кератометрия снизилась со средних дооперационных значений $74,5 \pm 7,1$ до $68,3 \pm 5,6$ диоптрий после операции ($p=0,002$). Было сделано заключение, что данная хирургия представляет собой безопасный и эффективный метод уменьшения эктазии в глазах с прогрессирующим кератоконусом.

Через год теми же авторами были представлены результаты трансплантации Боуеновой мембраны уже в группе из 19 пациентов (22 глаза) с поздними стадиями кератоконуса, у которых проведение ультрафиолетового кросслинкинга было невозможно [176]. В ходе хирургического вмешательства среднюю часть стромы рассекали вручную, и изолированный донорский слой

Боуеновой мембраны помещали в стромальный карман. В результате максимальная кератометрия снизилась в среднем с $77,2 \pm 6,2$ до $69,2 \pm 3,7$ диоптрий ($p < 0,001$) через 1 месяц после операции и в дальнейшем оставалась стабильной. Острота зрения с максимальной коррекцией повысилась с $1,27 \pm 0,44$ logMAR до операции до $0,90 \pm 0,30$ logMAR через 12 месяцев после операции ($P < 0,001$). Среднее значение пахиметрии в самой тонкой точке увеличилось с 332 ± 59 мкм до операции до 360 ± 50 мкм к концу срока наблюдения ($p = 0,012$), изменения плотности эндотелиальных клеток обнаружено не было ($p = 0,355$). Авторы констатировали уменьшение и стабилизацию эктазии роговицы в глазах с прогрессирующим кератоконусом.

В 2018 году van Dijk K. с соавт. представили уже 5-летние результаты трансплантации Боуеновой мембраны у 17 пациентов 20 глаз с поздними стадиями кератоконуса. Согласно полученным результатам, значения средней и максимальной кератометрии были стабильными в течение 5 лет после операции по сравнению с 1 месяцем наблюдения, после первоначального снижения ($P = 0,310$ и $P = 0,195$ соответственно). Средний показатель остроты зрения с максимальной коррекцией не изменялся с момента до операции до 5 лет после операции ($P = 0,219$). Во все сроки послеоперационного наблюдения средние показатели денситометрии были выше, чем до операции ($P < 0,001$). Плотность эндотелиальных клеток оставалась стабильной при сравнении показателей до и через 5 лет после операции ($P = 0,319$). Анализ Каплана-Мейера показал, что предполагаемый показатель успеха составил 84% через 5 лет после операции [177].

В 2018 году Оганесяном О.Г. с соавторами была предложена модифицированная методика трансплантации Боуенового слоя, заключающаяся в кросслинкинге Боуеновой мембраны с последующей ее трансплантацией у пациентов с кератоконусом 3-4 стадией [47]. Техника операции заключалась в следующем. Корнеосклеральный диск фиксировался в искусственной передней камере. После периферической насечки кератотомическим алмазным ножом, микрохирургическим пинцетом боуенова

мембрана отслаивалась от подлежащей стромы, подвергалась ультрафиолетовому кросслинкингу по Дрезденскому протоколу, после чего окрашивалась раствором трипанового синего, затем высекателем для роговицы донора формировали трансплантат диаметром 8,5 мм [50]. Далее, после разреза конъюнктивы, склеральным доступом в меридиане 12 ч формировали интрастромальный карман на 2/3 глубины роговицы в пределах лимбального кольца. После этого боуменову мембрану вводили в сформированный карман роговицы реципиента и расправляли его. В дальнейшем авторами данной методики был проведен сравнительный анализ результатов трансплантации Боуменова слоя без и после кросслинкинга при прогрессирующем кератоконусе, который показал, что эффективность трансплантации Боуменовой мембраны в том и другом случаях была идентична в сроках наблюдения $26,6 \pm 6,2$ мес [48]. По мнению авторов, операция трансплантации Боуменова слоя оказывает стабилизирующий эффект, что позволяет избежать кератопластики у пациентов с далекозашедшим кератоконусом.

Однако любая вариация кератопластики требует наличия жизнеспособного и прозрачного донорского трансплантата.

Помимо риска возникновения иммунного конфликта, не теряет своей актуальности мировая проблема потребности донорского материала. По данным литературы, в России ежегодно не менее 2400 вмешательств, включающих в себя сквозные и селективные кератопластики, связаны с потребностью донорской роговицы, а говоря о западной статистике, данная цифра составляет около 40 тысяч [166].

Вышесказанное свидетельствует об актуальности дальнейших исследований по разработке новых и оптимизации существующих методов лечения кератоконуса, учитывая дефицит донорского материала.

1.5.4. Радиальная кератотомия

Интересны представленные в ряде публикаций результаты проведения радиальной кератотомии в лечении ранних стадий кератоконуса. Это рефракционная хирургическая операция, при которой серия выполняемых хирургом на роговице надрезов изменяет её форму [81].

В 2017 г. Fujimoto K. и др. представили опыт проведения малоинвазивной радиальной кератотомии (мини-РК) при кератоконусе ранних и средних стадий у 6 пациентов (11 глаз) [121]. Мини-РК заключалась в выполнении 8 радиальных разрезов глубиной 90% толщины роговицы в самом тонком месте по номограмме Линдстрорма. Сроки наблюдения составили 5-10 лет после операции. В результате за период наблюдения не было выявлено изменений в остроте зрения с максимальной коррекцией, плотности эндотелиальных клеток и показателях астигматизма. Средняя кератометрическая рефракция значительно снизилась с 47,5 диоптрий до операции до 44,0 диоптрий через 1 месяц после мини-РК ($P = 0,037$) и была стабильной в течение 5 лет, тогда как кератометрический астигматизм после операции не менялся по сравнению с дооперационными значениями ($P > 0,59$). Состояние роговицы при кератоконусе 2-й степени и выше улучшилось до более низких степеней. Методика была оценена как безопасная и эффективная.

В 2018 г. был предложен способ лечения прогрессирующего кератоконуса методом фемтосекундной лазерной кератотомии в эксперименте. На кадаверных глазах выполняли 8 радиальных симметричных по протяженности и толщине равноудаленных надрезов, перпендикулярных поверхности роговицы. Центральная и лимбальная зона роговицы оставались интактными. Техническая возможность осуществления процедуры была подтверждена результатами эксперимента и данными гистологического исследования [23].

В 2019 г. Abbondanza M. с соавторами предложили комбинированную методику мини-асимметричной радиальной кератотомии в сочетании с кросслинкингом, названную «Римский протокол» [88]. Данная технология

используется в лечении прогрессирующего кератоконуса 1 и 2 стадии у пациентов с непереносимостью контактных линз. В исследование были включены 12 пациентов (15 глаз), средний срок наблюдения составил 6,9 лет. Авторы отметили отсутствие интраоперационных или послеоперационных осложнений. Острота зрения с очковой коррекцией улучшилась у всех пациентов с 20/60 до 20/30 ($p=0,0006$), средняя пахиметрия увеличилась у 93% пациентов с $442,80\pm 61,02$ до $464,50\pm 62,72$ мкм ($p=0,003$). Средняя кератометрия улучшилась у 87% пациентов после 6,9 лет наблюдения с $48,82\pm 5,00$ до $43,25\pm 3,58$ диоптрий ($p=0,008$). Авторы пришли к заключению, что разработанный ими протокол лечения эффективен, способствует остановке прогрессирования кератоконуса. Кроме того, по данным долгосрочного наблюдения, эта процедура позволила значительно улучшить остроту зрения.

В связи с вышеописанным исследованием Abbondanza M. с соавт. (2019) необходимо отметить, что подход к стабилизации кератоконуса путем создания насечек на роговице был предложен еще в 2006 году Utine С.А. и др. [175]. Авторами был описан опыт проведения радиальной кератотомии (РК) для зрительной реабилитации 96 пациентов (170 глаз) с кератоконусом легкой и умеренной степени, с толщиной роговицы в центральной зоне более 400 мкм. В течение срока наблюдения $42,08\pm 28,14$ месяцев оценивали остроту зрения, рефракцию, кривизну роговицы, центральную толщину роговицы. В результате средняя острота зрения без коррекции и с максимальной коррекцией у всех пациентов была выше дооперационных значений ($p<0,0001$). Миопическая сферическая рефракция после операции значительно снизилась ($p<0,0001$) и оставалась относительно неизменной на протяжении всего периода наблюдения ($p=0,43$). В послеоперационном периоде авторы отметили статистически значимое уменьшение кривизны роговицы ($p<0,0001$), центральная толщина роговицы достоверно не изменилась ($p>0,05$). На 33 глазах (19,4%) потребовалось повторное углубление разрезов, на 3 глазах (1,8%) была выполнена кератопластика в связи с прогрессированием заболевания. В

заключении РК была оценена как разумный вариант реабилитации выбранной группы пациентов с кератоконусом ранних и средних стадий.

1.5.5. Клиновидная резекция роговицы

Говоря о других хирургических методиках без использования донорской роговицы, применяемых при лечении кератоконуса, следует упомянуть клиновидную резекцию роговицы.

Различные варианты клиновидной резекции роговицы как при кератоконусе, так и для коррекции посткератопластического астигматизма были предложены более 50 лет назад [108, 124, 138, 143, 154].

Troutman R.C. в 1970 году предложил проведение клиновидной резекции в дальнейшем которая получила широкое распространение для коррекции посткератопластического астигматизма более 10,0 дптр. Методика заключалась в иссечении клиновидного лоскута роговицы на границе донорского трансплантата протяженностью до 90° по окружности и шириной 1,5 мм [120, 149].

В 1994 году Б.Э. Малюгиным были предложены модификации кератотомии на роговичном трансплантате после проведения сквозной кератопластики: циркулярно-радиальная и радиально-секторально-тангенциальная [40].

При выполнении циркулярно-радиальной кератотомии надрезы наносились перпендикулярно сильному меридиану роговицы по обеим сторонам от центральной оптической зоны кнаружи на 0,5 мм от рубца трансплантата. После нанесения надреза от его концов к центру роговицы проводились радиальные надрезы длиной до 1,0 мм. Данная операция позволила получить снижение астигматизма с $7,65 \pm 1,32$ дптр до $1,46 \pm 0,29$ дптр. Радиально-секторально-тангенциальная кератотомия заключалась в нанесении 2 тангенциальных и 2 радиальных надрезов в сильном меридиане роговицы по обе стороны от центральной оптической зоны. Надрезы располагались как на

трансплантате, так и на собственной роговице реципиента. Результатом операции явилось снижение астигматизма в среднем с $7,46 \pm 0,98$ дптр до $1,75 \pm 0,21$ дптр и уменьшение степени миопии.

Об использовании клиновидной резекции на глазах с кератоконусом I и II стадии для уменьшения астигматизма в 2009 году сообщили J. H. Krumeich и G. M. Kezirian [142]. Круговая кератотомия на глубину 80% толщины роговицы в 7-мм зоне с наложением двойного обвивного шва. была проведена 36 пациентам (46 глаз) с кератоконусом. Операцию проводили с помощью трепана. Швы снимали в сроки от 6 до 12 месяцев. Авторы отметили, что в результате хирургического лечения роговичный астигматизм был значительно снижен, особенно в глазах с предоперационным астигматизмом не менее 2,0 диоптрий (D). Предоперационный астигматизм коррелировал со снижением астигматизма после операции ($R=0,81$). Параметры рефракции стабилизировался через 1 год в 64% из 28 глаз. В этой группе астигматизм изменился на 2,0 D в 94% глаз. Средний показатель КОЗ повысился с 20/44 до 20/33, при этом в 20 (43%) из 46 глаз – на 2 строчки или более, в 22 (48%) из 46 – менее, чем на 2 строчки. Авторы пришли к выводу, что круговая кератотомия имеет приемлемые результаты в хирургическом лечении кератоконуса I и II стадии.

C. Carriazo and M. J. Cosentino в монографии 2021 г. «New Frontiers for the Treatment of Keratoconus» описали технику ремоделирования роговицы при кератоконусе путем резекции роговицы с целью ее уплощения [106]. Авторы предложили резецировать периферическую часть роговицы и сшивать ее края узловыми швами, за счет чего происходит «натяжение роговицы». В результате меридианы укорачиваются и, как следствие, роговица уплощается, обретая более физиологический профиль. Кроме того, авторы считают, что уплощение роговицы способствует увеличению ее жесткости, по аналогии с веревкой или канатом, которые чем короче, тем больше их жесткость.

Для определения параметров ремоделирования роговицы было разработано программное обеспечение, которое включало в себя четыре варианта исполнения фемторезекции в зависимости от топографического

расположения зоны эктазии: кольцевая симметричная кератэктомия, кольцевая полулунная кератэктомия (360 градусов), полулунная кератэктомия (менее 360 градусов), серповидная кератэктомия (эллипсоид).

Авторами были представлены данные о лечении по данной методике 125 пациентов. В среднем острота зрения, по данным авторов, была выше 0,5. Снятие швов выполнялось в сроки от 4-6 месяцев до года. Достижимое состояние роговицы авторы описывают как новый “биомеханический лимб”, которое достигается за счет формирования рубца в зоне фемтолазерной резекции роговицы [152].

Однако вышеизложенная методика, описанная испанскими офтальмологами, не содержит в себе конкретизирующих факторов расчета параметров фемторезекции заложенных в разработанный ими софт, а также не уточняются критерии отбора пациентов для проведения данной хирургической методики.

Говоря об отечественной разработке методики ремоделирования роговицы при кератоконусе, следует отметить работу группы авторов Ситник Г.В., Слонимского А.Ю., Слонимского Ю.Б., опубликованную в 2015 году, в которой была предложена методика фемтолазерной рефракционной аутокератопластики (ФРАК) [64]. Данный метод основан на ремоделировании собственной роговицы пациента, что достигается посредством двухэтапной резекции стромы роговицы с использованием фемтосекундного лазера и последующего наложения роговичных швов. Преимуществами предложенной методики являются отсутствие необходимости в донорском материале, непроникающий характер операции, сохранение собственного эндотелия и отсутствие риска развития иммунного конфликта [63]. Авторы описали опыт проведения ФРАК пациентам с 3-4 стадиями кератоконуса.

В 2019 г. Ситник Г.В. с соавт. были опубликованы полученные ими результаты ФРАК за период наблюдения 3 года [62]. Авторы включили в исследование 40 пациентов с 4 стадией и 5 пациентов с 3 стадией кератоконуса. К концу 3-х летнего срока наблюдения средние значения МКОЗ составили

0,4±0,18, цилиндрического компонента рефракции – 4,8±1,9, Кср – 53,7±3,9. В 37 (82,2%) случаях авторы расценили полученный результат лечения как хороший или удовлетворительный (достигнутая НКОЗ удовлетворяла пациентов). В 8-ми (17,8%) случаях отдаленные результаты были неудовлетворительными: у 2-х пациентов с 4 стадией произошло прогрессирование, в связи, с чем была рекомендована пересадка роговицы, и в 6-ти случаях полученная НКОЗ была оценена как неудовлетворительная.

На наш взгляд, методика ФРАК, безусловно, обладает рядом преимуществ наряду с возможностью зрительной реабилитации пациентов с кератоконусом III-IV стадиями. При этом представленные данные свидетельствуют о значительном проценте неудовлетворительных результатов, что может быть связано с отсутствием персонализированного подхода при выборе параметров фемторезекции, а также с применением данной технологии при далекозашедших стадиях кератоконуса.

Таким образом, вышеописанная технология ФРАК является перспективной в хирургическом лечении кератоконуса, однако, требует оптимизации, направленной на индивидуальный расчет параметров фемторезекции, совершенствование фемтолазерного и хирургического этапов операции для получения прогнозируемого клинико-функционального результата, что и определило актуальность данного исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1. Общая характеристика клинического материала

Работа выполнена в Калужском филиале ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России с 2018 по 2022 годы.

В данное исследование вошли 69 пациентов (69 глаз) с диагнозом кератоконус II стадии по классификации Amsler-Krumeich, из них 36 мужчин (52,2%) и 33 женщины (47,8%), средний возраст которых на момент операции составил от 19 до 42 (31 ± 6) лет.

Клиническое исследование включало ретроспективную и проспективную части.

В ретроспективную группу были включены 45 пациентов (45 глаз) с диагнозом кератоконус 2 стадии по классификации Amsler-Krumeich. Возраст пациентов данной группы варьировал от 25 до 37 лет, среди них преобладали лица мужского пола (24 мужчины, 21 женщина). Все пациенты данной группы отмечали непереносимость очковой и контактной коррекции.

Всем пациентам до хирургического лечения, а также в сроки послеоперационного наблюдения 1, 6, 12, 12, 24, 36 месяцев были проведены как стандартные, так и специальные методы обследования.

До операции на кератотопографических картах у всех пациентов данной группы определялась эктазия с топографически центральным расположением верхушки конуса (Рисунок 1).

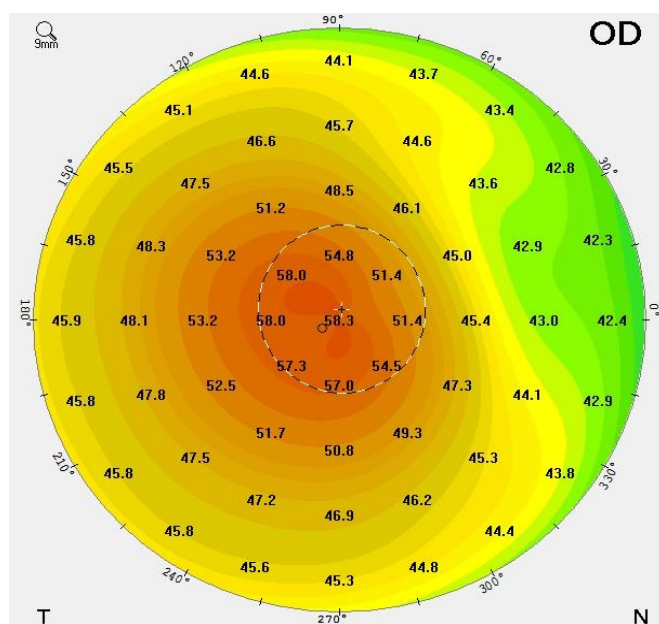



Рисунок 1 – Кератотопограмма Pentacam, сагиттальная карта

Для всех пациентов ретроспективной группы параметры имплантируемых интрастромальных сегментов рассчитывались по Номограмме Keraring (2008 год) (Рисунок 2).



Nomogram C
Corneal asymmetry type 4
Please read implant calculation guidelines before using

KERARING
INTRASTROMAL CORNEAL RING SEGMENTS

Minus Cylinder Diopters	≥ -8	120 / 250	120 / 250	120 / 250	120 / 250	120 / 300	160 / 250	160 / 300	160 / 300	160 / 300	160 / 350	160 / 350	160 / 350
	-7	120 / 250	120 / 250	120 / 250	120 / 250	120 / 300	160 / 250	160 / 300	160 / 300	160 / 300	160 / 350	160 / 350	160 / 350
	-6	90 / 300	90 / 300	90 / 300	120 / 250	120 / 250	160 / 250	160 / 300	160 / 300	160 / 300	160 / 300	160 / 350	160 / 350
	-5	90 / 300	90 / 300	90 / 300	120 / 250	120 / 250	160 / 250	160 / 250	160 / 300	160 / 300	160 / 300	160 / 350	160 / 350
	-4	90 / 250	90 / 250	90 / 250	120 / 200	120 / 200	160 / 200	160 / 250	160 / 250	160 / 300	160 / 300	160 / 350	160 / 350
	-3	90 / 200	90 / 200	90 / 200	120 / 200	120 / 200	160 / 200	160 / 200	160 / 250	160 / 250	160 / 300	160 / 350	160 / 350
	-2	90 / 150	90 / 150	90 / 150	120 / 150	120 / 150	160 / 150	160 / 200	160 / 200	160 / 250	160 / 250	160 / 300	160 / 300
	-1	90 / 150	90 / 150	90 / 150	120 / 150	120 / 150	160 / 150	160 / 150	160 / 200	160 / 250	160 / 250	160 / 300	160 / 300
		+3	+2	+1	Plano	-1	-2	-3	-4	-5	-6	-7	≥ -8
		Manifest Sphere Diopters											

Рисунок 2 – Номограмма Keraring (2008 год)

Задачей выбора параметров имплантируемых ИРС является достижение максимально возможного уменьшения сферического и цилиндрического компонентов рефракции за счет установки одного или двух сегментов (в

настоящем исследовании – двух). Для выбора указанных параметров необходимы следующие исходные данные: величина сферического и цилиндрического компонентов рефракции. В алгоритме расчета ИРС в данной ретроспективной группе, согласно номограммам Keraring, имплантация ИРС осуществлялась по номограмме «С», использовался вариант локализации сегментов «С», в котором два ИРС располагаются симметрично по обеим сторонам «сильного» меридиана (Рисунок 3).

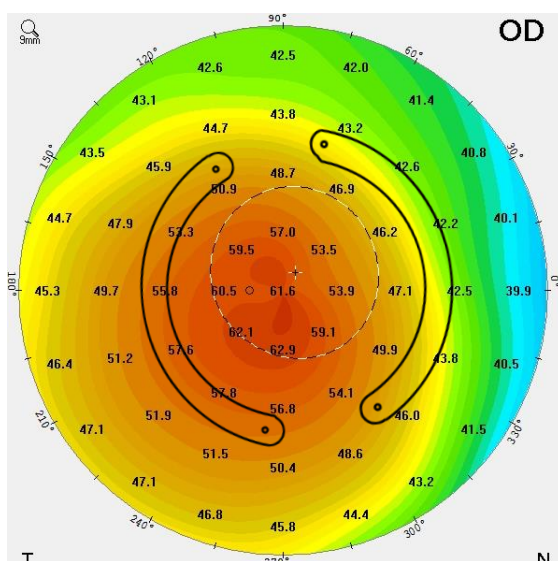


Рисунок 3 – Кератотопограмма Pentacam, сагиттальная карта с схематическим изображением имплантации роговичных сегментов симметрично по обеим сторонам «сильного» меридиана

У всех пациентов ретроспективной группы глубина формирования интрастромальных тоннелей составляла 80% от минимального значения пахиметрии в зоне имплантации.

Всем пациентам ретроспективной группы были имплантированы отечественные интрастромальные роговичные сегменты (ИРС) (ООО НЭП «Микрохирургия глаза») (Рисунок 4), изготовленные на основе полиметилметакрилата (ПММА), представляющие собой сегменты кольца с дугой 160 градусов с поперечным срезом в форме полусферы, основанием – 0,5 мм. Внутренний диаметр сегмента составляет 5,0 мм, наружный – 6,0 мм.

Высота сегментов варьировала от 250 до 350 мкм с шагом в 50 мкм.

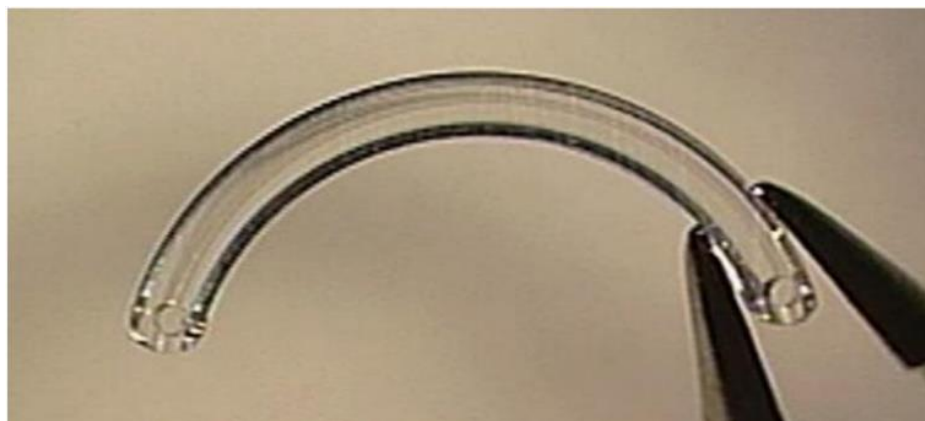


Рисунок 4 – Интрастромальные роговичные сегменты (ИРС) (ООО НЭП «Микрохирургия глаза»)

Согласно номограмме «С» пациентам ретроспективной группы требовалась имплантация двух сегментов высотой от 250 до 350 мкм, однако, в связи с недостаточной толщиной роговицы в зоне имплантации и исходя из рекомендаций по критериям безопасности Kerraring, части пациентов данной группы были имплантированы сегменты меньше необходимой высоты, что и могло послужить причиной недостаточного рефракционного эффекта. Данный выбор был обусловлен соблюдением критериев безопасности интрастромальной кератопластики по толщине роговицы в зоне имплантации согласно рекомендациям Kerraring (Таблица 1).

Таблица 1 – Рекомендации Kerraring по критериям безопасности

	Толщина сегмента, μm	Минимальная толщина роговицы необходимая для импланта, μm
Безопасные пределы	150	250
	200	335
	250	420
	300	500
	350	580

Формирование интрастромальных тоннелей осуществляли на фемтосекундном лазере Femto LDV Z8 (Ziemer, Швейцария).

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

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

Критерии отбора пациентов в группы исследования включали: наличие кератоконуса II стадии по классификации Amsler-Krumeich, отсутствие помутнений и рубцов роговицы, топографически центральное расположение вершины кератоконуса, пахиметрия роговицы в зоне эктазии не менее 400 мкм.

Группы были сопоставимы по нозологическим, возрастным, половым характеристикам, то есть статистически однородны.

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

2.2. Дизайн исследования

Дизайн исследования основан на проведении сравнительного анализа клинико-функциональных результатов хирургического лечения центрально расположенного кератоконуса II стадии по классификации Amsler- Krumeich с применением модифицированной методики фемтолазерной рефракционной аутокератопластики с использованием математической модели в сравнении с фемтолазерной интрастромальной кератопластикой с имплантацией двух сегментов из ПММА (НЭП «МГ») (Таблица 2).

Таблица 2 – Дизайн исследования

69 пациентов (69 глаз) с диагнозом кератоконус II стадии (по классификации Amsler- Krumeich, 1998), по кератотопограмме – центральное расположение верхушки конуса		
Ретроспективная группа 45 пациентов (45 глаз), которым была проведена фемтолазерная ИСКП с имплантацией двух роговичных сегментов		Проспективное исследование
Эффективная ИСКП	Слабоэффективная ИСКП	Основная группа 24 пациента (24 глаза), которым проведена персонализированная ФРАК
	Контрольная группа 26 пациентов (26 глаз)	

2.3. Методы офтальмологического обследования

Перед проведением объективных методов исследования происходил тщательный сбор анамнеза по поводу жалоб, течения, времени возникновения и динамики заболевания, а также наличия сопутствующих заболеваний, предшествующих офтальмологических вмешательств и травм глаз, наличие кератоконуса у родственников.

У всех пациентов данного исследования диагноз был установлен по месту жительства более одного года назад на момент обращения в КФ МНТК «Микрохирургия глаза». Пациенты ретроспективной группы (45 пациентов) и пациенты основной группы (24 пациента) имели схожие анамнестические данные, а также отмечали непереносимость контактной и очковой коррекции.

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

2.3.1 Стандартные методы исследования

Определение остроты зрения без коррекции и с максимальной коррекцией проводили на фороптере «Huvitz - HRT 700» (Корея) с проектором знаков «Торсон АСР - 5» (Япония).

Авторефрактометрия выполнялись на авторефрактометре RC-5000 фирмы «Томеу» (Япония) в естественных условиях и в условиях циклоплегии.

Биомикроскопические исследования глаза осуществляли при помощи щелевой лампы фирмы «Торсон» (Япония).

Офтальмоскопия выполнялась в условиях медикаментозного мидриаза с использованием непрямого бинокулярного офтальмоскопа Omega 500 (Heine, Германия) с линзой +20 дптр.

Тонометрия выполнялась портативным аппланационным тонометром Icare ic-100 (Финляндия) с использованием одноразовых датчиков в режиме одиночных измерений без предварительного обезболивания.

Измерение длины глаза выполняли на оптическом биометре IOL Master 500 фирмы Carl Zeiss (Германия).

2.3.2 Специальные методы исследования

Оптическая когерентная томография (ОКТ) переднего отрезка глаза, в том числе бесконтактная пахиметрия, выполнялась на томографе Avanti RTVue – XR (Optovue Inc., США). Данное исследование позволяло детально оценить анатомию роговицы и определить точную глубину месторасположения интрастромального тоннеля с имплантированным роговичным сегментом у пациентов контрольной группы. Также благодаря СОКТ у пациентов основной группы определялись индивидуальные значения эктазированной роговицы (высота и диаметр кератоконуса) для дальнейшего определения параметров фемторезекции с использованием математической модели. Кроме того,

изучалась динамика изменения профиля роговицы и глубины передней камеры в период послеоперационного наблюдения.

Кератотопографию роговицы проводили с использованием сканирующего проекционного топографа Pentacam (Oculus, Германия). Полученные в ходе исследования кератотопографические и кератопахиметрические карты обеспечили возможность верификации диагноза кератоконус, оценить вид кератотопограммы и локализацию тончайшей зоны роговицы. Данное исследование являлось базовым для определения тактики лечения в основной и контрольной группах. Критерием отбора у пациентов обеих групп являлось наличие на кератотопограммах эктазии с топографически центральным расположением верхушки кератоконуса.

Конфокальную микроскопию проводили на приборе «HRT III» компании Heidelberg (Германия) с целью оценки глубины и характера изменений роговицы, в том числе в зоне выполненной фемтолазерной резекции у пациентов основной группы. Также на данном приборе проводили подсчет плотности и анализ морфологии эндотелиальных клеток.

Регистрация «опорных» структур глазного яблока (рисунок радужки, сосуды склеры, зрачок) выполнялась на офтальмологической диагностической навигационной системе Verion фирмы Alcon (США). С помощью операционного модуля данной системы проводилась разметка роговицы для центрации фемтолазера у пациентов контрольной группы, а также разметка оси вреза у пациентов ретроспективной группы с учетом циклоторсионных отклонений.

2.4. Фемтосекундная лазерная установка

Хирургическое вмешательство у пациентов обеих групп выполнялось на фемтолазерной системе Femto LDV Z8 (Ziemer, Швейцария) (Рисунок 5).



Рисунок 5 – Фемтосекундная лазерная система Femto LDV Z8 («Ziemer», Швейцария)

Данный вид твердотельного лазера обладает длиной волны 1040-1060 нм, частотой следования импульсов до 10 МГц и длительностью импульса ≤ 250 фемтосекунд (фс). Основным принципом формирования фемтолазерного реза в слоях роговицы заключается в том, что лазерное излучение формируется в виде очень коротких импульсов, что, в свою очередь, позволяет достигать высокого уровня плотности энергии. В зоне воздействия лазерного излучения биологическая ткань превращается в газообразную плазму. Микроскопические пузырьки газа нарушают целостность ткани, подвергшейся воздействию, вследствие чего происходит ламеллярная диссекция роговичной ткани.

Данная система имеет интегрированный в фемтолазерную рукоятку модуль ОКТ, что позволяет в режиме реального времени оценивать местоположения будущего фемтолазерного реза в толщине роговицы и обеспечить безопасность процедуры без риска перфорации роговицы в ходе фемтоэтапа. На мониторе, установленном на лазере, выполняется программирование всех операционных параметров.

Для формирования интрастромальных тоннелей при имплантации внутрироговичных сегментов фемтолазерная установка оснащена соответствующей программой. Данное программное обеспечение позволяет задавать такие параметры интрастромального тоннеля, как внутренний и наружный диаметр тоннеля, протяженность тоннеля и глубина его залегания, а также ось вреза в интрастромальный тоннель. После внесения необходимых данных формируется анимационный шаблон требуемого интрастромального тоннеля.

Для выполнения фемтоэтапа при операции фемтолазерной рефракционной аутокератопластики была создана специализированная программа, которая описана в главе 4 данной работы.

2.5. Техника проведения фемтолазерной интрастромальной кератопластики в ретроспективной группе

Интрастромальная кератопластика с использованием фемтосекундного лазера (ФСЛ) включала в себя 3 последовательных этапа. Первым этапом выполнялась разметка оси вреза фемтосекундного лазера с помощью операционного модуля системы Verion (Alcon, США). Вторым этапом происходило выполнение фемтопроцедуры формирования двух роговичных тоннелей, для чего в программе «Corneal ring» вносились требуемые параметры, такие как глубина залегания тоннеля, внешний и внутренний диаметр тоннеля, а также место расположения вреза (входа) в интрастромальный тоннель. Вносимые в программу ФСЛ параметры изменялись в зависимости от характеристики имплантируемых интрастромальных роговичных сегментов (ИРС).

После докинга фемтосекундного лазера проводилась центрация шаблона относительно центра зрачка и его ротация до момента совпадения оси вреза фемтосекундного лазера и разметки на роговице соответствующей истинному местоположению оси вреза.

После завершения формирования роговичных тоннелей, третьим этапом, производилась имплантация интрастромальных сегментов.

Имплантация интрастромальных сегментов осуществлялась по стандартной технике. В последующем в конъюнктивальную полость производили инстилляцию 0,3% раствор тобрамицина и накладывали на глаз асептическую повязку. Контрольный осмотр производился через 30-60 минут, для оценки положения ИРС и адаптации краев входного отверстия.

Всем пациентам имплантировали роговичные сегменты из ПММА производства ООО НЭП «Микрохирургия глаза. Длина сегментов составляет 160°, форма сечения - полукруг, высота варьировала от 200 до 300 мкм.

2.6. Методы статистической обработки данных

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программы Statistica 13.3 («Tibco Software Inc.», США). Для определения нормальности распределения использовался критерий Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка, Асимметрии и Эксцесс. Все эти критерии показали, что исследуемые группы параметров не имеют нормального распределения. Для сравнения данных до и в различные сроки после операции использовался непараметрический критерий Уилкоксона. Для сопоставления двух групп использовался непараметрический критерий Манн-Уитни. Количественные данные представлены в виде $M \pm m$, поскольку важно было оценить среднее значение, а не разброс анализируемых показателей [87]. Статистически значимыми считались различия данных и корреляция между данными при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ФЕМТОЛАЗЕРНОЙ ИНТРАСТРОМАЛЬНОЙ КЕРАТОПЛАСТИКИ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ КЕРАТОКОНУСА II СТАДИИ С ЦЕНТРАЛЬНЫМ РАСПОЛОЖЕНИЕМ ЗОНЫ ЭКТАЗИИ

Целью данной главы явился ретроспективный анализ результатов фемтолазерной интрастромальной кератопластики в сроки наблюдения 36 месяцев и определение критериев эффективности хирургического лечения топографически центрально расположенного кератоконуса II стадии с центральным расположением зоны эктазии.

Для достижения поставленной цели были определены следующие задачи:

- проанализировать результаты хирургического лечения пациентов с диагнозом кератоконус II стадии (по классификации Amsler-Krumeich, 1998), которым в КФ МНТК Микрохирургия глаза была выполнена стандартная фемтолазерная интрастромальная кератопластика при топографически центральном расположении верхушки конуса;
- определить критерии эффективности фемтолазерной интрастромальной кератопластики в хирургическом лечении топографически центрально расположенного кератоконуса на ранней стадии в ретроспективной группе;
- выделить группу пациентов с слабоэффективными результатами интрастромальной кератопластики в хирургическом лечении кератоконуса с топографически центральным расположением зоны эктазии на ранней стадии для определения показаний к проведению ФРАК.

3.1 Общая характеристика пациентов ретроспективной группы

В ретроспективную группу были включены 45 пациентов (45 глаз) с диагнозом кератоконус 2 стадии по классификации Amsler-Krumeich.

До хирургического лечения показатели сферического компонента рефракции в среднем составляли $-7,16 \pm 1,53$ дптр, а цилиндрического -

3,90±0,56 дптр. Средняя некорригированная острота зрения составляла 0,07±0,02, а корригированная – 0,27±0,04. Средние значения пахиметрии в зоне эктазии составляли 462,76±14,76 микрон. Средние значения кератометрии слабого (K1) и сильного (K2) меридианов составили 49,02±1,67 дптр и 52,25±1,08 дптр соответственно. Показатели переднезаднего отрезка (ПЗО) в среднем составляли 24,41±0,28 мм (Таблица 3).

Таблица 3 – Результаты предоперационного обследования пациентов ретроспективной группы

Некорригированная острота зрения (НКОЗ)	0,07±0,02
Корригированная острота зрения (КОЗ)	0,27±0,04
SPH	-7,16±1,53
CYL	-3,90±0,56
Пахиметрия	462,76±14,76 мкм
K ₁	49,02±1,67 дптр
K ₂	52,25±1,08 дптр
ПЗО	24,41±0,28 мм
ВГД	17±2 мм рт. ст.

Техника операции ИСКП в ретроспективной группе и характеристика интрастромальных сегментов описаны в п. 2.5 главы 2 «Материалы и методы».

Оценка полученных результатов позволила разделить пациентов, вошедших в ретроспективный анализ, на 2 условные группы по степени эффективности проведенной ИСКП: эффективно и слабоэффективно – в зависимости от степени выраженности компенсации сферического и цилиндрического компонентов, а также повышения как некорригируемой, так и корригируемой остроты зрения (Таблица 4).

Таблица 4 – Оценка степени эффективности ИСКП у пациентов ретроспективной группы

Эффективно (N=19)	<ul style="list-style-type: none"> • Повышение НКОЗ до 0,4-0,5 и КОЗ более 0,5 • Уменьшение СЭ более 70%
Слабоэффективно (N=26)	<ul style="list-style-type: none"> • Повышение НКОЗ до 0,1 и КОЗ до 0,4 • Уменьшение СЭ не более 50% • Остаточные аметропии, непереносимость очковой и контактной коррекции.

3.2 Результаты интрастромальной кератопластики в ретроспективной группе с эффективными результатами лечения

Результаты интрастромальной кератопластики в ретроспективной группе были оценены как эффективные у 19 пациентов (19 глаз), среди них 13 мужчин и 6 женщин.

Согласно предоперационному плану данной группе пациентов были имплантированы два интрастромальных сегмента длиной дуги 160°, высотой от 250-300 мкм. Минимальная пахиметрия в зоне эктазии составляла 452,80±25,85 мкм, а пахиметрия в зоне имплантации ИРС в среднем была 505,0±8,52 мкм.

Средние значения передне-задней оси составляли 23,65±0,46 мм. Показатели внутриглазного давления составляли 17±2 мм рт. ст.

Изменение функциональных показателей у пациентов ретроспективной группы с эффективными результатами ИСКП представлено в Таблице 5.

Таблица 5 – Функциональные показатели у пациентов ретроспективной группы с эффективными результатами ИСКП до и в различные сроки после операции

	До операцмм	1 мес.	p*	6 мес.	p*	12 мес.	p*	24 мес.	p*	36 мес.	p*
НКОЗ	0,084±0,031	0,460±0,136	0,043	0,476±0,157	0,043	0,523±0,102	0,032	0,501±0,087	0,033	0,410±0,104	0,032
КОЗ	0,250±0,054	0,658±0,102	0,043	0,701±0,121	0,034	0,697±0,104	0,034	0,700±0,113	0,034	0,698±0,102	0,034
Sph	-6,102±1,940	-1,513±0,197	0,046	-0,751±0,274	0,043	-0,894±0,281	0,043	-0,902±0,302	0,043	-0,892±0,291	0,043
Cyl	-2,952±0,594	-1,330±0,167	0,108	-1,250±0,403	0,068	-1,150±0,350	0,068	-1,402±0,291	0,068	-1,353±0,376	0,068

**W критерий Уилкоксона, различия достоверны при <0,05*

Некорригированная острота зрения (НКОЗ) до операции в среднем составляла $0,084 \pm 0,031$. Через 1 месяц после операции в данной группе наблюдалось статистически достоверное повышение НКОЗ до $0,460 \pm 0,136$ ($p=0,043$), через 6 месяцев НКОЗ составляла $0,476 \pm 0,157$ ($p=0,043$), через 12 месяцев – $0,523 \pm 0,102$ ($p=0,032$), через 2 года – $0,501 \pm 0,087$ ($p=0,033$). К 3 году после операции показатель НКОЗ составлял $0,410 \pm 0,104$ и статистически достоверно превышал дооперационные значения ($p=0,032$).

Корригированная острота зрения (КОЗ) до операции в среднем составляла $0,250 \pm 0,054$. У пациентов данной группы отмечалась статистически достоверное повышение показателя КОЗ через 1 месяц после хирургии до $0,658 \pm 0,102$ ($p=0,043$), через 6 месяцев КОЗ составила $0,701 \pm 0,121$ ($p=0,034$) и оставалась стабильной до конца срока наблюдения.

Величина сферического компонента рефракции до операции составляла в среднем $-6,102 \pm 1,940$ дптр. После операции СК достоверно снизился в среднем до $-1,513 \pm 0,197$ дптр ($p=0,046$) через 1 месяц, через 6 месяцев составлял $-0,751 \pm 0,274$ дптр ($p=0,043$), через 12 месяцев – $-0,894 \pm 0,281$ дптр ($p=0,043$) и до конца срока наблюдения оставался в пределах этих значений.

Величина цилиндрического компонента рефракции (ЦКР) до операции составляла в среднем – $-2,952 \pm 0,594$ дптр. Через 1 месяц после операции значения ЦКР составили до $-1,330 \pm 0,167$ дптр ($p=0,108$), а через 6 месяцев после операции величина ЦКР уменьшилась до $-1,250 \pm 0,403$ дптр ($p=0,068$) и почти не менялась до конца периода наблюдения – $-1,353 \pm 0,376$ дптр ($p=0,068$).

Достигнутые в результате хирургического лечения показатели НКОЗ, КОЗ, СКР, а также ЦКР позволяли говорить об эффективности ИСКП в данной подгруппе пациентов.

Показатели кератометрии (К1, К2) у пациентов ретроспективной группы с эффективными результатами ИСКП до и в различные сроки после операции отражены в Таблице 6.

Таблица 6 – Показатели кератометрии (K1, K2) у пациентов ретроспективной группы с эффективными результатами ИСКП до и в различные сроки после операции

	До	1 мес.	p*	6 мес.	p*	12 мес.	p*	24 мес.	p*	36 мес.	p*
K ₁	47,711±1,274	43,504±0,633	0,080	43,368±0,618	0,080	43,442±0,595	0,080	43,447±0,634	0,080	43,227±0,672	0,080
K ₂	50,583±1,709	44,067±0,397	0,043	44,281±0,628	0,043	44,423±0,702	0,067	44,582±0,795	0,043	44,512±0,769	0,043

**W критерий Уилкоксона, различия достоверны при <0,05*

Величина кератометрии (K1, K2) до операции составляла в среднем: K1 – 47,711±1,274 дптр, K2 – 50,583±1,709 дптр. После операции через 1 месяц показатель K1 уменьшился до 43,504±0,633 дптр (p=0,080), через 6 месяцев составил 43,368±0,618 дптр (p=0,080). В последующие сроки наблюдения статистически значимых изменений не отмечалось: к концу срока наблюдения, через 36 месяцев, K1 в среднем составлял 43,227±0,672 дптр. K2 в среднем до операции был равен 50,583±1,709 дптр. После операции через 1 месяц этот показатель уменьшился до 44,067±0,397 (p=0,043), через 6 месяцев он был равен 44,281±0,628 дптр (p=0,043), через 12 месяцев – 44,423±0,702 дптр (0,067). К концу периода наблюдения значения K2 составили 44,512±0,769 дптр (p=0,043).

Значения радиусов кривизны передней и задней поверхностей роговицы (R сред перед пов, R сред зад пов) у пациентов ретроспективной группы с эффективными результатами ИСКП до и в различные сроки после операции представлены в Таблице 7.

Таблица 7 – Значения радиусов кривизны передней и задней поверхностей роговицы (R сред перед пов, R сред зад пов) у пациентов ретроспективной группы с эффективными результатами ИСКП до и в различные сроки после операции

	До	1 мес.	p*	6 мес.	p*	12 мес.	p*	24 мес.	p*	36 мес.	p*
R сред перед пов	6,912±0,227	7,711±0,092	0,080	7,762±0,095	0,070	7,663±0,091	0,080	7,632±0,091	0,080	7,574±0,098	0,080
R сред зад пов	5,443±0,224	5,383±0,048	0,500	5,261±0,034	0,686	5,196±0,041	0,273	5,188±0,029	0,273	5,182±0,043	0,273

**W критерий Уилкоксона, различия достоверны при <0,05*

До ИСКП значения радиусов кривизны передней и задней поверхностей роговицы были: R сред перед пов – $6,912 \pm 0,227$ мм, R сред зад пов – $5,443 \pm 0,224$ мм. R сред перед пов через 1 месяц после ИСКП составил $7,711 \pm 0,092$ мм ($p=0,080$), и до конца срока наблюдения значимых изменений в сравнении с предоперационными значениями не наблюдалось ($p=0,080$). R сред зад пов через 1 месяц после ИСКП составил $5,383 \pm 0,048$ мм ($p=0,500$), через 6 месяцев – $5,261 \pm 0,034$ мм ($p=0,686$), через 12 месяцев – $5,196 \pm 0,041$ мм ($p=0,273$) и в дальнейшем сохранялся в пределах данных значений, не имея достоверных различий с показателями до проведения ИСКП ($p=0,273$).

В данной группе пациентов ИСКП показала эффективные результаты. Имплантация двух сегментов высотой 250-300 мкм и длиной дуги 160° симметрично по обеим сторонам «сильного» меридиана в четком соответствии с номограммой у пациентов данной группы позволила максимально скомпенсировать сферический и цилиндрический компонент рефракции.

3.3 Результаты интрастромальной кератопластики в ретроспективной группе с слабоэффективными результатами лечения

Результаты интрастромальной кератопластики в ретроспективной группе были оценены как слабоэффективные у 26 пациентов (26 глаз), среди них 11 мужчин и 15 женщин.

Согласно предоперационному плану, данной группе пациентов требовалась имплантация сегментов высотой 300-350 мкм, однако с учетом пахиметрии роговицы в зоне имплантации ИРС им были имплантированы сегменты меньшей высоты. Минимальная пахиметрия в зоне эктазии составляла $412,861 \pm 5,795$ мкм, а пахиметрия в зоне имлантации ИРС в среднем была $497,62 \pm 13,23$ мкм.

Следует отметить, что у пациентов данной группы средние показатели передне-задней оси составляли $25,12 \pm 0,32$ мм.

Динамика функциональных показателей у пациентов ретроспективной группы с неэффективными результатами ИСКП представлена в Таблице 8.

Таблица 8 – Функциональные показатели у пациентов ретроспективной группы с неэффективными результатами ИСКП до и в различные сроки после операции

	До	1 мес.	p*	6 мес.	p*	12 мес.	p*	24 мес.	p*	36 мес.	p*
НКОЗ	0,043±0,005	0,094±0,013	0,000	0,096±0,013	0,000	0,091±0,009	0,000	0,086±0,011	0,000	0,087±0,009	0,000
КОЗ	0,281±0,021	0,348±0,027	0,005	0,323±0,021	0,034	0,317±0,029	0,099	0,305±0,025	0,157	0,295±0,015	0,289
Sph	-9,226±0,413	-5,691±0,353	0,000	-5,750±0,354	0,000	-5,714±0,330	0,000	-5,678±0,324	0,000	-5,702±0,329	0,000
Cyl	-3,988±0,250	-3,138±0,205	0,016	-3,191±0,142	0,509	-3,202±0,144	0,798	-3,282±0,146	0,172	-3,262±0,137	0,820

**W критерий Уилкоксона, различия достоверны при <math><0,05</math>*

Некорригированная острота зрения (НКОЗ) до операции в среднем составляла $0,043\pm0,005$. После операции в данной группе наблюдалось статистически достоверное повышение НКОЗ через 1 месяц после операции до $0,094\pm0,013$ ($p=0,000$), через 6 месяцев НКОЗ составляла $0,096\pm0,013$ ($p=0,000$), через 12 месяцев – $0,091\pm0,009$ ($p=0,000$), через 24 месяца – $0,086\pm0,011$ ($p=0,000$). К сроку 36 месяцев после операции показатель НКОЗ статистически достоверно превышал исходные значения и составлял $0,087\pm0,009$ ($p=0,000$), однако, несмотря на это, показатели НКОЗ оценивались как низкие.

Корригированная острота зрения (КОЗ) до операции в среднем составляла $0,281\pm0,021$. У пациентов данной группы отмечалась статистически достоверное повышение показателя КОЗ через 1 месяц после хирургии – до $0,348\pm0,027$ ($p=0,005$), через 6 месяцев КОЗ составила $0,323\pm0,021$ ($p=0,034$). В последующие сроки наблюдения отмечалось снижение показателей КОЗ, и через 12, 24 и 36 месяцев после ИСКП они не имели достоверных различий с предоперационными ($p=0,099$, $p=0,157$, $p=0,289$ соответственно). Исходя из этого, результаты ИСКП по КОЗ оценивались как неудовлетворительные.

Величина сферического компонента рефракции (СКР) до ИСКП составляла в среднем $-9,226\pm0,413$ дптр. Через 1 месяц после операции СКР достоверно снизился в среднем до $-5,691\pm0,353$ ($p=0,000$). В последующие

сроки наблюдения показатели СК были стабильны, через 36 месяцев после ИСКП они составляли $-5,702 \pm 0,329$, что не имело значимых различий со значениями СКР в сроки 1, 6, 12, 24 месяцев и свидетельствовало о слабой эффективности проведенной ИСКП у пациентов данной группы.

Величина цилиндрического компонента рефракции (ЦКР) до операции составляла в среднем $-3,988 \pm 0,250$ дптр. Через 1 месяц после операции отмечалось статистически значимое снижение средних значений ЦКР до $-3,138 \pm 0,205$ дптр ($p=0,016$). В дальнейшем показатели ЦКР были стабильными и в сроки 6, 12, 24, 36 месяцев не имели значимых различий в каждый последующий срок наблюдения в сравнении с предыдущим ($p=0,509$, $p=0,798$, $p=0,172$, $p=0,820$ соответственно).

Изменение показателей кератометрии (K1, K2) у пациентов ретроспективной группы с слабоэффективными результатами ИСКП отражено в Таблице 9.

Таблица 9 – Показатели кератометрии (K1, K2) у пациентов ретроспективной группы с неэффективными результатами ИСКП до и в различные сроки после операции

	До	1 мес.	p*	6 мес.	p*	12 мес.	p*	24 мес.	p*	36 мес.	p*
K ₁	51,271±0,658	45,908±0,751	0,000	46,162±0,708	0,000	46,314±0,214	0,000	46,524±0,705	0,000	46,610±0,709	0,000
K ₂	55,755±0,475	49,030±0,673	0,000	49,156±0,681	0,000	49,233±0,698	0,000	49,448±0,708	0,000	49,605±0,711	0,000

**W критерий Уилкоксона, различия достоверны при $<0,05$*

Величина кератометрии (K1, K2) до операции составляла в среднем: K1 $51,271 \pm 0,658$ дптр, K2 – $55,755 \pm 0,475$ дптр. Через 1 месяц после операции показатель K1 уменьшился до $45,908 \pm 0,751$ дптр ($p=0,000$), K2 – до $49,030 \pm 0,673$ ($p=0,000$), через 6 месяцев K1 составлял $46,162 \pm 0,708$ дптр ($p=0,000$), K2 – $49,156 \pm 0,681$ ($p=0,000$). После чего статистически значимых изменений от предыдущего срока наблюдения к последующему не отмечалось. Через 36 месяцев K1 в среднем составлял $46,610 \pm 0,709$ дптр, K2 – $49,605 \pm 0,711$

дптр. Средние показатели кератометрии после проведения ИСКП снизились в среднем на $5,05 \pm 0,568$ дптр, однако к концу срока наблюдения данные пациенты имели остаточную сферическую рефракцию $-5,702 \pm 0,329$, что свидетельствовало о слабоэффективном исходе хирургического лечения у пациентов данной группы.

Динамика значений радиусов кривизны передней и задней поверхностей роговицы у пациентов ретроспективной группы с слабоэффективными результатами ИСКП представлена в Таблице 10.

Таблица 10 – Значения радиусов кривизны передней и задней поверхностей роговицы ($R_{\text{сред перед пов}}$, $R_{\text{сред зад пов}}$) у пациентов ретроспективной группы с слабоэффективными результатами ИСКП до и в различные сроки после операции

	До	1 мес.	p*	6 мес.	p*	12 мес.	p*	24 мес.	p*	36 мес.	p*
$R_{\text{сред перед пов}}$	$6,457 \pm 0,079$	$7,313 \pm 0,117$	$0,090$	$7,313 \pm 0,124$	$0,074$	$7,663 \pm 0,091$	$0,080$	$7,324 \pm 0,121$	$0,080$	$7,100 \pm 0,126$	$0,070$
$R_{\text{сред зад пов}}$	$5,013 \pm 0,073$	$5,434 \pm 0,104$	$0,450$	$5,451 \pm 0,109$	$0,256$	$5,443 \pm 0,123$	$0,190$	$5,386 \pm 0,110$	$0,15$	$5,298 \pm 0,105$	$0,230$

**W критерий Уилкоксона, различия достоверны при $< 0,05$*

До ИСКП у пациентов со слабоэффективными результатами ИСКП значения радиусов кривизны передней и задней поверхностей роговицы составляли: $R_{\text{сред перед пов}} - 6,457 \pm 0,079$ мм, $R_{\text{сред зад пов}} - 5,013 \pm 0,073$ мм. $R_{\text{сред перед пов}}$ через 1 месяц после ИСКП составил $7,313 \pm 0,117$ мм ($p=0,090$), и до конца срока наблюдения значимых изменений в сравнении с предоперационными значениями не наблюдалось ($p=0,070$). $R_{\text{сред зад пов}}$ через 1 месяц после ИСКП составил $5,434 \pm 0,104$ мм ($p=0,450$), через 6 месяцев – $5,451 \pm 0,109$ мм ($p=0,256$), через 12 месяцев – $5,443 \pm 0,123$ мм ($p=0,190$) и в дальнейшем сохранялся в пределах данных значений, не имея достоверных различий с показателями до проведения ИСКП ($p=0,230$).

Таким образом, анализ результатов ИСКП у пациентов ретроспективной группы показал, что эффективность хирургического лечения различна у разных

категорий пациентов, что обусловлено исходным предоперационным состоянием.

У пациентов в группе с эффективным результатом ИСКП полученные показатели свидетельствовали об эффективном способе лечения, а сама методика имплантации ИРС у пациентов данной группы отвечала требованиям безопасности согласно рекомендациям разработчика. Показатели СКР и ЦКР, а также показатели пахиметрии в зоне имплантации РС позволяли данной группе пациентов имплантировать РС соответствующей высоты согласно номограмме, что, в свою очередь, позволяло добиться максимальной компенсации имеющейся амметропии.

У пациентов в группе с исходными показателями до хирургического лечения: НКОЗ – $0,043 \pm 0,005$, КОЗ – $0,281 \pm 0,021$, Sph – $-9,226 \pm 0,413$, Cyl – $-3,988 \pm 0,250$, K1 – $51,271 \pm 0,658$, K2 – $55,755 \pm 0,475$ и пахиметрией в зоне имплантации ИРС – $497,62 \pm 13,23$ мкм – результаты ИСКП показали себя слабоэффективными, что было связано с недостаточной компенсацией СКР и ЦКР. Пахиметрические показатели в зоне имплантации РС у пациентов данной группы ограничивали в выборе РС должной высоты, учитывая рекомендации безопасности, представленные разработчиками номограммы Keraring. Данный факт свидетельствует о необходимости изменения тактики и поиска альтернативного метода лечения у данной категории пациентов, в качестве которого автор настоящего исследования предлагает рассматривать оптимизированную персонализированную технологию фемтолазерной рефракционной аутокератопластики (ФРАК).

ГЛАВА 4. ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДИКИ ФЕМТОЛАЗЕРНОЙ РЕФРАКЦИОННОЙ АУТОКЕРАТОПЛАСТИКИ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ КЕРАТОКОНУСА

Целью данной главы явилась оптимизация методики фемтолазерной рефракционной аутокератопластики с использованием персонализированной математической модели в хирургическом лечении кератоконуса с центральным расположением зоны эктазии.

Для достижения указанной цели было необходимо решить следующие задачи:

- разработать математическую модель для индивидуального расчета параметров фемторезекции и программное обеспечение для фемтолазера для проведения персонализированной фемтолазерной рефракционной аутокератопластики;
- оптимизировать хирургический этап технологии фемтолазерной рефракционной аутокератопластики с использованием цифровой разметки перпендикулярных меридианов для центрации фемтолазера и комбинированного метода шовной фиксации краев циркулярного клиновидного реза роговицы.

Все описанные в данной главе этапы модификации методики ФРАК предложены на основании опыта проведения хирургического лечения пациентов с кератоконусом по ранее описанной методике. По ранее предложенной методике было прооперировано 5 пациентов, не вошедших в данное исследование.

4.1. Разработка формулы персонализированного математического расчета параметров фемторезекции и специализированной программы ФРАК для фемтосекундного лазера

Исследование шло в следующих направлениях:

- разработка математической формулы для индивидуального расчета параметров фемторезекции роговицы;
- разработка программного обеспечения для фемтолазера для проведения персонализированной фемтолазерной рефракционной аутокератопластики.

4.1.1. Разработка формулы персонализированного математического расчета параметров фемторезекции роговицы

Совместно с МГТУ им. Баумана была разработана математическая формула для расчета параметров фемторезекции с учетом индивидуальных показателей эктазированной роговицы.

В ранее предложенной методике ФРАК (Ситник Г.В. с соавт., 2015) отсутствовали указания на индивидуальный подход в выборе параметров фемторезекции, при том, что все пациенты имели различные данные биометрии, кератометрии, а также данные рефракционных показателей [63]. Данный факт, в свою очередь, мог приводить к менее предсказуемому рефракционному результату лечения.

Исходя из необходимости учета индивидуальных параметров эктазированной роговицы при проведении ФРАК, были разработаны две модификации формулы для расчета параметров фемторезекции, основанные на учете индивидуальных данных роговицы и биометрии пациента. Построение каждой модификации зависело от порядка параболы, описывающей профиль конической роговицы.

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

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

Данная формула имеет следующие переменные значения:

S - расстояние между кольцевыми резами роговицы;

h - высота кератоконуса;

d - диаметр основания кератоконуса;

R - планируемый радиус кривизны роговицы.

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

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

Значения высоты (h) и диаметра основания (d) определяли индивидуально у каждого пациента при проведении СОКТ переднего отрезка глаза на приборе RTVue XR Avanti (Optovue, США) (Рисунок 6).

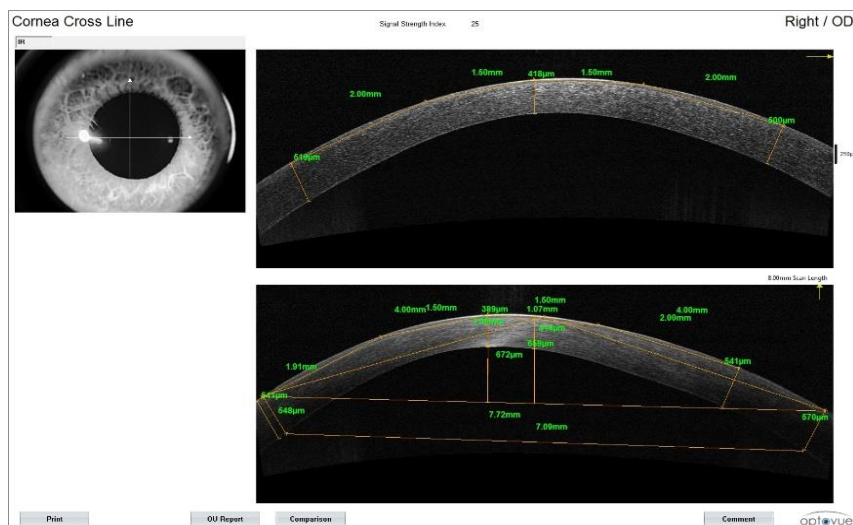


Рисунок 6 – Скан СОКТ переднего отрезка с индивидуальными параметрами эктазированной роговицы пациента

Используя данные биометрии каждого пациента, определяли теоретическое значение планируемого радиуса кривизны передней поверхности роговицы (R) пациента, необходимое для достижения эметропической рефракции глаза, путем ремоделирования конической роговицы.

Для вычисления использовали схематическую модель глаза Гультранда [82]. Известно, что при увеличении или уменьшении биометрии глаза на 1 мм происходит смещение клинической рефракции глаза на - 3 дптр. Отклонение фактической биометрии от 23,4 мм компенсируется соответствующим изменением оптической силы передней поверхности роговицы, равной 48,83 дптр, необходимой для эметропической рефракции глаза.

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

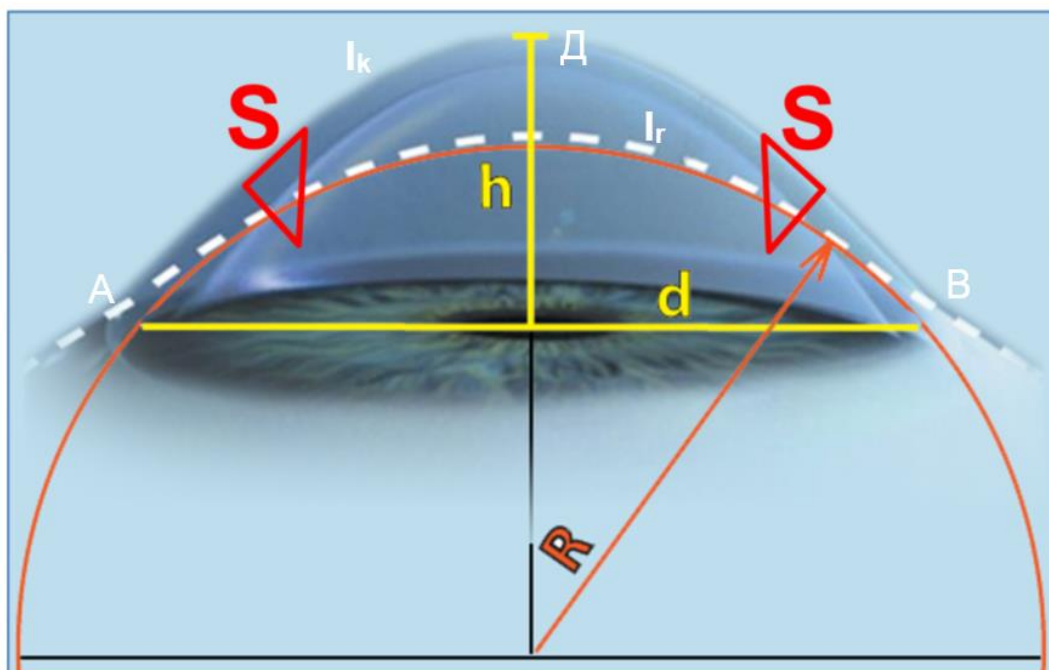
$$\Phi=1000(n-1)/R,$$

где Φ - оптическая сила передней поверхности роговицы, n - коэффициент преломления роговицы, равный 1,376, а R - радиус кривизны передней поверхности роговицы.

Преобразовав вышеуказанную формулу, получаем:

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

Получив и рассчитав все индивидуальные показатели для каждого пациента, производили расчет значения S – ширины резекции роговичной ткани (Рисунок 7).



- кривая АДВ – линия, описывающую профиль кератоконуса в продольном сечении;
- кривая АВ – линия, описывающая профиль нормальной роговицы;
- прямая АВ – диаметр основания кератоконуса;
- прямая СД – высота кератоконуса;
- l_k – длина кривой АДВ;
- l_r – длина кривой АВ;
- $\Delta = l_k - l_r$ – длина избыточной ткани профиля роговицы;
- $S = \Delta / 2$ – ширина резекции роговицы.
- R – планируемый радиус кривизны роговицы (с эмметропической рефракцией).

Рисунок 7 – Продольное сечение роговицы с кератоконусом:

Вышеуказанные формулы имеют следующее математическое обоснование.

Рассмотрев линию, описывающую профиль кератоконуса в продольном сечении, – линия АДВ – допустили, что она имеет очертание параболы, которая проходит через точки А, Д, В и, в отличие от классической параболы ($f(x) = x^2$), описывается степенной функцией:

$$f(x) = h \cdot (1 - (2^{10} \cdot x^{10}) / d^{10}).$$

Тогда

$$l_k = 2 \cdot \int_0^{d/2} \sqrt{1 + (f'(x))^2} \cdot dx \approx d + ((2 \cdot h^2 \cdot 10^2) / d) \cdot (1 / 19) = \\ = d + (200 \cdot h^2) / (19d),$$

$$l_r = 2R \cdot \arcsin(d / (2R)) \approx d + (d^3 / 24R^2).$$

Следовательно, для длины Δ избыточной ткани получаем расчетную формулу

$$\Delta = l_k - l_r \approx ((200 \cdot h^2) / (19d)) - ((d^3 / 24R^2)) \quad (1)$$

Формула (1) может быть использована при более «крутой» форме конуса.

В случаях, когда форма конуса менее «крутая», более сферообразная, считаем, что линия, описывающая профиль кератоконуса в продольном сечении (линия АДВ на рисунке), имеет очертание параболы, которая проходит через точки А, Д, В и, в отличие от классической параболы ($f(x) = x^2$), описывается степенной функцией:

$$f(x) = h \cdot (1 - (2^{12} \cdot x^{12}) / d^{12}).$$

Тогда, как и при получении формулы (1), находим

$$l_k \approx d + (288 \cdot h^2) / (23d),$$

$$l_r \approx d + (d^3 / 24R^2).$$

В этом случае

$$\Delta = l_k - l_r \approx ((288 \cdot h^2) / (23d)) - ((d^3 / 24R^2)) \quad (2)$$

При менее «крутой», более сферообразной, форме конуса может быть использована формула (2) для расчета длины Δ избыточной ткани.

Для получения величины ширины резекции роговицы S необходимо значение Δ , полученное по формулам (1) или (2), разделить пополам.

Для определения разницы в результатах расчета по формулам (1) и (2) для одних и тех же пациентов выполнили расчет ширины резекции роговицы S по обеим формулам.

Результаты расчета ширины резекции роговицы S по обеим формулам для одних и тех же пациентов с кератоконусом представлены в Таблице 11.

Таблица 11 – Результаты расчета параметров феторезекции роговицы S для пациентов основной группы

№ пациента	Диаметр основания кератоконуса d, мкм	Высота кератоконуса h, мкм	Средняя кератометрия	Ширина избыточной ткани профиля роговицы Δ		Ширина резекции роговицы S	
				Расчет по формуле (1) или (2) в зависимости от средней кератометрии	Программное значение (для ФСЛ)	Расчет по формуле (1) или (2) в зависимости от средней кератометрии	Программное значение (для ФСЛ)
1	4800	513	57,1	613,693	600	306,846	300
2	2620	207	54,4	160,444	160	80,222	80
3	2610	203	55,1	154,623	150	77,312	75
4	1940	315	51,85	126,357	120	63,178	60
5	2350	330	52,5	259,653	260	129,826	130
6	2806	290	51,27	142,235	140	71,1175	70
7	2860	215	53,45	196,658	200	98,329	100
8	4690	485	56,05	562,245	560	281,125	280
9	1620	220	50,2	137,569	140	68,784	70
10	1830	240	51,1	159,626	160	79,813	80
11	4460	530	56,8	586,315	580	293,1575	290
12	2130	330	51,2	163,153	160	81,576	80
13	2756	205	53,7	219,632	220	109,816	110
14	4790	510	56,15	578,563	580	289,285	290
15	2240	320	52,55	264,486	260	132,243	130
16	1860	260	50,55	148,326	150	74,163	75
17	2100	340	49,4	163,658	160	81,829	80
18	3960	360	56,2	512,263	500	256,131	250
19	2230	340	48,96	144,236	170	72,18	70
20	2740	220	54,8	178,362	180	89,181	90
21	2610	270	51,66	224,364	220	112,182	110
22	2820	300	51,25	243,687	240	121,843	120
23	2560	330	52,55	267,692	270	133,846	135
24	2230	310	49,76	123,65	120	61,825	60

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

Средние значения параметров фемторезекции, рассчитанные по разработанным формулам (1) и (2), представлены в Таблице 12.

Таблица 12 – Результаты расчета ширины резекции роговицы S по разработанным формулам

Диаметр основания кератоконуса d , мкм	Высота кератоконуса h , мкм	Средняя кератометрия	Ширина избыточной ткани профиля роговицы Δ		Ширина резекции роговицы S	
			Расчет по формуле (1) или (2) в зависимости от средней кератометрии	Программное значение (для ФСЛ)	Расчет по формуле (1) или (2) в зависимости от средней кератометрии	Программное значение (для ФСЛ)
2817,16±198,9 9	318,46±20,4 9	52,86±0,5 1	263,81±34,12	262,50±33,5 6	131,91±17,06	130,63±16,8 7

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

4.1.2. Разработка специализированной программы ФРАК для фемтосекундного лазера

Следующим этапом оптимизации методики ФРАК была разработка специализированного программного обеспечения для фемтосекундного лазера совместно со специалистами фирмы «Ziemer Ophthalmic Systems» (Швейцария).

В ранее описанной методике ФРАК (Ситник Г.В. с соавт., 2015) два

циркулярных фемтолазерных реза выполнялись в рамках одной процедуры докинга ФСЛ, но с повторной вакуумной аппланацией между проведением первой и второй фемторезекции. Этот факт, на наш взгляд, мог способствовать снижению качества выполненного фемтолазером реза в случае смещения глазного яблока, и впоследствии, децентрации внутреннего и наружного резов относительно друг друга, что могло оказывать негативное влияние на послеоперационный рефракционный результат.

Исходя из этого, ключевым техническим условием для создаваемой новой программы была возможность выполнения двух последовательных циркулярных фемтолазерных резов роговицы в рамках одной процедуры вакуумной аппланации ФСЛ. В этом состояло наше техническое задание фирме-разработчику фемтолазера.

В результате было создано новое программное обеспечение для фемтосекундного лазера для проведения операции ФРАК, которое заключается в следующем. В рамках одной фемтолазерной процедуры лазер может выполнить два циркулярных реза на глубину 90% минимальной толщины роговицы в зоне проводимой резекции (Рисунок 8).



Рисунок 8 – Интерфейс фемтосекундного лазера (после аппланации на роговицу пациента) для центрации и позиционирования зоны фемторезекции роговицы

Фемтолазерные резы выполнялись под углом к друг другу таким образом, что основание клиновидного профиля, обращенное к передней поверхности

роговицы, имело ширину согласно математическому расчету, а вершиной являлась точка пересечения двух фемторезов на глубине 90% от минимальной пахиметрии в данной зоне. Данное пособие позволяет провести фемтолазерную клиновидную резекцию роговицы с максимальной прецизионностью.

На доклиническом этапе, данное пособие тестировалось на 10-ти кадаверных глазах (Рисунок 9).

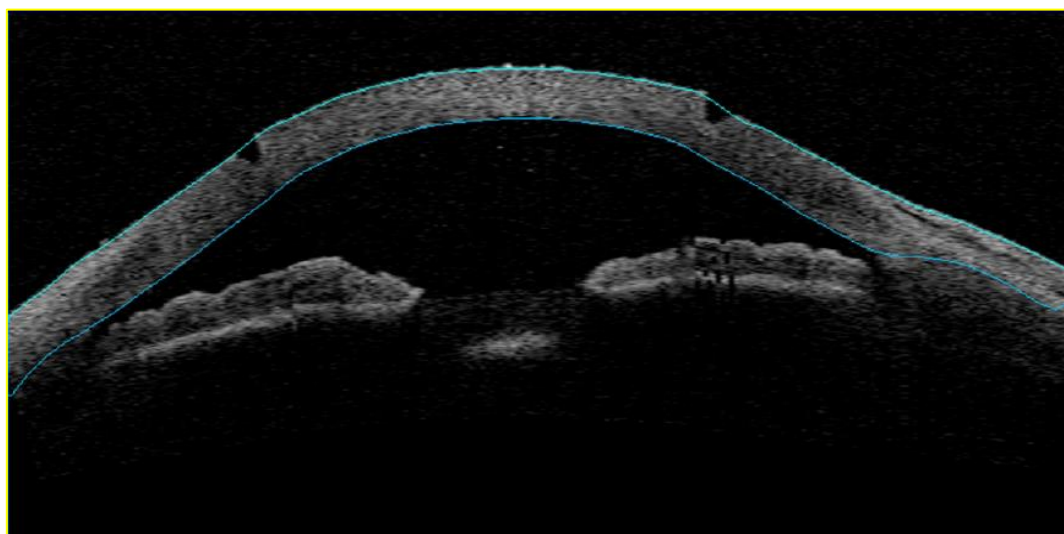


Рисунок 9 – Оптическая когерентная томография роговицы кадаверных глаз непосредственно после проведения клиновидной фемторезекции роговицы

В результате выполнения фемторезекций с различными параметрами энергии и траекториями, разработанное программное обеспечение показало свою высокую воспроизводимость, прецизионное качество реза (отсутствие «перемычек» и «мостиков» роговичной ткани), что и позволило перейти к использованию данного пособия уже в клинической практике.

Таким образом, разработанная математическая модель для расчета параметров фемторезекции с учетом индивидуальных показателей эктазированной роговицы позволяет определить ширину резецируемого лоскута роговичной ткани, необходимую для формирования более физиологичного профиля роговицы. Разработанное программное обеспечение для фемтосекундного лазера позволяет с прецизионной точностью провести

фемторезекцию роговичной ткани, тем самым ремоделировав коническую роговицу.

4.2. Оптимизация хирургического этапа технологии фемтолазерной рефракционной аутокератопластики

Исследование шло в следующих направлениях:

- разработка способа цифровой разметки перпендикулярных меридианов роговицы для центрации фемтолазера;
- разработка комбинированного метода шовной фиксации краев циркулярного клиновидного реза роговицы.

4.2.1. Разработка способа цифровой разметки перпендикулярных меридианов роговицы

Для прецизионного позиционирования будущих резов фемтосекундного лазера нами был предложен способ разметки перпендикулярных меридианов роговицы с использованием цифрового разметочного устройства.

С помощью диагностического модуля данной системы на дооперационном этапе регистрировали параметры глазного яблока пациента с последующим импортом в операционный модуль. Затем в операционной с помощью проекционной цифровой разметки системы выполнялась разметка с центрацией по зрачку. Отмечали точку пересечения вертикального и горизонтального меридианов, а также отмечали взаимно перпендикулярные меридианы в зоне лимба (Рисунок 10).

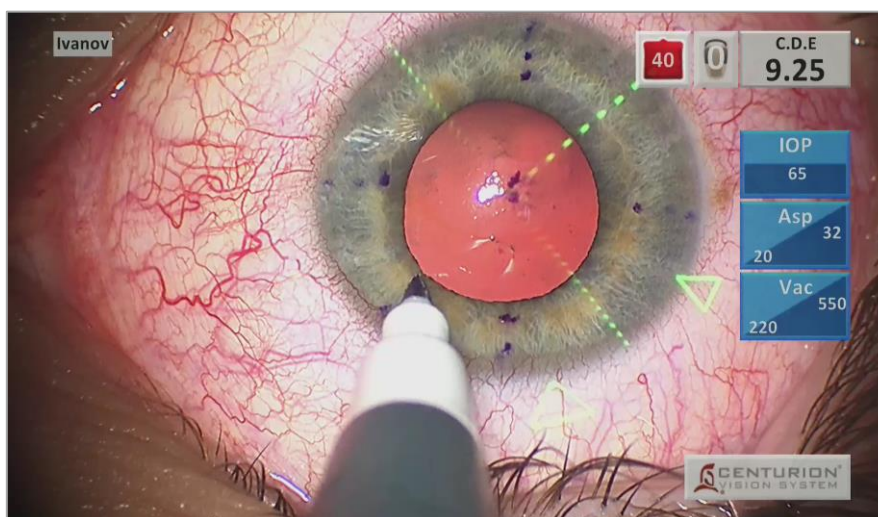


Рисунок 10 – Этап нанесения разметки роговицы с помощью проекции навигационной системой цифровой разметки

В последующем, после докинга фемтосекундного лазера, производилась центрация шаблона планируемого реза по ранее нанесенной центральной разметке роговицы. Данный этап модификации позволил выполнять фемтолазерные резы роговицы с максимальной точностью и в соответствии намеченным планом.

Также, ориентируясь на нанесенную ранее разметку горизонтального и вертикального меридианов роговицы, производилось наложение узловых погружных и обвивного швов с соблюдением равного между ними расстояния, что позволяло выполнить равномерное сопоставление внутреннего и наружного краев реза.

4.2.2. Разработка метода шовной фиксации краев циркулярного клиновидного реза роговицы

Оценивая опыт применения стандартной методики ФРАК в КФ МНТК, и следуя рекомендациям авторов по наложению шовной фиксации, было отмечено следующее. Анализируя данные, полученные при проведении ОКТ роговицы в раннем послеоперационном периоде у пациентов,

прооперированных по стандартной методике ФРАК, были фиксированы изменения задней поверхности роговицы в виде волнистости или складчатости в центральной зоне, сохранявшихся до 3 месяцев после операции, что, безусловно, оказывало негативное влияние на восстановление зрительных функций (Рисунок 11).

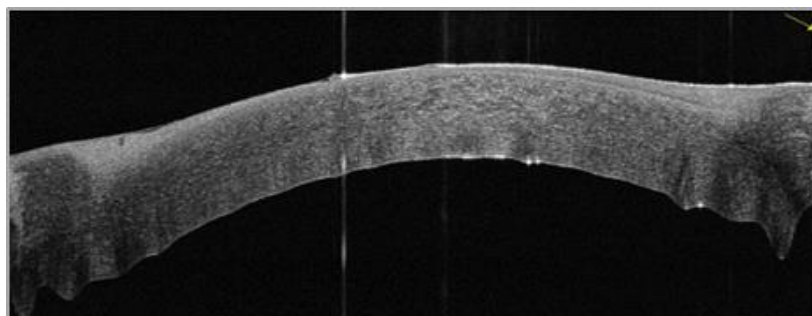


Рисунок 11 – Оптическая когерентная томография роговицы на третьи сутки после проведения ФРАК. В центральной зоне визуализируется «волнистость» заднего профиля роговицы

Данный факт, на наш взгляд, был следствием неравномерного натяжения роговичной ткани при применении узловой шовной фиксации. Необходимость устранения складчатости задней поверхности роговицы привела нас к идее применения комбинированной шовной фиксации. После наложения 16 узловых погружных швов выполнялся один тур непрерывного обвивного шва.

Анализируя данные ОКТ роговицы у пациентов с применением комбинированной шовной фиксации на вторые сутки после выполненной хирургии, нами было отмечено отсутствие складчатости и волнистости в оптической зоне роговицы, лишь с сохранением таких изменений на периферии в зоне наложения швов (Рисунок 12).

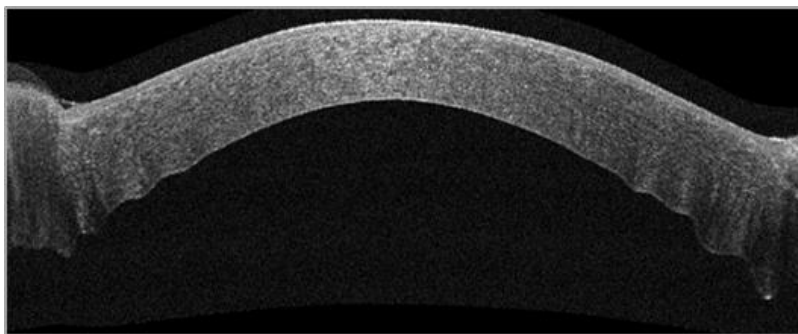


Рисунок 12 – Скан ОКТ роговицы на третьи сутки после проведения ФРАК с комбинированной шовной фиксацией: в центральной зоне отмечается отсутствие складчатости в оптической зоне роговицы

Отсутствие складчатости в оптической зоне роговицы, безусловно, способствовало получению более высоких зрительных функций уже в раннем послеоперационном периоде.

Таким образом, использование цифрового разметочного устройства для разметки роговицы перед проведением хирургического пособия позволило не только произвести максимально точную центрацию ФСЛ, но и произвести равномерное наложение шовной фиксации по взаимно перпендикулярным меридианам, что позволило получить более физиологический профиль роговицы на отдаленных сроках наблюдения.

Комбинированная шовная фиксация обеспечивает равномерный профиль задней поверхности роговицы в оптической зоне, что может способствовать более быстрому восстановлению зрительных функций.

Вышеописанные этапы оптимизации технологии ФРАК позволили разработать ее модифицированную технику.

4.3. Техника проведения модифицированной фемтолазерной рефракционной аутокератопластики

Первым этапом проводилась предоперационная разметка роговицы при помощи цифрового разметочного устройства, для чего на операционном

модуле устанавливались проекции вертикального и горизонтального меридианов, после чего устанавливались косые меридианы 45° и 135° . Разметка производилась хирургическим маркером (Рисунок 13).

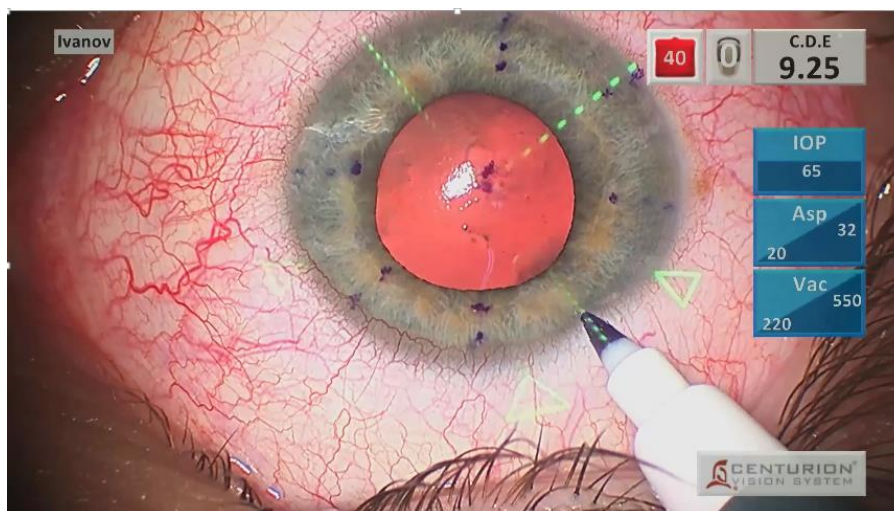


Рисунок 13 – Разметка роговицы хирургическим маркером при помощи цифрового разметочного устройства Verion

Также на разметочном устройстве активировалась проекция капсулорексиса с центрацией по зрачку. Устанавливался диаметр 7 мм, после чего при помощи хирургического маркера отмечались четыре точки по вертикальному и горизонтальному меридианам соответственно выбранному диаметру. Данная разметка позволяет с высокой точностью центрировать шаблон будущей фемторезекции, а в последующем с высокой точностью и симметричностью осуществить наложение узловых и обвивного шва на края роговичной раны.

Следующим этапом выполняли докинг фемтосекундного лазера с последующей центрацией зоны планируемого реза по нанесенной ранее разметке. С помощью встроенного в фемтолазер ОСТ выполняли контроль глубины выполнения фемтореза, при этом убеждались, что рез будет несквозным и составит 90% толщины роговицы. Затем происходила непосредственно фемтолазерная резекция, первый рез формировался по

внутреннему диаметру, затем второй – по наружному (Рисунок 14).

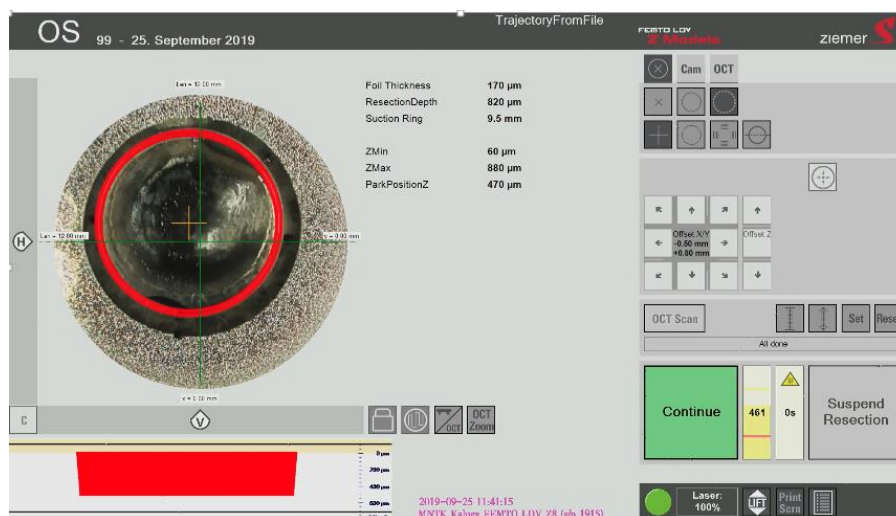


Рисунок 14 – Интерфейс фемтосекундного лазера: выполняется фемтолазерная резекция роговицы с формированием циркулярного реза с клиновидным профилем

После выполнения фемтоэтапа хирург с помощью шпателя проводил ревизию по внутреннему и наружному резу, убеждался в отсутствии мостиков, «перемычек», что говорило о высоком качестве выполненного фемтолазером реза.

Сформированная клиновидная циркулярная полоска роговичной ткани удалялась в виде кольца равномерной толщины (Рисунок 15), после чего края резов сопоставлялись путем наложения узловых погружных швов нитью нейлон 10-0 в количестве 16 по взаимно перпендикулярным меридианам (Рисунок 16), а также одного тура непрерывного обвивного шва. Инстиллировали 0,3% раствор тобрамицина, накладывали асептическую повязку.

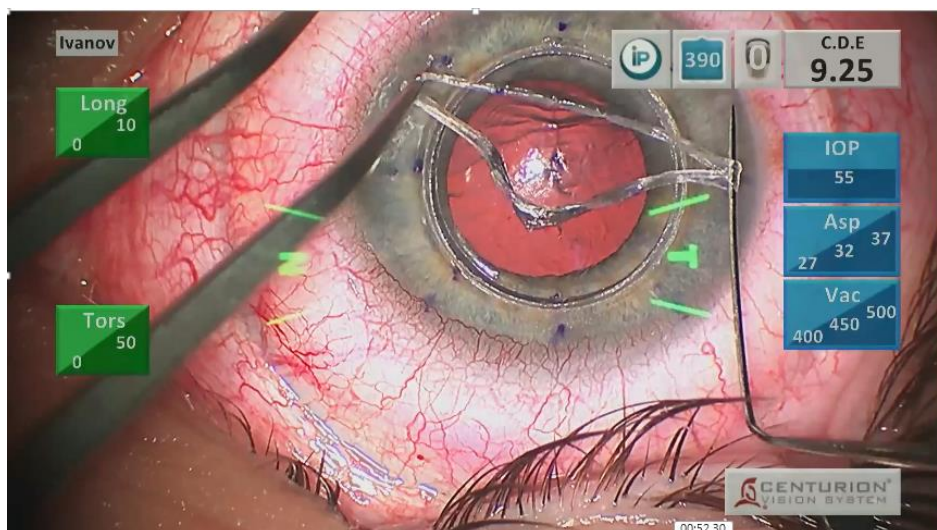


Рисунок 15 – Проведение ФРАК: удаление клиновидной циркулярной полоски роговичной ткани в виде кольца равномерной толщины

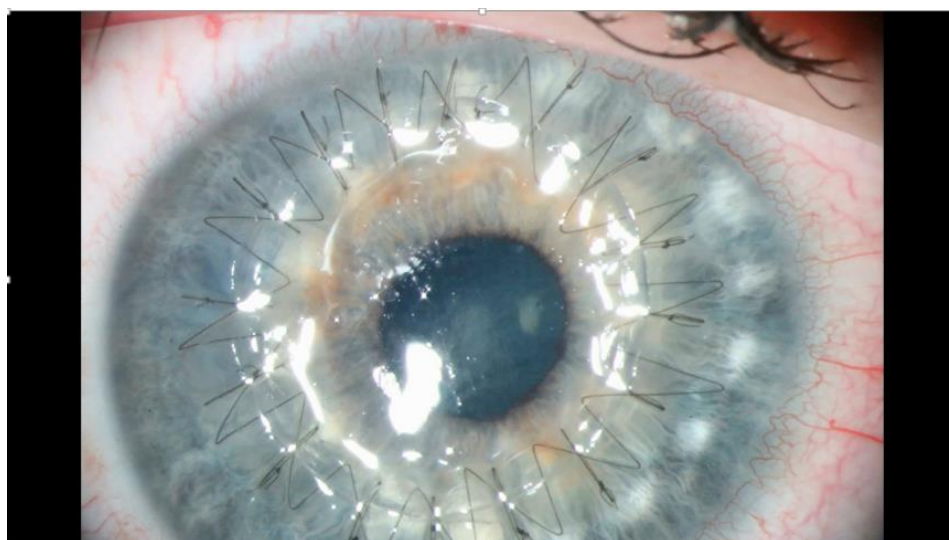


Рисунок 16 – Шовная фиксация краев циркулярного реза роговицы:
16 узловых погружных швов по взаимно перпендикулярным меридианам и один тур непрерывного обвивного шва

Таким образом, выполненные этапы модификации ранее предложенной методики ФРАК позволили оптимизировать её для проведения у пациентов с ранними стадиями кератоконуса.

Математическая модель для определения параметров фемторезекции, разработанная на основании расчета желаемого радиуса кривизны передней поверхности роговицы, позволяет учитывать индивидуальные параметры

эктазированной роговицы: высоту и диаметр основания кератоконуса, способствуя тем самым получению прогнозируемого функционально-анатомического результата.

Разработанная специализированная программа для фемтосекундного лазера позволяет в процессе одного докинга выполнить два циркулярных реза роговицы, тем самым повышая точность фемтолазерного этапа операции.

Использование цифровой разметки роговицы и комбинированной шовной фиксации краев циркулярной фемторезекции роговицы обеспечивает максимально точную центрацию фемтосекундного лазера, равномерное наложение шовной фиксации по взаимно перпендикулярным меридианам, а также отсутствие складчатости в оптической зоне роговицы.

ГЛАВА 5. КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОПТИМИЗИРОВАННОЙ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ФЕМТОЛАЗЕРНОЙ РЕФРАКЦИОННОЙ АУТОКЕРАТОПЛАСТИКИ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ КЕРАТОКОНУСА

Цель данной главы – оценить клиничко-функциональные результаты оптимизированной персонализированной фемтолазерной рефракционной аутокератопластики в хирургическом лечении кератоконуса II стадии с центральным расположением эктазии и симметричным типом кератотопограммы согласно номограммам Keraring и провести их сравнительный анализ с результатами интрастромальной кератопластики.

Для достижения поставленной цели были определены следующие задачи:

- оценить результаты предоперационного обследования пациентов с топографически центрально расположенным кератоконусом в основной группе;
- проанализировать результаты персонализированного расчета параметров ФРАК в основной группе;
- оценить клиническое течение раннего послеоперационного периода и осложнения в группах исследования;
- проанализировать клиничко-функциональные результаты модифицированной персонализированной методики ФРАК в сроки наблюдения до 36 месяцев после операции;
- провести оценку морфо-анатомомических результатов модифицированной персонализированной методики ФРАК в сроки наблюдения 36 месяцев после операции;
- выполнить сравнительный анализ клиничко-функциональных результатов хирургического лечения кератоконуса 2 стадии с центральным расположением зоны эктазии в основной и контрольной группах.

5.1. Результаты предоперационного обследования в основной группе

Результаты предоперационного обследования 24 пациентов (24 глаза) с кератоконусом 2 стадии по классификации Amsler-Krumeich, 1998, вошедших в основную группу исследования, представлены в Таблице 13.

Таблица 13 – Результаты предоперационного обследования пациентов основной группы

Некорригированная острота зрения (НКОЗ)	0,087±0,022
Корригированная острота зрения (КОЗ)	0,216±0,031
SPH	-8,750±1,150
CYL	-4,868±0,406
K ₁	50,445±0,746 дптр
K ₂	55,275±0,649 дптр
R сред перед пов	6,419±0,080 мм
R сред задн пов	5,048±0,121 мм
Минимальная толщина роговицы	434,372±7,810 мкм
Глубина ПК	3,78±0,07 мм
ПЗО	25,31±0,27

У всех пациентов на кератотопограммах определялась эктазия с топографически центральным расположением вершины (Рисунок 17).

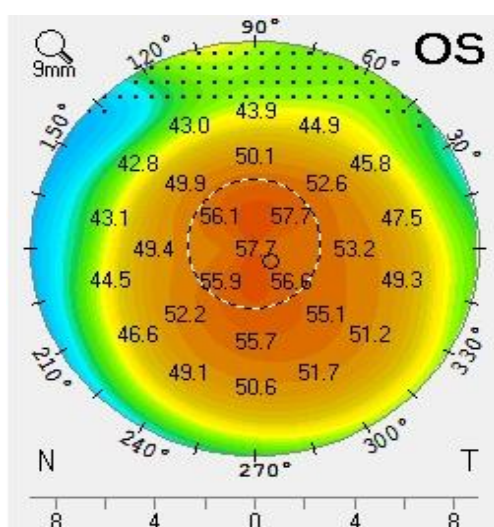


Рисунок 17 – Кератотопограмма пациента О, 24 года, с кератоконусом 2 стадии: определяется эктазия с центральным расположением вершины конуса

Средняя некорригированная острота зрения (НКОЗ) составляла $0,087 \pm 0,022$, корригированная (КОЗ) – $0,216 \pm 0,031$. Средние значения сферического и цилиндрического компонентов рефракции были $-8,750 \pm 1,150$ дптр и $-4,868 \pm 0,406$ дптр соответственно. Минимальные значения пахиметрии в среднем составляли $434,372 \pm 7,810$ мкм, средние значения кератометрии: К1 – $50,440 \pm 0,746$ дптр, К2 – $55,275 \pm 0,649$ дптр.

С учетом ранее проведенного анализа эффективности ИРС у данной группы пациентов, предоперационные параметры роговицы не позволяли ожидать требуемого эффекта от имплантации ИРС. В связи с чем, всем пациентам была проведена фемтолазерная рефракционная аутокератопластика (ФРАК) по модифицированной методике (патент РФ на изобретение №2688955, патент РФ на изобретение №2689758) на фемтолазерной установке.

5.2. Результаты персонализированного расчета параметров ФРАК в основной группе

Персонализированный расчет параметров фемторезекции выполняли при помощи разработанной совместно с МГТУ им. Баумана математической формулы с учетом индивидуальных показателей эктазированной роговицы. Вычисленные по формуле параметры резекции роговицы позволяют смоделировать кривизну роговицы пациента, необходимую для достижения эметропической рефракции. Параметры эктазированной роговицы, такие как диаметр основания кератоконуса и высота кератоконуса, определяли на томографе Avanti RTVue-XR (Optovue Inc., США).

Диапазон результатов персонализированного расчета параметров ФРАК для пациентов основной группы представлены в Таблице 14.

Таблица 14 – Диапазон результатов персонализированного расчета параметров ФРАК

Внутренний диаметр фемторезекции роговицы	7,5-7,7 мм
Наружный диаметр фемторезекции роговицы	7,8-8,3 мм
Глубина фемторезекции роговицы (90% от минимальной толщины в зоне предполагаемой резекции)	400-600 мкм

Исходя из расчетов, внутренний диаметр реза варьировал от 7,5 мм до 7,7 мм, наружный диаметр варьировал от 7,8 до 8,3 мм. Глубина фемторезекции роговицы в зоне предполагаемой резекции составляла от 400 до 600 мкм, что, по данным ОСТ, соответствовало 90% от толщины роговицы.

5.3. Клиническое течение раннего послеоперационного периода и осложнения в группах исследования

В основной группе ранний послеоперационный период протекал спокойно. Умеренно выраженный корнеальный синдром купировался в течение 4-5 суток на фоне инстилляций стероидных противовоспалительных препаратов. Субъективно пациенты с первых суток после операции отмечали улучшение зрения.

В первые дни после хирургии определялось умеренное повышение пахиметрических показателей за счет послеоперационного отека роговицы.

В основной группе оптическая когерентная томография роговицы, проведенная в первые сутки после операции, не выявила изменений заднего профиля в виде складчатости десцеметовой мембраны (Рисунок 18).

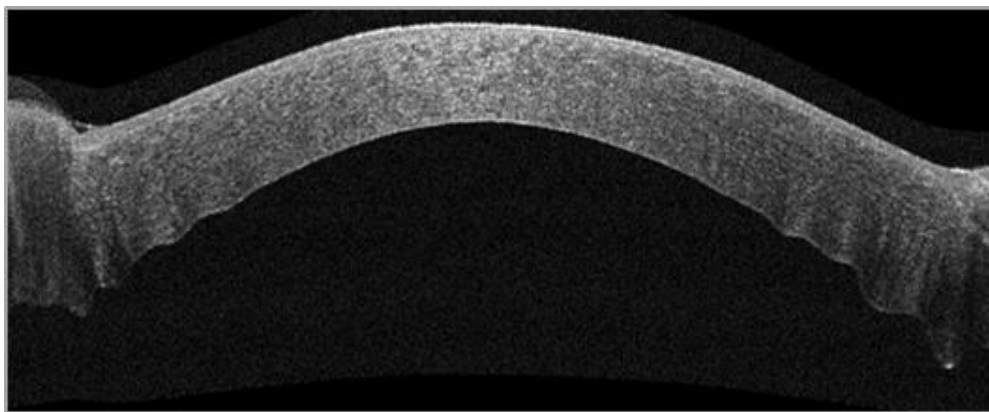


Рисунок 18 – Скан ОКТ переднего отрезка глаза пациента после ФРАК: равномерный задний профиль в центральной зоне роговицы (комбинированная шовная фиксация)

Говоря об анатомо-морфологических особенностях послеоперационных изменений роговицы в результате применения модифицированной методики ФРАК, следует отметить более равномерный задний профиль в центральной зоне роговицы, отсутствие «складчатости» задней поверхности. Добавление обвивного шва в сравнении с ранее предложенной методикой ФРАК Ситник Г.В. с соавт., где использовали узловые швы (Рисунок 19), позволило обеспечить более равномерное натяжение роговичной ткани, тем самым не только избежать «волнистости» заднего профиля роговицы, но и уменьшить послеоперационный астигматизм.

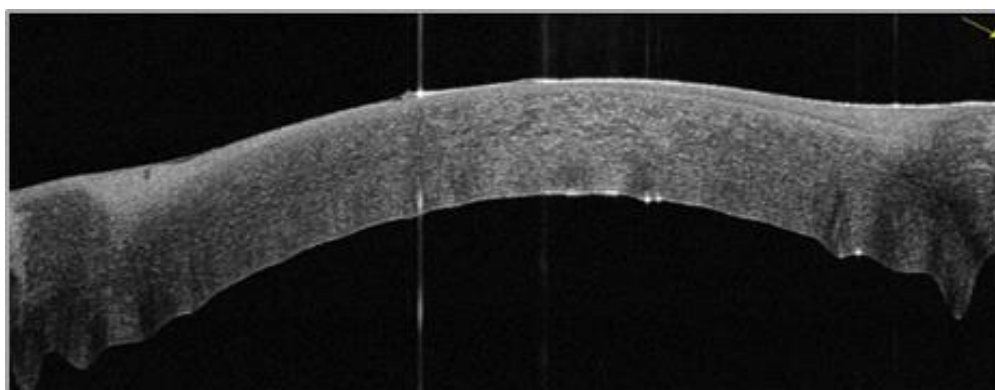


Рисунок 19 – Скан ОКТ переднего отрезка глаза: «волнистость» заднего профиля роговицы (шовная фиксация узловыми швами по методике ФРАК Ситник Г.В. с соавт.)

Интраоперационных осложнений в ходе выполнения ФРАК (перфорация роговицы) ни в одном случае не было (Таблица 15).

Таблица 15 – Интра- и послеоперационные осложнения в основной группе исследования

Осложнения	Кол-во (%)
Интраоперационные: - перфорация роговицы	0
Послеоперационные: - кератит	1 (4,16%)
- провисание / протрузия швов	3 (12,5%)

За весь период наблюдения 36 месяцев после проведения ФРАК отмечался единственный случай развития кератита в зоне рубца, который купировался на фоне стандартной противовоспалительной терапии. В 3-х случаях на сроках от 6-ти до 12-ти месяцев отмечалось провисание 1-2-х узловых швов, которые были сняты. После снятия швов (12-14 месяцев послеоперационного периода) и до конца срока наблюдения 36 месяцев показатели астигматизма находили в пределах прогнозируемых значений.

5.4. Клинико-функциональные результаты оптимизированной персонализированной методики ФРАК

Функциональные результаты до и после ФРАК у пациентов с кератоконусом, полученные в различные сроки наблюдения, представлены в Таблице 16.

Таблица 16 – Функциональные показатели у пациентов с кератоконусом до и в различные сроки наблюдения после ФРАК

	До	1 мес.	6 мес.	12 мес. (до снятия швов)	Через 2 мес. после снятия швов	24 мес.	36 мес.
НКОЗ	0,087±0,022	0,095±0,019	0,182±0,027	0,195±0,027	0,145±0,030	0,145±0,022	0,149 ±0,066
КОЗ	0,216±0,031	0,229±0,029	0,348±0,043	0,354±0,039	0,372±0,039	0,381±0,042	0,392±0,081
Sph	-8,750±1,150	3,962±1,483	1,493±1,702	1,152±1,265	-3,734±1,163	-3,705±1,242	-3,815±1,471
Cyl	-4,868±0,406	-3,946±0,560	-3,692±0,829	-3,596±0,385	-3,726±0,436	-2,280±0,590	-2,100±0,750

Результаты сравнительного анализа значений НКОЗ до и в различные сроки после ФРАК представлены в Таблице 17.

Таблица 17 – Результаты сравнительного анализа значений НКОЗ до и в различные сроки после ФРАК в основной группе

Сроки наблюдения	p
До операции – 1 месяц	0,494
До операции – 6 месяцев	0,024*
До операции – 12 месяцев	0,045*
До операции- 2 мес после снятия швов	0,047*
До операции – 24 месяца	0,048*
До операции – 36 месяцев	0,046*

*Т-критерий Уилкоксона, различия достоверны при $p < 0,05$

НКОЗ в срок наблюдения 1 месяц незначительно превышала дооперационные показатели ($p=0,494$). Начиная с 6-ти месяцев и до конца срока наблюдения отмечали статистически достоверное увеличение показателей НКОЗ ($p < 0,05$) по сравнению со значениями до операции. В срок 36 месяцев НКОЗ составила $0,149 \pm 0,066$ по сравнению с $0,087 \pm 0,022$ до проведения ФРАК ($p=0,046$). Следует отметить, что после снятия швов в срок 12 месяцев НКОЗ незначительно снизилась и составила $0,145 \pm 0,030$. В срок 24 месяца составляла $0,145 \pm 0,022$ и оставалась стабильной до конца периода наблюдения.

Результаты сравнительного анализа значений КОЗ до и в различные сроки после ФРАК представлены в Таблице 18.

Таблица 18 – Результаты сравнительного анализа значений КОЗ до и в различные сроки после ФРАК в основной группе

Сроки наблюдения	р
До операции – 1 месяц	0,391
До операции – 6 месяцев	0,032*
До операции – 12 месяцев	0,003*
До операции- 2 мес после снятия швов	0,021*
До операции – 24 месяца	0,001*
До операции – 36 месяцев	0,001*

**Т-критерий Уилкоксона, различия достоверны при $p < 0,05$*

Динамика КОЗ, начиная со срока 6 месяцев, имела тенденцию к достоверному ее повышению по сравнению с дооперационными данными ($p < 0,05$). К 36 месяцам среднее значение КОЗ в исследуемой группе пациентов составило $0,392 \pm 0,081$ ($p = 0,001$).

Результаты сравнительного анализа показателей сферического компонента рефракции до и в различные сроки после ФРАК представлены в Таблице 19.

Таблица 19 – Результаты сравнительного анализа показателей сферического компонента рефракции до и в различные сроки после ФРАК в основной группе

Сроки наблюдения	р
До операции – 1 месяц	0,005*
До операции – 6 месяцев	0,008*
До операции – 12 месяцев	0,025*
До операции- 2 мес после снятия швов	0,023*
До операции – 24 месяца	0,025*
До операции – 36 месяцев	0,024*

**Т-критерий Уилкоксона, различия достоверны при $p < 0,05$*

Рефракционные изменения после проведения ФРАК в раннем послеоперационном периоде характеризовались резким гиперметропическим сдвигом, что было связано с выраженным уплощением профиля роговицы. К 12 месяцам после операции (после снятия шовной фиксации) наблюдался миопический сдвиг, составляющий в среднем $-5,227 \pm 1,432$ дптр. К сроку наблюдения 36 месяцев средние значения сферического компонента рефракции составляли $-3,815 \pm 1,471$ по сравнению с дооперационными $-8,750 \pm 1,154$ ($p=0,024$). При этом до- и послеоперационные показатели сферического компонента рефракции имели статистически достоверные различия на всех сроках наблюдения ($p < 0,05$).

Результаты сравнительного анализа показателей цилиндрического компонента рефракции до и в различные сроки после ФРАК представлены в Таблице 20.

Таблица 20 – Результаты сравнительного анализа показателей цилиндрического компонента рефракции до и в различные сроки после ФРАК в основной группе

Сроки наблюдения	p
До операции – 1 месяц	0,347
До операции – 6 месяцев	0,612
До операции – 12 месяцев	0,429
До операции- 2 мес после снятия швов	0,415
До операции – 24 месяца	0,342
До операции – 36 месяцев	0,330

**T-критерий Уилкоксона, различия достоверны при $p < 0,05$*

При оценке средних показателей цилиндрического компонента отмечалось их постепенное незначительное уменьшение на всем сроке наблюдения, и к 3 годам они составляли $-2,10 \pm 0,75$ по сравнению с $-4,868 \pm 0,406$ до операции. До снятия швов в срок 12 месяцев и после значимой разницы в показателях цилиндрического компонента не наблюдалось ($p > 0,05$).

Пациентам данной группы на сроках 6-8 месяцев выполнялось частичное удаление узловых швов преимущественно в меридианах сильной оси, для

уменьшения показателей индуцированного астигматизма, с сохранением обвивного шва до 12 мес.

Кератометрические характеристики и показатели пахиметрии пациентов с кератоконусом до и в различные сроки после ФРАК представлены в Таблицах 21 и 22.

Таблица 21 – Кератометрические характеристики и показатели пахиметрии роговицы пациентов с кератоконусом до и в различные сроки наблюдения после ФРАК

	До	1 мес.	6 мес.	12 мес. (до снятия швов)	Через 2 мес. после снятия швов	24 мес.	36 мес.
K₁	50,445±0,746	36,614±2,262	41,161±1,329	42,156±1,269	46,096±1,017	46,060±0,825	46,057±0,830
K₂	55,275±0,649	42,352±1,890	45,982±1,428	46,982±1,438	48,331±1,052	48,333±0,788	48,785±1,000
R_{сред} перед пов	6,419±0,080	9,458±0,730	7,900±0,253	7,805±0,261	7,609±0,162	7,361±0,142	7,392±0,282
R_{сред} задн пов	5,048±0,121	6,408±0,253	6,152±0,320	6,040±0,240	5,508±0,145	5,447±0,130	5,484±0,171
T_{рогов} мин	434,372±7,810	473,697±9,062	440,092±8,523	439,118±7,623	438,273±9,212	440,89±29,59	436,716±17,993

Таблица 22 – Результаты сравнительного анализа значений кератометрии (K₁, K₂) до и в различные сроки после ФРАК в основной группе

Сроки наблюдения	p	
	K ₁	K ₂
До операции – 1 месяц	0,000*	0,000*
До операции – 6 месяцев	0,000*	0,000*
До операции – 12 месяцев	0,000*	0,000*
До операции – 24 месяца	0,003*	0,001*
До операции – 36 месяцев	0,008*	0,006*

*Т-критерий Уилкоксона, различия достоверны при $p < 0,05$

Показатели кератометрии в раннем послеоперационном периоде и до срока наблюдения 1 месяц достоверно снижались за счет выраженного уплощения роговицы, затем планомерно увеличивались к сроку 12 месяцев и сохранялись стабильными после снятия шовной фиксации со статистически

значимыми различиями относительно предоперационных значений на всех сроках наблюдения ($p < 0,05$) (рис. 5).

Результаты сравнительного анализа значений радиуса кривизны передней и задней поверхностей роговицы ($R_{\text{перед пов}}$, $R_{\text{задн пов}}$) до и в различные сроки после ФРАК представлены в таблице 23.

Таблица 23 – Результаты сравнительного анализа значений радиуса кривизны передней и задней поверхностей роговицы до и в различные сроки после ФРАК в основной группе

Сроки наблюдения	p	
	R перед пов	R задн пов
До операции – 3-е суток	0,000*	0,000*
До операции – 1 месяц	0,000*	0,000*
До операции – 3 месяца	0,000*	0,000*
До операции – 6 месяцев	0,000*	0,000*
До операции – 12 месяцев	0,000*	0,001*
До операции – 24 месяца	0,000*	0,001*
До операции – 36 месяцев	0,000*	0,002*

**T-критерий Уилкоксона, различия достоверны при $p < 0,05$*

Показатели радиуса кривизны передней и задней поверхностей роговицы на ранних сроках и до 1 месяца после ФРАК увеличивались за счет сильного уплощения роговицы с постепенным уменьшением в дальнейшем. Показатель радиуса кривизны передней поверхности роговицы к 36 месяцам наблюдения составлял $7,392 \pm 0,282$ мм, задней – $5,484 \pm 0,171$ мм – по сравнению с дооперационными $6,419 \pm 0,080$ мм и $5,048 \pm 0,121$ мм соответственно, что достоверно превышало значения до операции ($p = 0,000$ и $0,002$ соответственно). Уменьшение значений радиусов кривизны передней и задней поверхностей роговицы было обусловлено планомерным восстановлением роговичного профиля к более физиологичному.

Результаты сравнительного анализа показателей пахиметрии (минимальная толщина роговицы) до и в различные сроки после ФРАК представлены в Таблице 24.

Таблица 24 – Результаты сравнительного анализа показателей пахиметрии до и в различные сроки после ФРАК в основной группе

Сроки наблюдения	p
До операции – 3-е суток	0,008*
До операции – 1 месяц	0,043*
До операции – 3 месяца	0,244
До операции – 6 месяцев	0,442
До операции – 12 месяцев	0,348
До операции – 24 месяца	0,733
До операции – 36 месяцев	0,673

**T-критерий Уилкоксона, различия достоверны при $p < 0,05$*

В первые дни после хирургии определялось умеренное повышение пахиметрических показателей за счет послеоперационного отека роговицы с постепенным их уменьшением к сроку 1 месяц ($p=0,043$), после которого достоверные различия между до- и послеоперационными данными отсутствовали ($p > 0,05$).

В течение периода наблюдения 36 месяцев у всех пациентов кератэктатический процесс оставался стабилизированным.

5.5. Морфо-анатомические результаты модифицированной персонализированной методики ФРАК в хирургическом лечении кератоконуса (основная группа)

Изучение динамики изменения профиля роговицы и глубины передней камеры в период послеоперационного наблюдения показало следующее (Рисунок 20, Таблица 25).

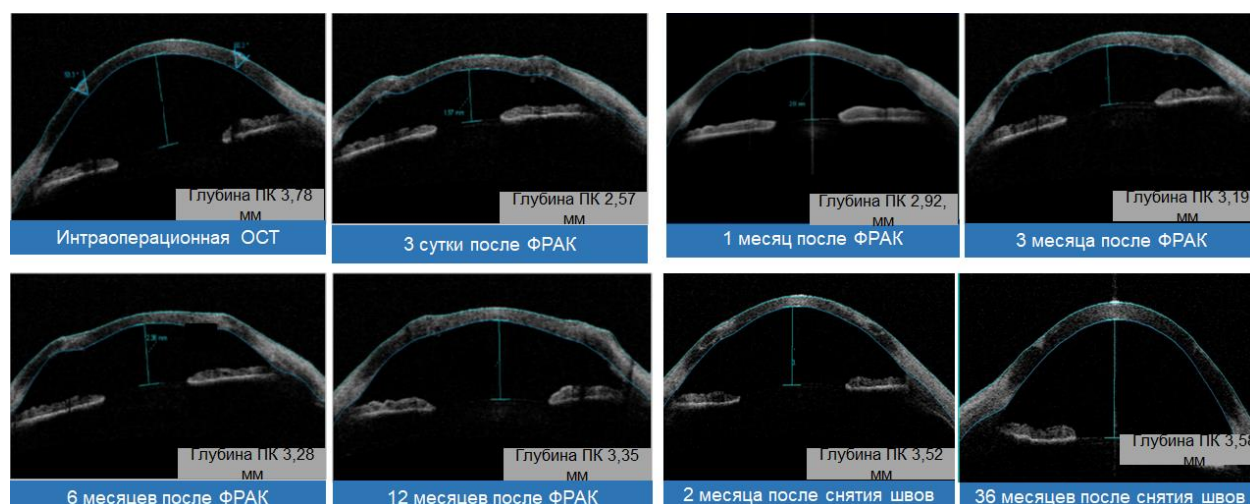


Рисунок 20 – Динамика изменения профиля роговицы и глубины передней камеры на различных сроках наблюдения

Таблица 25 – Динамика изменения глубины передней камеры на различных сроках наблюдения

Глубина передней камеры (мм)						Снятие швов	
До лечения	3 сут.	1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.	14 мес.	36 мес.
3,78±0,07	2,57±0,07	2,92±0,09	3,19±0,09	3,28±0,08	3,35±0,08	3,52±0,09	3,58±0,16

Результаты сравнительного анализа показателей глубины передней камеры до и в различные сроки после ФРАК представлены в Таблице 26.

Таблица 26 – Результаты сравнительного анализа показателей глубины передней камеры до и в различные сроки после ФРАК в основной группе

Сроки наблюдения	p
До операции – 3-е суток	0,000*
До операции – 1 месяц	0,000*
До операции – 3 месяца	0,000*
До операции – 6 месяцев	0,000*
До операции – 12 месяцев	0,002*
До операции – 14 месяцев	0,061
До операции – 36 месяцев	0,237

*Т-критерий Уилкоксона, различия достоверны при $p < 0,05$

После проведения ФРАК отмечалось выраженное уменьшение глубины передней камеры за счет ремоделирования роговичного профиля ($p=0,000$). На протяжении первого года послеоперационного наблюдения данные глубины передней камеры имели тенденцию к планомерному увеличению, сохраняя статистически значимые различия с дооперационными значениями ($p<0,05$). Через 2 месяца после снятия шовной фиксации глубина передней камеры составила $3,52\pm 0,09$ мм ($p=0,061$) и оставалась стабильной на всем сроке дальнейшего наблюдения ($p=0,237$).

Изменения профиля роговицы, а также изменения глубины передней камеры сочетались с выраженным рефракционным гиперметропическим сдвигом в первые месяцы после хирургии. Вследствие постепенного изменения профиля роговицы к более физиологическому, отмечалось и приближение рефракционного компонента к эметропии.

Данные конфокальной микроскопии центральной зоны роговицы, полученные с помощью прибора НРТ III+RCM (Heidelberg, Германия) через 12 месяцев после проведения ФРАК, показали отсутствие дополнительных (специфических) морфологических изменений в роговице пациентов (Рисунок 21). Характерные морфологические изменения для кератоконуса оставались прежними, как и до проведения ФРАК.

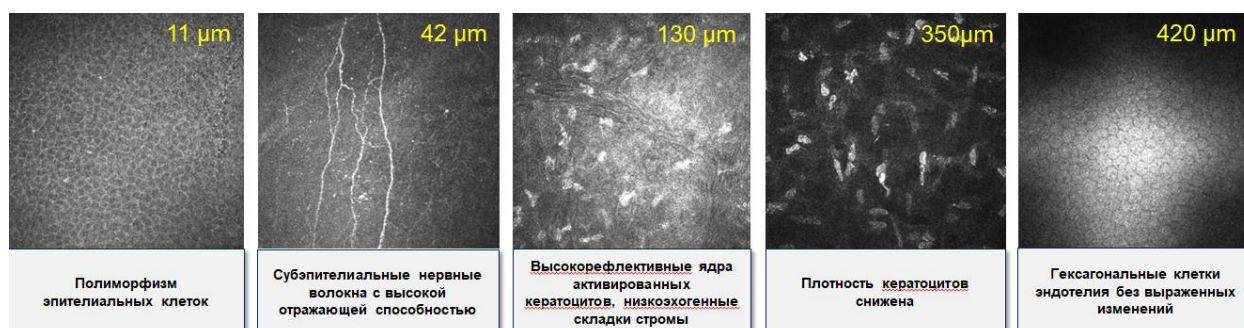


Рисунок 21 – Данные конфокальной микроскопии центральной зоны роговицы через 12 месяцев после проведения ФРАК

Оценивая зону рубца по снимкам оптической когерентной томографии через 12 месяцев, определялось формирование клиновидного гиперрефлективного помутнения с распространением в толщу стромы роговицы на 2/3 глубины, выраженное фиброзирование послеоперационного рубца (Рисунок 22).

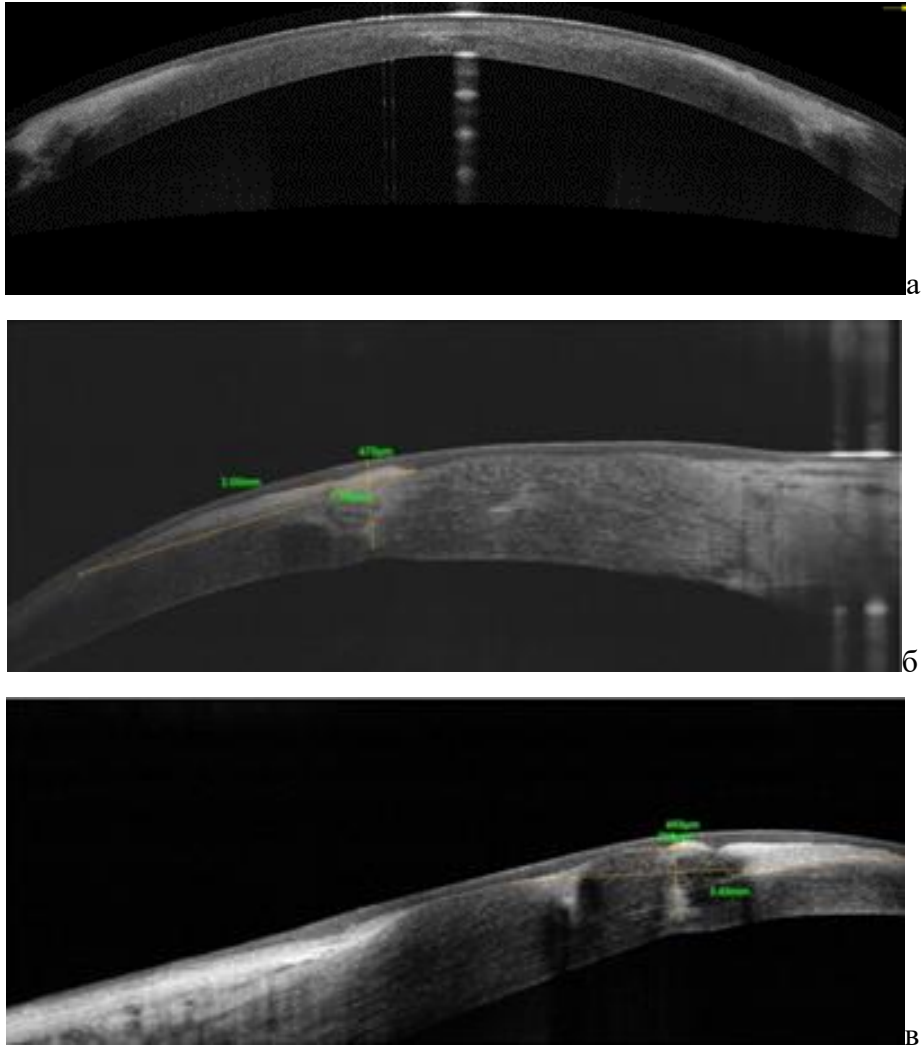


Рисунок 22 – а- г: ОКТ переднего отрезка глаза через 12 мес. после модифицированной методики ФРАК: формирование клиновидного гиперрефлективного помутнения с распространением в толщу стромы роговицы на 2/3 глубины, выраженное фиброзирование послеоперационного рубца

Таким образом, в настоящей работе стадия заболевания у пациентов, вошедших в исследование, была 2-й, проведенная им хирургия была направлена

на моделирование профиля роговицы, приближенного к физиологичному, с учетом индивидуальных параметров эктазированной роговицы. Полученные результаты характеризуются повышением остроты зрения, улучшением показателей рефракции и кератометрии. Так, к концу 3-хлетнего периода наблюдения КОЗ составила $0,392 \pm 0,081$ по сравнению с $0,216 \pm 0,031$ до операции ($p=0,001$), сферический компонент рефракции – $-3,815 \pm 1,471$ по сравнению с $-8,750 \pm 1,154$ до операции ($p=0,024$), цилиндрический компонент рефракции – $-2,1 \pm 0,75$ по сравнению с $-4,868 \pm 0,406$ до операции ($p=0,330$), К1 – $46,057 \pm 0,830$ по сравнению с $50,445 \pm 0,746$ до операции ($p=0,008$), К2 – $48,785 \pm 1,000$ по сравнению с $55,27 \pm 0,649$ до операции ($p=0,006$). В группе из 24 пациентов все были удовлетворены достигнутой остротой зрения, прогрессирования кератоконуса не было отмечено ни в одном случае.

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

Наличие у всех пациентов выраженного фиброзирования в зоне, выполненного в ходе ФРАК фемтолазерного реза, свидетельствует об адекватной адаптации краев операционной раны. Комбинированная шовная фиксация позволила не только сопоставить края раны, но и достичь максимально равномерного натяжения роговичной ткани, тем самым обеспечить равномерный профиль задней поверхности роговицы, что сопровождалось более быстрой зрительной реабилитацией.

После снятия шовной фиксации все пациенты комфортно переносили очковую и/или контактную коррекцию.

5.6. Сравнительный анализ клинико-функциональных результатов хирургического лечения кератоконуса между основной и контрольной группами

Проведенный сравнительный анализ клинико-функциональных результатов хирургического лечения топографически центрально расположенного кератоконуса на ранней стадии показал наличие значимых различий по ряду показателей на протяжении периода наблюдения 36 месяцев между основной и контрольной группами.

Динамика НКОЗ в группах исследования по срокам наблюдения отражена в Таблице 27.

Таблица 27 – Динамика НКОЗ по срокам наблюдения в группах исследования

	Основная (ФРАК)	Контрольная (ИСКП)	p
До операции	0,087±0,022	0,043±0,005	0,571
1 месяц	0,095±0,019	0,094±0,043	0,318
6 месяцев	0,182±0,027	0,096±0,013	0,022*
12 месяцев	0,145±0,030	0,091±0,009	0,024*
24 месяца	0,145±0,022	0,086±0,011	0,033*
36 месяцев	0,149±0,066	0,087±0,009	0,033*

**критерий Манна-Уитни, различия достоверны при $p < 0,05$*

Статистический анализ с использованием критерия Манна-Уитни показал, что различий в показателях НКОЗ до операции между основной и контрольной группами не было ($p=0,571$). Через 1 месяц после хирургического лечения НКОЗ в основной и контрольной группах повысилась по сравнению с

дооперационными показателями до $0,095 \pm 0,019$ и $0,094 \pm 0,043$ соответственно. Статистически достоверных различий в показателях НКОЗ в срок 1 месяц выявлено не было ($p=0,318$)

Через 6 месяцев НКОЗ в основной группе составила $0,182 \pm 0,027$, что существенно отличалось от контрольной – $0,096 \pm 0,013$ ($p=0,022$). Роговица после проведения ФРАК у пациентов основной группы к 6 месяцам наблюдения принимала более физиологичный профиль. Через 12 месяцев в основной группе швы были сняты, после чего среднее значение НКОЗ составило $0,145 \pm 0,03$ в отличие от контрольных значений $0,091 \pm 0,009$ ($p=0,024$). В дальнейшем, до конца срока наблюдения, НКОЗ оставалась стабильной в обеих группах, в срок 36 месяцев составляя $0,149 \pm 0,066$ в основной и $0,087 \pm 0,009$ в контрольной, что имело достоверные различия ($p=0,033$) и свидетельствовало о более выраженном эффекте ФРАК в отдаленном послеоперационном периоде по сравнению с ИСКП.

Динамика сферического компонента рефракции (СКР) по срокам наблюдения в группах исследования представлена в Таблице 28.

Таблица 28 – Динамика СКР по срокам наблюдения в группах исследования

	Основная (ФРАК)	Контрольная (ИСКП)	p
До операции	$-8,750 \pm 1,150$	$-9,226 \pm 0,413$	0,714
1 месяц	$3,962 \pm 1,483$	$-5,691 \pm 0,353$	0,000*
6 месяцев	$1,493 \pm 1,702$	$-5,750 \pm 0,354$	0,000*
12 месяцев	$-3,734 \pm 1,163$	$-5,714 \pm 0,330$	0,024*
24 месяца	$-3,705 \pm 1,242$	$-5,678 \pm 0,324$	0,024*
36 месяцев	$-3,815 \pm 1,471$	$-5,702 \pm 0,329$	0,024*

*критерий Манна-Уитни, различия достоверны при $p < 0,05$

До операции значения сферического компонента рефракции (СКР) составляли $-8,750 \pm 1,150$ в основной и $-9,226 \pm 0,413$ в контрольной группе и достоверно не различались ($p=0,714$). Через 1 месяц в основной группе после

ФРАК отмечался резкий сдвиг сферического компонента рефракции до средних значений $+3,962 \pm 1,483$, что было обусловлено выраженным уплощением роговицы. В контрольной группе после ИСКП средние значения СКР составили $-5,691 \pm 0,353$, что достоверно отличалось от основной ($p=0,000$) и указывало на существенные изменения профиля роговицы после ФРАК по сравнению с ИСКП. Через 6 месяцев в основной группе СКР в среднем составляла $+1,431 \pm 1,702$, в контрольной – $-5,750 \pm 0,354$ ($p=0,000$). Через 12 месяцев в основной группе были сняты швы, после чего значения СКР по сравнению с предыдущим сроком наблюдения приблизились к таковым в контроле – $-3,734 \pm 1,163$ и $-5,714 \pm 0,330$ соответственно, однако, статистические различия сохранялись ($p=0,024$) вплоть до конца срока наблюдения 36 месяцев –

$-3,815 \pm 1,471$ и $-5,702 \pm 0,329$ соответственно ($p=0,024$). К концу срока наблюдения значения сферического компонента у пациентов обеих групп оставались стабильными, и следует отметить, что у пациентов основной группы удалось добиться рефракционного результата с менее выраженной остаточной миопией, чем у пациентов контрольной группы.

Динамика цилиндрического компонента рефракции (ЦКР) по срокам наблюдения в группах исследования представлена в Таблице 29.

Таблица 29 – Динамика ЦКР по срокам наблюдения в группах исследования

	Основная (ФРАК)	Контрольная (ИСКП)	p
До операции	$-4,868 \pm 0,406$	$-3,988 \pm 0,250$	0,064
1 месяц	$-3,946 \pm 0,560$	$-3,138 \pm 0,205$	0,132
6 месяцев	$-3,692 \pm 0,829$	$-3,191 \pm 0,142$	0,161
12 месяцев	$-3,596 \pm 0,385$	$-3,202 \pm 0,144$	0,143
24 месяца	$-2,280 \pm 0,590$	$-3,282 \pm 0,146$	0,062
36 месяцев	$-2,100 \pm 0,750$	$-3,262 \pm 0,137$	0,055

**критерий Манна-Уитни, различия достоверны при $p < 0,05$*

Значения цилиндрического компонента рефракции (ЦКР) в основной и контрольной группах до хирургического лечения составляли $-4,868 \pm 0,406$ и $-3,988 \pm 0,251$ и не имели статистически достоверных различий ($p=0,064$). На сроках послеоперационного наблюдения до 12 месяцев значения Су1 в основной группе незначительно уступали таковым в контроле ($p>0,05$). На сроках от 12 месяцев (после снятия швов) средние показатели ЦКР в основной группе были ниже чем в контрольной, и к концу срока наблюдения соответствовали $-2,100 \pm 0,750$ в основной группе и $-3,262 \pm 0,137$ в контрольной ($p=0,411$).

Динамика средних значений КОЗ в группах исследования в различные сроки послеоперационного наблюдения отражена в Таблице 30.

Таблица 30 – Динамика КОЗ по срокам наблюдения в группах исследования

	Основная (ФРАК)	Контрольная (ИСКП)	p
До операции	$0,216 \pm 0,031$	$0,281 \pm 0,021$	0,056
1 месяц	$0,229 \pm 0,029$	$0,348 \pm 0,027$	0,000*
6 месяцев	$0,348 \pm 0,043$	$0,323 \pm 0,021$	0,685
12 месяцев	$0,354 \pm 0,039$	$0,317 \pm 0,029$	0,049*
24 месяца	$0,381 \pm 0,042$	$0,305 \pm 0,025$	0,043*
36 месяцев	$0,392 \pm 0,081$	$0,295 \pm 0,015$	0,040*

**критерий Манна-Уитни, различия достоверны при $p<0,05$*

В основной и контрольной группах до операции средние значения КОЗ составили $0,216 \pm 0,032$ и $0,281 \pm 0,021$, что не имело достоверных различий ($p=0,056$). Через 1 месяц в основной группе после ФРАК КОЗ незначительно повысилась до средних значений $0,229 \pm 0,029$, в контрольной после ИСКП повышение КОЗ было более выраженным – до $0,348 \pm 0,027$ ($p=0,000$). Статистически более низкие значения КОЗ в основной группе на данном сроке наблюдения обусловлены более длительным восстановлением роговичного профиля.

Через 6 месяцев КОЗ в основной группе повысилась до $0,348 \pm 0,043$. В контрольной группе отмечалось снижение средних значений КОЗ по сравнению с предыдущим сроком наблюдения до $0,323 \pm 0,021$, что было статистически недостоверно. Различия между группами исследования также носили недостоверный характер ($p=0,685$).

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

Динамика средних значений кератометрии K_1 в группах исследования в различные сроки послеоперационного наблюдения показана в Таблице 31.

Таблица 31 – Динамика средних значений кератометрии K_1 по срокам наблюдения в группах исследования

	Основная (ФРАК)	Контрольная (ИСКП)	p
До операции	$50,445 \pm 0,746$	$51,271 \pm 0,658$	0,583
1 месяц	$36,614 \pm 2,262$	$45,908 \pm 0,751$	0,001*
6 месяцев	$41,161 \pm 1,329$	$46,162 \pm 0,708$	0,009*
12 месяцев	$42,156 \pm 1,269$	$46,314 \pm 0,214$	0,064
24 месяца	$46,060 \pm 0,825$	$46,524 \pm 0,705$	0,160
36 месяцев	$46,057 \pm 0,830$	$46,610 \pm 0,709$	0,160

**критерий Манна-Уитни, различия достоверны при $p < 0,05$*

До операции в основной группе средние значения кератометрии K_1 составляли $50,445 \pm 0,746$ дптр, в контрольной – $51,271 \pm 0,659$ дптр и не имели значимых различий ($p=0,583$). Через 1 месяц после ФРАК значения кератометрии K_1 существенно снизились до $36,614 \pm 2,262$ дптр, в контроле, после ИСКП, снижение K_1 до $45,908 \pm 0,751$ дптр, что достоверно превышало показатели основной группы ($p=0,001$). Выраженное уменьшение данных

кератометрии у пациентов основной группы связано с уплощением роговицы после проведения ФРАК.

Через 6 месяцев значения кератометрии K_1 в основной и контрольной группе по-прежнему значимо различались – $41,161 \pm 1,329$ дптр и $46,162 \pm 0,708$ дптр ($p=0,009$). Профиль роговицы пациентов основной группы к данному сроку был более физиологичным.

Начиная со срока 12 месяцев и до конца периода наблюдения показатели кератометрии K_1 в группах исследования не имели достоверных различий. В срок 36 месяцев они составляли: в основной группе – $46,057 \pm 0,830$ дптр, в контрольной – $46,610 \pm 0,709$ дптр ($p=0,160$).

Динамика средних значений кератометрии K_2 в группах исследования в различные сроки послеоперационного наблюдения показана в Таблице 32.

Таблица 32 – Динамика средних значений кератометрии K_2 по срокам наблюдения в группах исследования

	Основная (ФРАК)	Контрольная (ИСКП)	p
До операции	$55,275 \pm 0,649$	$55,755 \pm 0,475$	0,322
1 месяц	$42,352 \pm 1,890$	$49,030 \pm 0,673$	0,019*
6 месяцев	$45,982 \pm 1,428$	$49,156 \pm 0,681$	0,034*
12 месяцев	$46,982 \pm 1,438$	$49,233 \pm 0,698$	0,817
24 месяца	$48,333 \pm 0,788$	$49,448 \pm 0,708$	0,860
36 месяцев	$48,785 \pm 1,000$	$49,605 \pm 0,711$	0,980

**критерий Манна-Уитни, различия достоверны при $p < 0,05$*

Аналогичную кератометрии K_1 динамику демонстрировал показатель кератометрии K_2 . До операции, а также в сроки послеоперационного наблюдения 12, 24, 36 месяцев статистически достоверные различия между группами исследования по средним значениям K_2 не выявлялись ($p > 0,005$). Через 1 и 6 месяцев, аналогично K_1 , средние показатели K_2 имели достоверные различия в основной группе по сравнению с контрольной: $p=0,019$ и $p=0,034$

соответственно.

Показатели кератометрии в первый месяц после проведения ФРАК выражено снижены с планомерным увеличением к более физиологическим значениям в течение всего периода наблюдения.

Динамика средних значений радиусов кривизны передней ($R_{\text{перед пов}}$) и задней поверхности ($R_{\text{задн пов}}$) роговицы в группах исследования в различные сроки послеоперационного наблюдения показана в Таблице 33.

Таблица 33 – Динамика средних значений радиуса кривизны передней поверхности роговицы ($R_{\text{перед пов}}$) по срокам наблюдения в группах исследования

	Основная (ФРАК)	Контрольная (ИСКП)	p
До операции	6,419±0,080	6,457±0,079	0,909
1 месяц	9,458±0,730	7,313±0,117	0,018*
6 месяцев	7,900±0,253	7,313±0,124	0,341
12 месяцев	7,805±0,261	7,324±0,121	0,297
24 месяца	7,361±0,142	7,202±0,126	0,093
36 месяцев	7,392±0,282	7,100±0,126	0,170

**критерий Манна-Уитни, различия достоверны при $p < 0,05$*

В основной и контрольной группах до хирургии средние значения $R_{\text{перед пов}}$ составляли 6,419±0,080 мм и 6,457±0,079 мм соответственно и не имели значимых различий ($p=0,909$). Через 1 месяц после операции $R_{\text{перед пов}}$ в основной группе в среднем составил 9,458±0,730 мм, что было связано с «плоским» профилем роговицы после проведения ФРАК, чего мы не наблюдали при ИСКП. В этот же срок в контрольной группе средний $R_{\text{перед пов}}$ в основной группе составил 7,313±0,117 мм, что было значимо меньше, чем в основной группе ($p=0,018$).

Начиная со срока наблюдения 6 месяцев, статистически значимых различий в средних значениях $R_{\text{перед пов}}$ в группах исследования не наблюдалось

($p > 0,005$). Через 36 месяцев после хирургического лечения $R_{\text{перед пов}}$ в основной и контрольной группах имел значения $7,392 \pm 0,282$ мм и $7,100 \pm 0,127$ мм ($p = 0,170$).

В основной и контрольной группах до лечения средние показатели $R_{\text{задн пов}}$ статистически не различались – $5,048 \pm 0,121$ мм и $5,013 \pm 0,073$ мм ($p = 0,864$). В срок наблюдения 1 месяц в основной группе после ФРАК $R_{\text{задн пов}}$ составил $6,408 \pm 0,254$ мм. В контрольной группе он был достоверно меньше – $5,434 \pm 0,104$ мм ($p = 0,007$), что объясняется выраженным уплощением роговицы на ранних сроках наблюдения. В срок 6 месяцев различия по $R_{\text{задн пов}}$ оставались значимыми ($p = 0,043$), а в последующем, через 12, 24, 36 месяцев средние показатели $R_{\text{задн пов}}$ в группах исследования статистически не различались ($p > 0,005$). Через 36 месяцев после хирургического лечения $R_{\text{задн пов}}$ в основной группе был $5,484 \pm 0,171$ мм, в контроле – $5,298 \pm 0,105$ мм ($p = 0,639$) (Таблица 34).

Таблица 34 – Динамика средних значений радиуса кривизны задней поверхности роговицы ($R_{\text{задн пов}}$) по срокам наблюдения в группах исследования

	Основная (ФРАК)	Контрольная (ИСКП)	p
До операции	$5,048 \pm 0,121$	$5,013 \pm 0,073$	0,864
1 месяц	$6,408 \pm 0,253$	$5,434 \pm 0,104$	0,007*
6 месяцев	$6,152 \pm 0,320$	$5,451 \pm 0,109$	0,043
12 месяцев	$6,040 \pm 0,240$	$5,443 \pm 0,123$	0,330
24 месяца	$5,447 \pm 0,130$	$5,386 \pm 0,110$	0,479
36 месяцев	$5,484 \pm 0,171$	$5,298 \pm 0,105$	0,639

*критерий Манна-Уитни, различия достоверны при $p < 0,05$

Динамика средних значений минимальной толщины роговицы в группах исследования в различные сроки послеоперационного наблюдения представлена в таблице (Таблица 35).

Таблица 35 – Динамика средних значений минимальной толщины роговицы по срокам наблюдения в группах исследования

	Основная (ФРАК)	Контрольная (ИСКП)	p
До операции	434,372±7,810	412,861±5,797	0,064
3 сутки	495,583±10,250	442,152±12,540	0,000*
1 месяц	473,697±9,062	432,125±9,365	0,023*
3 месяца	457,434±13,087	418,025±14,871	0,064
6 месяцев	440,092±8,523	414,121±17,378	0,172
12 месяцев	439,118±7,623	416,087±11,250	0,543
24 месяца	440,890±29,591	413,284±18,450	0,470
36 месяцев	436,716±17,993	412,063±16,832	0,862

**критерий Манна-Уитни, различия достоверны при $p < 0,05$*

Показатели минимальной толщины роговицы у пациентов обеих групп имели тенденцию к повышению на сроке до 1 месяца после хирургии, что было связано с послеоперационным субклиническим отеком роговицы. У пациентов контрольной группы показатели пахиметрии к 3 месяцам после хирургического лечения возвращались к исходным и не менялись в дальнейшем. У пациентов же основной группы стабилизация пахиметрических показателей наблюдалась на сроках от 6 месяцев после хирургии, что, вероятнее всего, было связано с наличием шовной фиксации.

Таким образом, проведенный сравнительный анализ клинико-функциональных результатов хирургического лечения кератоконуса между основной и контрольной группами показал преимущества по результатам НКОЗ и КОЗ у пациентов контрольной группы в раннем послеоперационном периоде в сроке до 1 месяца, что связано со стандартным эффектом ИСКП. Однако, оценивая показатели как НКОЗ, так и КОЗ в долгосрочной перспективе на сроках от 1 месяца и до 36 месяцев, следует отметить более высокие значения у пациентов основной группы по сравнению с контрольной.

Говоря об характерных изменениях СКР у пациентов основной группы на ранних послеоперационных сроках, следует отметить гиперметропический сдвиг рефракции, что было обусловлено выраженным уплощением роговицы. У пациентов контрольной группы СКР не имел достоверных изменений и оставался стабильным на всем сроке наблюдения. Важно, что у пациентов основной группы удалось добиться рефракционного результата с менее выраженной остаточной миопией, чем у пациентов контрольной группы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кератоконус – наиболее распространенная первичная эктазия роговицы. Это двусторонняя патология, характеризующаяся локальным истончением роговицы, которое приводит к ее выпячиванию [5, 54, 58, 98]. Истончение роговой оболочки обычно происходит в ниже-височной, а также в центральной части, хотя были описаны и локализации в верхних квадрантах [163, 179]. Выпячивание роговицы вызывает выраженную роговичную миопию и неправильный астигматизм, что оказывает существенное влияние на качество зрения. Обычно это проявляется на втором десятилетии жизни, хотя также есть данные, что заболевание может развиваться и раньше, и позже [164, 165].

Несмотря на интенсивные исследования в течение последних нескольких десятилетий по изучению этиологии и патогенеза кератоконуса, причины и возможные механизмы его развития остаются не до конца изученными [14, 90, 105, 107]. Было выдвинуто несколько гипотез о генетических, экологических, биомеханических и биохимических причинах возникновения данной патологии [1].

Лечение кератоконуса зависит от тяжести клинических проявлений. Традиционно на ранних стадиях для коррекции имеющихся аметропий используют очки и контактные линзы [131, 134, 134]. В настоящее время все чаще применяются жесткие склеральные контактные линзы [45].

Говоря о хирургическом лечении кератоконуса на ранней стадии, следует упомянуть такие методы как интрастромальная имплантация роговичных сегментов и колец, ультрафиолетовый кросслинкинг роговичного коллагена, лазерные процедуры (например, фоторефрактивная кератэктомия, фототерапевтическая кератэктомия, *lasik in situ*), имплантация интраокулярных линз или комбинированные процедуры [9, 18, 33, 42, 60, 92]. На далекозашедших стадиях кератоконуса методом выбора является кератопластика в различных своих вариациях [2, 7, 11, 16].

На сегодняшний день существующие методы лечения кератоконуса, их модификации и комбинации демонстрируют эффективные результаты. Однако проблема стабилизации кератэктатического процесса, отсутствие единого подхода, разнообразие и неоднозначная эффективность существующих способов у отдельных групп пациентов свидетельствуют о необходимости дальнейшего поиска альтернативных методов лечения кератоконуса на ранних стадиях, что и определило **цель** настоящей исследовательской работы – разработать оптимизированную технологию фемтолазерной рефракционной аутокератоластики с использованием персонализированной математической модели в хирургическом лечении кератоконуса.

Для достижения поставленной цели были поставлены и решены следующие **задачи**:

1. На основании ретроспективного анализа результатов фемтолазерной интрастромальной кератоластики с имплантацией внутрироговичных сегментов у пациентов с кератоконусом 2 стадии с центральным расположением зоны эктазии оценить её клиническую эффективность и безопасность.

2. На основании расчетов разработать математическую модель для определения параметров фемторезекции при проведении фемтолазерной рефракционной аутокератоластики с учетом индивидуальных параметров эктазированной роговицы, а также создать специализированную программу для фемтосекундного лазера при выполнении фемтолазерного этапа хирургии.

3. Оптимизировать хирургический этап проведения модифицированной технологии фемтолазерной рефракционной аутокератоластики с использованием цифровой разметки роговицы и комбинированной шовной фиксации.

4. На основании клинико-функциональных и морфо-анатомических результатов оценить эффективность и безопасность оптимизированной персонализированной фемтолазерной рефракционной аутокератоластики в

хирургическом лечении кератоконуса 2 стадии с центральным расположением эктазии.

5. На основании сравнительного анализа эффективности хирургического лечения кератоконуса с применением персонализированной фемтолазерной рефракционной аутокератопластики и интрастромальной кератопластики в хирургическом лечении кератоконуса 2 стадии с центральным расположением эктазии определить показания к проведению разработанной технологии.

В соответствии с задачами исследования работа состояла из нескольких последовательных этапов.

Первым этапом был проведен ретроспективный анализ результатов фемтолазерной интрастромальной кератопластики в сроки наблюдения до 3 лет и выявлена группа пациентов со слабоэффективными результатами, где имплантация внутрироговичных сегментов не привела к желаемому эффекту.

В ретроспективную группу были включены 45 пациентов (45 глаз) с диагнозом кератоконус 2 стадии по классификации Amsler-Krumeich (1998). Возраст пациентов варьировал от 25 до 37 лет. Все пациенты отмечали непереносимость очковой и контактной коррекции. Оценивались данные стандартных и специальных методов обследования в сроки до ИСКП с имплантацией роговичных сегментов, а также 1, 6, 12, 24, 36 месяцев послеоперационного наблюдения.

В результате было установлено, что эффективность ИСКП различна у разных категорий пациентов и зависит от исходных клинико-функциональных данных, а также наличия сопутствующей патологии. Это подтверждается данными, представленными Drzyzga L., Wygledowska-Promienska D. (2016), которые отмечают, что имплантация ИРС на «тонких» роговицах с пахиметрией в зоне имплантации менее 500 мкм в сочетании с миопией показывает низкие послеоперационные результаты, ввиду выраженной недокоррекции сферического и цилиндрического компонентов [114].

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

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

У 26 пациентов (26 глаз) результаты ИСКП были оценены как слабоэффективные, а именно: повышение НКОЗ до 0,1 и КОЗ до 0,4, уменьшение СЭ не более 50%, остаточные аметропии, непереносимость очковой и контактной коррекции. При этом величина пахиметрии в зоне имплантации ИРС составляла $497,62 \pm 13,23$ мкм. При сравнении результатов ретроспективного анализа с литературными данными, а также учитывая рекомендации разработчиков интрастромальных сегментов, следует отметить, что имплантация ИРС строго лимитирована критериями безопасности при выборе высоты требуемого роговичного сегмента для достижения максимального рефракционного результата, учитывая пахиметрические значения в зоне имплантации. Чем больше высота сегмента, тем сильнее рефракционный эффект операции.

Выявленная слабая эффективность ИСКП у пациентов с пахиметрией не более $497,62 \pm 13,23$ мкм в зоне имплантации ИРС позволила определить нишу для поиска альтернативного способа лечения данной категории пациентов, который не предполагал бы интрастромальную имплантацию роговичных сегментов. В качестве такого метода в настоящем исследовании предлагается

модифицированная персонифицированная технология фемтолазерной рефракционной аутокератопластики (ФРАК).

Оригинальная методика ФРАК была предложена Ситник Г.В. с соавт. в 2015 г. Авторы описали опыт проведения ФРАК пациентам с 3-4 стадиями кератоконуса [62, 63, 64]. Данная технология заключается в уплощении роговицы пациента путем выполнения циркулярной фемтолазерной резекции и удаления «избыточной» роговичной ткани в виде периферического циркулярного лоскута с клиновидным профилем. Края циркулярного реза сопоставляются узловыми швами по взаимно перпендикулярным меридианам, в результате создается более физиологичный профиль роговицы. В оригинальной методике ФРАК было предложено определять количество необходимых для ушивания роговичного реза швов индивидуально. Основным критерием было удовлетворительное сопоставление краев роговичной раны, и в большинстве случаев, как указывают авторы, оно составило 8 узловых погружных шва. В последующем перешли к накладыванию 12-16 узловых швов, что позволило достичь более значимого уплощения роговицы для предотвращения гипоефекта операции [56]. Преимуществами ФРАК являются непроникающий характер операции, сохранение собственного эндотелия; отсутствие интрастромальной имплантации инородных тел (сегментов, колец), необходимости в донорском материале, риска развития иммунного конфликта [62].

Собственный опыт выполнения ФРАК автором данной работы показал, что повторная вакуумная аппланация между проведением первой и второй фемторезекции снижает качество выполняемого фемтолазером реза в случае смещения глазного яблока. Изменения задней поверхности роговицы в виде складчатости в центральной зоне вследствие узловой шовной фиксации, сохранявшиеся до 3 месяцев после операции, оказывали негативное влияние на восстановление зрительных функций. Кроме того, отсутствие учета индивидуальных показателей эктазированной роговицы пациента, таких как высота и диаметр кератоконуса, приводило к непредсказуемому

рефракционному эффекту в послеоперационные сроки. Все это обусловило актуальность и необходимость оптимизации проведения ФРАК у пациентов с кератоконусом для получения прогнозируемого результата, стабилизации эктатического процесса и повышения клинико-функциональных результатов лечения, что явилось целью второго этапа настоящего исследования.

На втором этапе были решены задачи по созданию математической модели для индивидуального расчета параметров фемторезекции, разработке программного обеспечения для фемтолазера для проведения персонализированной ФРАК, автоматизации разметки перпендикулярных меридианов для центрации фемтолазера, разработке комбинированного метода шовной фиксации краев циркулярного клиновидного реза роговицы.

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

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

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

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

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

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

Значения высоты (h) и диаметра основания (d) кератоконуса определяли индивидуально у каждого пациента при проведении СОКТ переднего отрезка глаза на приборе RTVue XR Avanti (Optovue, США). Используя данные биометрии, определяли теоретическое значение планируемого радиуса кривизны передней поверхности роговицы (R) пациента, необходимое для достижения эмметропической рефракции глаза. Для вычисления использовали схематическую модель глаза Гюльстранда [82].

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

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

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

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

В отношении математического расчета параметров циркулярной феморезекции роговицы необходимо отметить, что решение подобной задачи описано в 2021 году испанскими офтальмологами С. Carriazo и М. J. Cosentino [106]. Однако формулу расчета в своей публикации они не раскрывают, упоминая лишь о компьютерной программе, которая позволяет произвести этот расчет. В связи с этим не представляется возможным сравнить доступность для пользователей и точность вычислений по формуле,

разработанной в рамках настоящего исследования, с программой, предложенной С. Carriazo et al.

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

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

На доклиническом этапе данное пособие тестировалось на 10-ти кадаверных глазах. Разработанное программное обеспечение показало высокую воспроизводимость при выполнении фемторезекций с различными параметрами энергии и траекториями, а также прецизионное качество реза (отсутствие «перемычек» и «мостиков» роговичной ткани), что позволило перейти к применению в клинической практике.

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

Необходимость устранения складчатости задней поверхности роговицы вследствие узловой шовной фиксации была реализована в настоящем исследовании путем применения комбинированной шовной фиксации: после наложения 16 узловых погружных швов выполняли один тур непрерывного обвивного шва. Данный подход показал свою эффективность, в результате у пациентов после ФРАК складчатости в оптической зоне роговицы не

возникало, что положительно влияло на зрительные функции в послеоперационном периоде.

На третьем этапе работы оценивали клинико-функциональные результаты оптимизированной персонализированной ФРАК в хирургическом лечении 24 пациентов (24 глаза) с кератоконусом 2 стадии с центральным расположением эктазии и симметричным типом кератотопограммы согласно номограммам Keraring. Эти пациенты составили основную группу исследования, где во всех случаях предоперационные параметры роговицы не позволяли ожидать необходимой эффективности от имплантации интрастромальных роговичных сегментов согласно результатам проведенного на первом этапе работы ретроспективного анализа эффективности ИСКП.

Методы исследования включали стандартные офтальмологические исследования: визометрия, автокератометрия, тонометрия, биометрия, биомикроскопия и офтальмоскопия, – а также специальные методы: кератотопография, оптическая когерентная томография роговицы, эндотелиальная микроскопия роговицы, конфокальная микроскопия роговицы.

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

Авторами ранее предложенной методики ФРАК в 2019 г. были опубликованы полученные ими результаты за период наблюдения 3 года [62]. В исследование были включены 40 пациентов с 4 стадией и 5 пациентов с 3

стадией кератоконуса. К концу 3-х-летнего срока наблюдения средние значения МКОЗ составили $0,4 \pm 0,18$, цилиндрического компонента рефракции – $4,8 \pm 1,9$, Кср – $53,7 \pm 3,9$. В 37 (82,2%) случаях авторы расценили полученный результат лечения как хороший или удовлетворительный (достигнутая НКОЗ удовлетворяла пациентов). В 8-ми (17,8%) случаях отдаленные результаты были неудовлетворительными: у 2-х пациентов с 4 стадией произошло прогрессирование, в связи, с чем была рекомендована пересадка роговицы, и в 6-ти случаях полученная НКОЗ была оценена как неудовлетворительная. Следует отметить, что в отличие от оригинальной методики, нами было предложено выполнять ФРАК на 2 стадии кератоконуса, поэтому сравнительный анализ оптимизированной методики с оригинальной не проводили.

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

Наличие у всех пациентов выраженного фиброзирования в зоне фемтолазерного реза, по данным ОКТ переднего отрезка глаза, свидетельствовало об адекватной адаптации краев операционной раны. Формирование рубца после проведения ФРАК может быть сопоставимо с рубцеванием как при выполнении СКП, так и при ГППКП с образованием фиброцеллюлярной ткани. Также возможно предположить, что сформировавшийся циркулярный рубец роговицы может служить «каркасным кольцом» для эктазированной роговицы. Комбинированная шовная фиксация

позволила не только адекватно сопоставить края раны, но и достичь максимально равномерного натяжения роговичной ткани, тем самым обеспечить равномерный профиль задней поверхности роговицы, что сопровождалось более быстрой зрительной реабилитацией. После снятия шовной фиксации все пациенты комфортно переносили очковую и/или контактную коррекцию.

В отношении формирования рубца после клиновидной резекции роговицы заслуживают внимания работы С.Э. Аветисова и В.Р. Мамиконяна (1993) по клиновидной резекции роговицы при астигматизме [6]. К преимуществам метода они относили удаленность зоны операции от центра роговицы и возможность дозирования эффекта за счет изменения ширины резекции. Для герметизации реза использовали как непрерывные, так и узловы швы обязательно с погружными узлами для уменьшения риска врастания сосудов в зону резекции. По данным авторов, применение узловых швов было предпочтительнее, так как уменьшало вероятность расхождения краев раны при прорезании отдельных швов [6].

Особое внимание необходимо обратить на изучение авторами особенностей заживления роговицы после клиновидной резекции в эксперименте на кроликах. В результате ими были выявлены основные различия в заживлении роговицы после ее клиновидной резекции и надреза с наложением шва: 1) организация дефекта и образование рубца после резекции происходят в течение месяца после операции, а формирование рубца заканчивается к 3 месяцам; 2) в зоне резекции отек стромы сохраняется в течение месяца, в зоне надреза – двух недель; 3) в результате резекции происходит формирование клиновидного рубца с истончением среза роговицы, в зоне надреза образуется рубец, форма которого приближается к линейной [6].

Кроме того, в клиническом исследовании авторы отметили, что непосредственно после вмешательства, как правило наблюдали значительный гиперэффект, что согласуется с полученными в настоящей работе данными. Уменьшение эффекта было связано как со снятием швов, так и с растяжением

рубца. Швы удаляли через 1-4 месяца после операции. Авторы отметили, что, несмотря на незначительное послеоперационное улучшение корригированной остроты зрения (в среднем в пределах 0,03-0,06), после вмешательств максимальная коррекция в 86% случаев совпадала с переносимой, а до операции – только в 42% [6].

На заключительном, четвертом этапе, был проведен сравнительный анализ клинико-функциональных результатов ФРАК и ИСКП в хирургическом лечении топографически центрально расположенного кератоконуса на ранней стадии, который показал наличие значимых различий по ряду показателей в сроки наблюдения 36 месяцев между основной и контрольной группами.

Контрольную группу исследования составили 26 пациентов (26 глаз) из ретроспективной группы, у которых в ходе ретроспективного анализа результаты ИСКП были оценены как слабоэффективные. Значения предоперационных показателей в основной и контрольной группах не имели достоверных различий ($p>0,05$).

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

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

Сферический компонент рефракции в основной группе через 1 месяц имел резкий сдвиг до средних значений $+3,962\pm 1,483$, что было обусловлено выраженным уплощением роговицы после проведения ФРАК. В контрольной группе после ИСКП средние значения СКР составили $-5,691\pm 0,353$, что

достоверно отличалось от основной ($p=0,000$) и указывало на существенные изменения профиля роговицы после ФРАК по сравнению с ИСКП.

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

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

В сроки от 12 до 36 месяцев в основной группе наблюдали дальнейшее повышение КОЗ до $0,392\pm 0,081$, в то время как в контрольной – некоторое снижение до $0,295\pm 0,022$. Различия по показателям КОЗ между группами в указанные сроки были достоверны (12 месяцев – $p=0,049$, 24 месяцев – $p=0,043$, 36 месяцев – $p=0,040$).

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

достоверных различий. В срок 36 месяцев они составляли: в основной группе – $46,057 \pm 0,830$ дптр, в контрольной – $46,610 \pm 0,709$ дптр ($p=0,160$).

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

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

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

Показатели минимальной толщины роговицы у пациентов обеих групп имели тенденцию к повышению на сроке до 1 месяца после хирургии, что было связано с послеоперационным субклиническим отеком роговицы. У пациентов контрольной группы показатели пахиметрии к 3 месяцам после хирургического лечения возвращались к исходным и не менялись в дальнейшем. У пациентов же основной группы стабилизация пахиметрических показателей наблюдалась на сроках от 6 месяцев после хирургии, что, вероятнее всего, было связано с наличием шовной фиксации.

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

всем сроке наблюдения у пациентов, вошедших в данное исследование.

Безусловно, у данных пациентов требуется постоянное динамическое наблюдение за кератотопографическими показателями, и в случае прогрессирования заболевания будет целесообразно рассмотреть проведение кросслинкинга роговичного коллагена последующим этапом лечения. Также комбинированный вариант лечения следует рассмотреть у пациентов с прогрессирующим кератоконусом с центральным расположением зоны эктазии, в котором проведение кросслинкинга может предварять выполнение оптимизированной ФРАК. Комбинированные методики в сочетании с кросслинкингом, по данным литературы, проявляют себя положительно в лечении кератоконуса [13, 52].

Оценивая полученные результаты данного исследования, необходимо отметить, что нет подобных литературных данных, сопоставимых по количеству пациентов, динамическому наблюдению за функциональными и рефракционными показателями, сравнительному анализу при исследовании эффективности методик ФРАК и ИСКП у пациентов с топографически центрально расположенным кератоконусом 2 стадии.

Подводя итог всему вышеизложенному, можно сделать вывод, что цель работы полностью достигнута, все поставленные задачи успешно решены. Полученные результаты исследования раскрывают основные вопросы хирургического лечения кератоконуса 2 стадии с центральным расположением зоны эктазии у пациентов с исходной осевой миопией и пахиметрией менее 500 мкм, их статистическая обработка гарантирует достоверность, а применение в клинической практике позволит улучшить медико-социальную реабилитацию данной категории пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Проведенный ретроспективный анализ результатов фемтолазерной интрастромальной кератопластики у пациентов с кератоконусом 2 стадии с центральным расположением зоны эктазии в сроки наблюдения до 3 лет показал, что у пациентов с исходными показателями до хирургического лечения: НКОЗ – $0,0434 \pm 0,005$, КОЗ – $0,281 \pm 0,021$, Sph – $-9,226 \pm 0,413$, Cyl – $-3,988 \pm 0,250$, K1 – $51,271 \pm 0,658$, K2 – $55,755 \pm 0,475$ и пахиметрией в зоне имплантации интрастромальных роговичных сегментов $497,62 \pm 13,23$ мкм – операция показала себя слабоэффективной, что было связано с недостаточной компенсации сферического и цилиндрического компонентов рефракции ввиду имплантации сегментов меньшей высоты, чем рекомендовано в номограмме Kerraring.

2. Разработанная на основании расчета желаемого радиуса кривизны передней поверхности роговицы математическая модель для определения параметров фемторезекции при проведении фемтолазерной рефракционной аутокератопластики учитывает индивидуальные параметры эктазированной роговицы: высоту и диаметр основания кератоконуса, – что способствует получению прогнозируемого функционально-анатомического эффекта, а созданная специализированная программа для фемтосекундного лазера позволяет в рамках одного докинга выполнить два циркулярных реза на глубину 90% минимальной толщины роговицы, что повышает точность фемтолазерного этапа операции.

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

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

5. На основании сравнительного анализа эффективности хирургического лечения кератоконуса с применением разработанной методики персонализированной фемтолазерной рефракционной аутокератоластики и интрастромальной кератоластикой, который показал, что в сроки наблюдения после 1 и до 36 месяцев более высокие показатели НКОЗ и КОЗ отмечены после фемтолазерной рефракционной аутокератоластики: к концу срока наблюдения НКОЗ – $0,149 \pm 0,066$ и $0,087 \pm 0,009$, КОЗ – $0,392 \pm 0,081$ и $0,295 \pm 0,015$ соответственно ($p < 0,005$); в сроки от 12 месяцев и до конца периода наблюдения показатели сферического компонента были более компенсированы у пациентов после проведения фемтолазерной рефракционной аутокератоластики: к 36 месяцам наблюдения – $-3,815 \pm 1,471$ и $-5,702 \pm 0,329$ соответственно ($p=0,024$), – были определены показания к проведению оптимизированной персонализированной фемтолазерной рефракционной аутокератоластики в хирургическом лечении кератоконуса 2 стадии, которыми являются центральное расположение зоны эктазии, пахиметрия в зоне 5-6 мм менее 500 мкм, K_{\max} более 55 дптр, сочетание средних показателей сферического компонента рефракции $-9,226 \pm 0,413$ и цилиндрического компонента рефракции $-3,988 \pm 0,250$.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

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

При расчете индивидуальных параметров фемторезекции необходимо использовать формулу, учитывающую индивидуальные параметры эктазированной роговицы, такие как диаметр основания эктазии, а также высота эктазии, определяемые при проведении ОКТ переднего отрезка глаза.

При кератометрии менее 55 диоптрий расчет индивидуальных параметров фемторезекции следует проводить по формуле:

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

при кератометрии более 55 диоптрий – по формуле:

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

S - расстояние между кольцевыми резами роговицы;
h - высота кератоконуса

d - диаметр основания кератоконуса

R - планируемый радиус кривизны роговицы.

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

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

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

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ГППКП – глубокая передняя послойная кератопластика
- ИРС – интрастромальный роговичный сегмент
- ИСКП – интрастромальная кератопластика
- КОЗ – корригированная острота зрения
- КРК – кросслинкинг роговичного коллагена
- мини-РК – малоинвазивная радиальная кератотомия
- НКОЗ – некорригированная острота зрения
- ОКТ – оптическая когерентная томография
- ПММА – полиметилметакрилат
- РС – роговичный сегмент
- СКР – сферический компонент рефракции
- СОКТ – спектральная оптическая когерентная томография
- Ф – оптическая сила передней поверхности роговицы
- ФРАК – фемтолазерная рефракционная аутокератопластика
- ФРК – фоторефракционная кератэктомия
- фс – фемтосекунда
- ФСЛ – фемтосекундный лазер
- ФТК – фототерапевтическая кератэктомия
- ЦКР – цилиндрический компонент рефракции
- n – коэффициент преломления роговицы
- R – радиус кривизны передней поверхности роговицы
- S – ширина резекции роговицы

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абугова Д.Т. Ранняя диагностика и медицинская реабилитация больных кератоконусом средствами контактной коррекции зрения: автореф. Дис...канд. мед. наук / Т.Д. Абугова. – М., 1986. – 17 с. – Текст: непосредственный.
2. Абугова, Т.Д. Клиническая кератопластика при кератоконусе / Т.Д. Абугова – Текст: непосредственный // Глаз. – 1999. – Т. 1. – С.16.
3. Абугова, Т.Д. Клиническая классификация первичного кератоконуса / Т.Д. Абугова – Текст: непосредственный // Современная оптометрия. – 2010. – Т. 5. – С.17-20.
4. Аветисов, С.Э. Имплантация интрастромальных роговичных сегментов при кератоконусе / С.Э. Аветисов, А.А. Карамян, Ю.Н. Юсеф, Г.Б. Егорова, М.И. Махмуд, Г.А. Осипян – Текст: непосредственный // Вестник офтальмологии. – 2012. – Т.6. – С.30-33.
5. Аветисов, С.Э. Кератоконус: современные подходы к изучению патогенеза, диагностике, коррекции и лечению / С.Э. Аветисов – Текст: непосредственный // Вестник офтальмологии. – 2014. – Т.130, № 6. – С.37-43.
6. Аветисов, С.Э. Кераторефракционная хирургия / С.Э. Аветисов, В.Р. Мамиконян. М.: ИПО «Полигран», 1993. –С. 96-100. – Текст: непосредственный.
7. Аветисов, С.Э. Отдаленные результаты бандажной лечебно-оптической кератопластики при лечении прогрессирующего кератоконуса / С.Э. Аветисов, В.М. Шелудченко, Г.А. Осипян, Х. Храйстин, А.К. Абукеримова, Р.А. Джалили – Текст: непосредственный // Вестник офтальмологии. – 2022. Т.138, № 5. – С. 39-46.
8. Анисимов, С.И. Персонализированный (локальный) УФ-кросслинкинг в лечении кератоконуса и эктазий роговицы / С.И. Анисимов, С.Ю.

- Анисимова, А.С. Мистрюков. – Текст: непосредственный // Офтальмология. – 2017. – Т. 14. - №3. – С. 195-199.
9. Анисимова, Н.С. Ультрафиолетовый кросслинкинг в лечении кератоконуса при существенном уменьшении толщины роговицы / Н.С. Анисимова, С.И. Анисимов, Н.Ф. Шилова, А.Ю. Земская, Н.А. Гаврилова, С.Ю. Анисимова – Текст: непосредственный // Вестник офтальмологии. – 2020. – Т.136, №2. – С.99-106.
10. Аскенова, Л. Е. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2021662273 Российская Федерация. Программа диагностики и лечения кератоконуса: № 2021661295 / Л. Е. Аскенова, К. Д. Аксенов, С. Б. Измайлова и др. – Текст: непосредственный; заявитель Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: заявл. 20.07.2021; опубл. 26.07.2021. – EDN IUFFNS.
11. Бикбов, М.М. Кератопластика при кератоконусе: преимущества и недостатки / М.М. Бикбов, Э.Л. Усубов, А.Ф. Зайнетдинов – Текст: непосредственный // Российский офтальмологический журнал. – 2021. – Т.14, №4. – С.130-136.
12. Бикбов, М.М. Результаты имплантации интрастромальных роговичных сегментов (Keraring) при кератоконусе. Сб. науч. статей. Восток –Запад. Точка зрения – 2014 / М.М. Бикбов, В.К. Суркова, А.Х. Исхакова. – Уфа: ГБУ «Уфимский НИИ глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан, 2014. – С.32-34. – Текст: непосредственный.
13. Бикбов, М.М. Результаты лечения кератоконуса методом имплантации интрастромальных роговичных колец Myoring в сочетании с кросслинкингом роговичного коллагена / М.М.Бикбов, Г.М.Бикбов – Текст: непосредственный // Офтальмология. – 2012. – Т. 4. – С.6-9.

14. Бикбов, М.М. Эктазии роговицы / М.М. Бикбов, Г.М. Бикбова. – М.: Офтальмология, 2011. – 162 с. – Текст: непосредственный.
15. Блаватская, Е.Д. Применение интраламеллярной гомопластики с целью ослабления рефракции глаза / Е.Д. Блаватская. – Текст: непосредственный // Офтальмологический журн. – 1966. – № 7. – С. 530-537.
16. Будникова, Е.А. Оптические свойства роговицы после различных модификаций сквозной кератопластики / Е.А. Будникова, С.В. Труфанов, И.А. Новиков, Г.В. Воронин – Текст: непосредственный // Вестник офтальмологии. – 2022. – Т. 138, № 5-2. – С.162-168.
17. Горскова, Е.Н. Апоптоз кератоцитов при кератоконусе / Е.Н. Горскова [и др.] – Текст: непосредственный // Вестн. офтальмол. – 2002. – Т. 118, №4. – С.36-38.
18. Зотов, В.В. Циркулярный тоннельный кросслинкинг роговичного коллагена с применением фемтосекундного лазера в лечении пациентов с прогрессирующим кератоконусом: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.В. Зотов. — М., 2016. — 25 с. – Текст: непосредственный
19. Ивановская, Е.В. Оптические и функциональные результаты сквозной кератопластики при кератоконусе / Е.В. Ивановская – Текст: непосредственный // Офтальмол. журн. – 2000. – Т. 4. – С.17-20
20. Измайлова, С.Б. Интрастромальная кератопластика с имплантацией сегментов как возможность ремоделирования измененной роговицы при кератэктазиях различного генеза. Сб. науч. статей. Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии – 2009 / С.Б. Измайлова, Х.П. Тахчиди, З.И. Мороз, ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза». - М., 2009. – С.361-364. – Текст: непосредственный.
21. Измайлова, С.Б. Медико-технологическая система хирургического лечения прогрессирующих кератэктазий различного генеза: автореферат дис. ... доктора медицинских наук: 14.01.07 / Измайлова Светлана Борисовна; [Место защиты: Межотраслевой науч.-техн. комплекс

- "Микрохирургия глаза" им. акад. Святослава Федорова]. – Текст: непосредственный. - Москва, 2014. - 49 с.
22. Измайлова, С.Б. Осложнения нелазерной интрастромальной кератопластики с имплантацией роговичных сегментов в лечении эктазий различного генеза и их профилактика. Сб. науч. статей. Федоровские чтения – 2012 / С.Б. Измайлова, З.И. Мороз, С.А. Авраменко. – Москва: ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза», 2012. – С.42. – Текст: непосредственный.
23. Измайлова, С.Б. Радиальная кератотомия с фемтосекундным лазерным сопровождением на отечественной установке «Фемто Визум» как метод лечения прогрессирующего кератоконуса. Экспериментальное исследование *ex vivo* / С.Б. Измайлова, А.С. Завьялов, К.В. Бурдель, Б.С. Шавкута, М.М. Коновалова, А.В. Шацких, Х.Д. Тонаева, И.Н. Шормаз. – Текст: непосредственный // Практическая медицина. – 2018. – Т. 16. – №4. – С. 27-31.
24. Измайлова, С.Б. Эффективность имплантации интрастромальных сегментов при лечении прогрессирующего кератоконуса II и III стадии в отдаленные сроки наблюдения (10 лет) / С.Б. Измайлова, Д.А. Яркин, А.З. Цыганов – Текст: непосредственный // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – Т.5. – С.76.
25. Калинин, Ю.Ю. Клинико-функциональные результаты использования кольцевидных интрастромальных роговичных имплантов при кератоконусе / Ю.Ю. Калинин, И.Э. Иошин, А.Р. Григорян, А.И. Беззаботнов – Текст: непосредственный // Катарактальная и рефракционная хирургия. – 2017. – Т. 17, № 2. – С. 31-38.
26. Калинин, Ю.Ю. Фемтолазерная кератопластика с использованием кольцевидного роговичного имплантата 3590 в лечении кератоконуса / Ю.Ю. Калинин, И.Э. Иошин, А.Р. Григорян, А.И. Беззаботнов – Текст: непосредственный // Практическая медицина. – 2017. – Т.1, № 9. – С. 41-45.

27. Кански, Д. Клиническая офтальмология: систематизированный подход / Д. Кански. – Вроцлав: Elsevier Urban & Partner, 2009. – 944 с. – Текст: непосредственный.
28. Каспарова, Е.А. Комбинация фоторефракционной и фототерапевтической кератэктомии в лечении кератоконуса / Е.А. Каспарова, В.В. Куренков – Текст: непосредственный // Вестник офтальмологии. – 2000. – Т.116, №4. – С.10-12.
29. Каспарова, Е.А. Ранняя диагностика, лазерное и хирургическое лечение кератоконуса: автореф. ... дис. д-ра мед. наук / Е.А. Каспарова. – М., 2003. – 21 с. – Текст: непосредственный.
30. Качалина, Г.Ф. Кератоконус и послеоперационная эктазия роговицы: мифы и реальность. Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии. Сб. науч. статей / Г.Ф. Качалина, Ю.И. Кишкин, Н.В. Майчук. – Москва: ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза», 2010. – 266-273 с. – Текст: непосредственный.
31. Контактные линзы в лечении кератоконуса [Электронный ресурс] / Режим доступа: <https://keratoconusa.net/metodi-lecheniya-keratoconusa/kontaktnye-linzy-pri-keratokonuse.html>. – Загл. с экрана.
32. Копаева, В.Г. Современные аспекты сквозной субтотальной кератопластики: дис. ...д-ра. мед. наук / В.Г. Копаева. – М., 1982. – 435 с. – Текст: непосредственный
33. Корниловский, И.М. Трансэпителиальная фрк с фотопротекцией и эффектом кросслинкинга / И.М. Корниловский, А.И. Султанова, А.А. Бурцев, М.Ф. Миришова, А.Н. Сафарова – Текст: непосредственный // Катарактальная и рефракционная хирургия. – 2015. – Т.15, №3. – С.27-33.
34. Костенев, С.В. Первые результаты нового принципа нелинейного фемтосекундного лазерного индуцированного кросслинкинга роговичного коллагена в эксперименте / С.В. Костенев, И.А. Мушкова, С.А. Борзенко [и др.]. – Текст: непосредственный // Современные технологии в офтальмологии. – 2018. – Т. 5, №25. – С. 285-288.

35. Костенев, С.В. Применение фемтосекундной лазерной установки при выполнении кросслинкинга коллагена роговицы / С.В. Костенев – Текст: непосредственный // Практическая медицина. – 2012. – Т. 4, №59. – С.97-99.
36. Костенев, С.В. Фемтосекундная лазерная хирургия: Принципы и применение в офтальмологии / С.В. Костенев, В.В. Черных. – Новосибирск: Наука, 2012. – 142 с. – Текст: непосредственный.
37. Куликов, А.Н. Интрастромальная кератопластика с имплантацией роговичных сегментов как самостоятельный метод зрительной реабилитации у пациентов с кератоконусом. / А.Н. Куликов, Е.В. Кудряшова, П.П. Михайлов, А.Р. Сулейманова – Текст: непосредственный // Современные технологии в офтальмологии. – 2021. – Т. 5, №40. – С. 137-142.
38. Кушнир, В.Н. Клиника, диагностика, патогенез и лечение заболеваний глаз, ассоциированных с инфицированностью вирусом гепатита В: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.Н. Кушнир. – Текст: непосредственный. – М., 2001. – 42 с.
39. Летникова, К.Б. Фемтосекундный кросслиндинг роговичного коллагена в лечении пациентов с прогрессирующим кератоконусом I-II стадии / К.Б. Летникова, А.Т. Ханджян, О.Г. Оганесян, А.В. Пенкина, В.В. Нероев, – Текст: непосредственный // Клиническая медицина. – 2016. – Т. 8, №1. – С.128-133.
40. Малюгин, Б.Э. Хирургическая коррекция астигматизма после сквозной кератопластики: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Б.Э. Малюгин. – Текст: непосредственный. – М., 1994. – 23 с.
41. Мамиконян, В.Р. Роль фемтосекундного лазера в развитии хирургии роговицы / В.Р. Мамиконян, А.А. Карамян, С.В. Труфанов, Г.А. Осипян, С.Ю. Петров, Д.М. Сафонова – Текст: непосредственный // Медицина. – 2018. – Т.6, № 2. – С.10-34.

42. Маслова, Н.А. Фемтолазерная интрастромальная кератопластика с имплантацией роговичных сегментов в лечении пациентов с кератоконусом: дис. ... канд. мед. наук / Н.А. Маслова. – Текст: непосредственный – М., 2012. – 140 с.
43. Маслова, Н.А. Формирование интрастромальных роговичных тоннелей для имплантации роговичных сегментов у пациентов с кератоконусом с помощью фемтосекундного лазера IntraLase / Н.А. Маслова, С.В. Сусликов – Текст: непосредственный // Бюл. СО РАМН. – 2009. – Т.4. – С.75-79.
44. Мерзлов, Д.Е. Клинико-экспериментальное обоснование оптимизированной технологии УФ-кросслинкинга в лечении кератоконуса: дисс. ... канд. мед. наук / Д.Е. Мерзлов. – М., 2014. – 110 с. – Текст: непосредственный
45. Мягков, А.В. Оптическая коррекция кератоконуса с помощью склеральных газопроницаемых контактных линз / А.В. Мягков, Слонимский, Ю.Б. Е.В. Белоусова, Т.С. Митичкина, Л.Р. Бунятова – Текст: непосредственный // Офтальмология. – 2019. – Т.16, №2. – С.218-224. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2019-2-218-224>
46. Мягков, А.В. Современные возможности «нехирургической» коррекции кератоконуса / А.В. Мягков, К. Федотова, Т.С. Митичкина, С.А. Новиков, О.А. Фролов, Л.Р. Бунятова – Текст: непосредственный // Вестник офтальмологии. – 2020. – Т. 136, № 5. – С. 289-295.
47. Оганесян, О.Г. Сравнительный анализ результатов трансплантации боуменоваго слоя без и после кросслинкинга при прогрессирующем кератоконусе / О.Г. Оганесян, В.Р. Гетадарян, П.В. Макаров, П.М. Ашикова, Н.Ю. Игнатъева – Текст: непосредственный // Офтальмологические ведомости. – 2020. – Т. 13, №1. – С. 17-27. doi: 10.17816/OV19145
48. Оганесян, О.Г. Трансплантация Боуменоваго слоя при прогрессирующем кератоконусе / О.Г. Оганесян, В.Р. Гетадарян, П.В. Макаров, А.А.

- Грдиканян – Текст: непосредственный // Российский офтальмологический журнал. – 2019. – Т.12, №4. – С.43–50. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-4-43-50
49. Пат. 2358697 Российская Федерация, МПК А61F 9/008. Способ лечения кератоконуса роговицы / Н.П. Паштаев, И.Л. Куликова, С.В. Сусликов; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное учреждение "Межотраслевой научно-технический комплекс "Микрохирургия глаза" имени академика С.Н. Федорова Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи" (RU). – №2008100297/14; заявл. 15.01.2008; опубл. 20.06.2009, Бюл. № 17.
50. Пат. 2647197 Российская Федерация, МПК А61F 9/007. Способ получения донорского трансплантата боуменовой мембраны / О.Г. Оганесян, В.Р. Гетадарян, П.В. Макаров; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение "Московский научно-исследовательский институт глазных болезней имени Гельмгольца" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU). – №2017123085; заявл. 29.06.2017; опубл. 14.03.2018, Бюл. № 8.
51. Паштаев, Н.П. Двухлетний анализ клинико-функциональных результатов фемтолазерных интрастромальных имплантаций колец MyoRing у пациентов с кератоконусом по данным аппарата Pentacam / Н.П. Паштаев, Н.А. Поздеева, М.В. Сеницын – Текст: непосредственный // Офтальмохирургия. – 2016. – Т.1. – С. 26-30.
52. Пенкина, А.В. Фемтолазерная имплантация интрастромальных роговичных сегментов в сочетании с кросслинкингом роговичного коллагена в лечении кератоконуса / А.В. Пенкина, В.В. Нероев, А.Т. Ханджян, О.Г. Оганесян, А.С. Складорова – Текст: непосредственный // Практическая медицина. – 2012. – Т. 4, №59. – С.111-114.
53. Пронкина, С.А. Хирургическое лечение кератэктазий различного генеза методом интрастромальной кератопластики полимерными роговичными

- сегментами: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук / С.А. Пронкина – М., 2014. – 24 с. – Текст: непосредственный
54. Пучковская, Н.А. Кератоконус / Н.А. Пучковская, З.Д. Титаренко. – Кишинев: Тимпул, 1990. – 72 с. – Текст: непосредственный.
55. Пучковская, Н.А. Кератоконус. Библиотека практикующего врача / Н.А. Пучковская, З.Д. Титаренко. – Киев: Здоров'я, 1984. – 70 с. – Текст: непосредственный.
56. Caporossi, A. Long-term results of riboflavin ultraviolet a corneal collagen crosslinking for keratoconus in Italy: the Sienna eye cross study / A. Caporossi, C. Mazzotta, S. Baiocchi, T. Caporossi – Text: immediate // Am. J. Ophthalmol. – 2010. – Vol. 149, № 4. – P. 585-593
57. Севостьянов, Е.Н. Апоптоз кератоцитов при кератоконусе / Е.Н. Севостьянов, Р.У. Гиниатуллин, Е.Н. Горскова, С.Н. Теплова // Вестн. офтальмол. – 2002. – Т. 118, № 4. – С. 36-38.
58. Севостьянов, Е.Н. Кератоконус / Е.Н. Севостьянов, Е.Н. Горскова, В.Ф. Экгардт. – Челябинск, 2005. – С.4-7. – Текст: непосредственный.
59. Семенова, А.Л. Клинико-лабораторная диагностика ранних стадий кератоконус: дис. ... д-ра мед. наук / А.Л. Семенова – Москва, 1993. – 109 с. – Текст: непосредственный.
60. Сеницын, М.В. Имплантация интрастромальных роговичных колец Myoring при кератоконусе / М.В. Сеницын, Н.П. Паштаев, Н.А. Поздеева – Текст: непосредственный // Вестник офтальмологии. – 2014. – Т.3. – С. 123-126.
61. Ситник, Г.В. Пересадка роговицы с использованием фемтосекундного лазера. Сб. науч. статей. Федоровские чтения – 2014 / Г.В. Ситник. – Москва: ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза», 2014. – С.84. – Текст: непосредственный.
62. Ситник, Г.В. Фемтолазерная рефракционная аутокератопластика в лечении далеко зашедших стадий кератоконуса (трехлетние результаты) / Г.В. Ситник, А.Ю. Слонимский, Ю.Б. Слонимский, Т.А. Имшенецкая –

- Текст: непосредственный // Вестник офтальмологии. – 2019. – Т.135, №1. – С.28-35.
63. Ситник, Г.В. Фемтолазерная рефракционная аутокератопластика: новый способ лечения кератоконуса / Г.В. Ситник – Текст: непосредственный // Медицинский журнал. Минск: БГМУ. — 2015. — Т.4. — С. 113-117.
64. Ситник, Г.В. Фемтолазерная рефракционная аутокератопластика: первые результаты и перспективы / Г.В. Ситник, А.Ю. Слонимский, Ю.Б. Слонимский – Текст: непосредственный // Офтальмология. – 2015. – Т.12, №3. – С.22-29.
65. Слонимский, Ю.Б. Место сквозной субтотальной трансплантации роговицы в хирургии кератоконуса на современном этапе. Федоровские чтения. Новые технологии в лечении заболеваний роговицы. Сб. науч. статей / Ю.Б. Слонимский, А.Ю. Слонимский. – Москва: ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза», 2004. – 339-344 с. – Текст: непосредственный.
66. Солодкова, Е.Г. Анализ отдаленных результатов кросслинкинга роговичного коллагена при лечении прогрессирующего кератоконуса / Е.Г. Солодкова – Текст: непосредственный // Практическая медицина. – 2012. – Т.1. – С.118-120.
67. Солодкова, Е.Г. Модифицированная методика кросслинкинга роговичного коллагена с точечной дозированной эксимерлазерной деэпителизацией: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук / Е.Г. Солодкова. — М., 2016. - 26 с. – Текст: непосредственный
68. Сусликов, С.В. Динамика зрительных функций и биомеханических свойств роговицы после лазерной термокератопластики у пациентов с кератоконусом / С.В. Сусликов, Н.А. Маслова, Н.П. Паштаев – Текст: непосредственный // Офтальмохирургия. – 2009. – Т.4. – С.4-9.
69. Сусликов, С.В. Лазерная термокератопластика в комбинации с имплантацией интракорнеальных сегментов для коррекции рефракционных нарушений у пациентов с кератоконусом / С.В. Сусликов,

- Н.А. Маслова // Съезд офтальмологов России, 9-й: тез. докл. – М.: Офтальмология, 2010. – С. 319. – Текст: непосредственный.
70. Сусликов, С.В. Персонализированная усовершенствованная эксимерлазерная фототерапевтическая с фоторефракционной кератэктомия в лечении начального кератоконуса: Практическое руководство для врачей / С.В. Сусликов, Н.П. Паштаев. – Текст: непосредственный // ИУВ. - Чебоксары, 2006. - 8 с.
71. Терещенко, А.В. Динамика кератотопографических и биомеханических параметров роговицы после проведения акселерированного ультрафиолетового кросслинкинга с использованием защитного лоскута донорской роговицы в лечении прогрессирующего кератоконуса при «тонкой роговице» / А.В. Терещенко, И.Г. Трифаненкова, С.К. Демьянченко, Е.Н. Вишнякова, Ю.Ю. Голубева – Текст: непосредственный // Современные технологии в офтальмологии. – 2022. – Т.5, №45. – С.224-228.
72. Терещенко, А.В. Имплантация интрастромальных роговичных сегментов при кератоконусе с применением фемтосекундного лазера. Сб. науч. Статей. Федоровские чтения – 2014 / А.В. Терещенко, Ю.А. Белый, Н.А. Головач. – Москва: ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза», 2014. – С.93. – Текст: непосредственный.
73. Терещенко, А.В. Методика акселерированного кросслинкинга с использованием защитного донорского лоскута роговицы в лечении прогрессирующего кератоконуса на «тонких» роговицах / А.В. Терещенко, И.Г. Трифаненкова, С.К. Демьянченко, Ю.Ю. Голубева, Е.Н. Вишнякова, Н.А. Кондратьева – Текст: непосредственный // Офтальмохирургия. – 2021. – Т.2. – С. 26-31.
74. Терещенко, А.В. Фемтолазерная интрастромальная имплантация сегментов с использованием цифрового разметочного устройства в хирургическом лечении кератоконуса / А.В. Терещенко, С.К.

- Демьянченко, Е.Н. Вишнякова – Текст: непосредственный // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2020. – Т.16, № 1. – С.287-293.
75. Терещенко, А.В. Фемтолазерная рефракционная аутокератопластика «ФРАК» — опыт клинического применения / А.В. Терещенко, И.Г. Трифаненкова, С.К. Демьянченко, Н.А. Головач, Е.Н. Вишнякова, Е.В. Ерохина, М.А. Тимофеев – Текст: непосредственный // Практическая медицина. – 2018. Т.3, №114. – С.182-186.
76. Терещенко, А.В. Частота интраоперационных осложнений при формировании роговичного лоскута на фемтосекундном лазере. Сб. науч. статей. Федоровские чтения – 2014 / А.В. Терещенко, Ю.А. Белый, Н.А. Головач, С.Н. Попов, Ю.Ю. Титова. – Москва: ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза», 2014. – С.94. – Текст: непосредственный.
77. Титаренко, З.Д. Новые методы хирургического и медикаментозного лечения кератоконуса: дис. ...д-ра. мед. наук / З.Д. Титаренко. – Одесса, 1984. – 235 с. – Текст: непосредственный.
78. Труфанов, С.В. Кросслинкинг и фульгурация в лечении акантамебного кератита / С.В. Труфанов, А.В. Зайцев, Н.П. Шахбазян – Текст: непосредственный // Офтальмология. – 2020. – Т.17, № 4. – С. 725-732.
79. Труфанов, С.В. Кросслинкинг как метод лечения инфекционной кристаллической кератопатии / С.В. Труфанов, А.В. Зайцев, Н.П. Шахбазян – Текст: непосредственный // Российский офтальмологический журнал. – 2022. – Т.15, №1. – С.117-121.
80. Труфанов, С.В. Современные модификации сквозной кератопластики со сложным профилем разреза / С.В. Труфанов, Е.А. Будникова, В.Н. Розина – Текст: непосредственный // Вестник офтальмологии. – 2019. – Т. 135, № 5-2. – С. 260-266.
81. Федоров, С.Н. Хирургическая коррекция сложного миопического астигматизма методом передней кератотомии / С.Н. Федоров, В.В. Дурнев – Текст: непосредственный // Офтальмологический журнал. – 1979. – Т.4. – С. 210-213.

82. Хацевич, Т.Н. Медицинские оптические приборы. Физиологическая оптика: учеб. пособие. 3-е изд., испр. и доп / Т.Н. Хацевич. – Новосибирск: СГГА, 2010. - С 11-20. – Текст: непосредственный.
83. Шелудченко, В.М. Изменение качества зрения после интрастромальной аллокератопластики по поводу кератоконуса (клиническое наблюдение) / В.М. Шелудченко, Ю.Н. Юсеф, Г.А. Осипян, Р.А. Джалили – Текст: непосредственный // Вестник офтальмологии. – 2022. – Т.138, № 5. – С. 87-93.
84. Шелудченко, В.М. К вопросу о тактике хирургического лечения кератоконуса при существенных изменениях толщины роговицы / В.М. Шелудченко, Г.А. Осипян, Х. Храйстин, Р.А. Джалили – Текст: непосредственный // Вестник офтальмологии. – 2022. – Т. 138, № 3. – С. 35-40.
85. Шелудченко, В.М. Оптико-функциональные результаты после интрастромальной кератопластики при кератоконусе / В.М. Шелудченко, Ю.Н. Юсеф, Г.А. Осипян, Р.А. Джалили – Текст: непосредственный // Вестник офтальмологии. – 2022. – Т.138, № 5-2. – С. 196-202.
86. Шелудченко, В.М. Сравнительная оценка качества жизни до и после интрастромальной кератопластики при кератоконусе / В.М. Шелудченко, Г.А. Осипян, О.Н. Арестова, Р.А. Джалили, Х. Храйстин – Текст: непосредственный // Вестник офтальмологии. – 2021. – Т. 137, № 5. – С.40-46.
87. Шпак, А.А. Вопросы статистического анализа в российских офтальмологических журналах / А.А. Шпак – Текст: непосредственный // Офтальмохирургия. – 2016. – Т.1. – С. 73.
88. Abbondanza, M. Long-term Results of Mini Asymmetric Radial Keratotomy and Corneal Cross-linking for the Treatment of Keratoconus / M. Abbondanza, G. Abbondanza, V. De Felice, Z.S.Y. Wong – Text: immediate // Korean J Ophthalmol. – 2019. – Vol.33, №2. – P.189–195. [https://doi: 10.3341/kjo.2018.0028](https://doi.org/10.3341/kjo.2018.0028)

89. Adachi, W. The association of HLA with young-onset keratoconus in Japan / W. Adachi – Text: immediate // *Am. J. Ophthalmol.* – 2002. – Vol. 133, № 4. – P. 557–559.
90. Ahuja, P. Relevance of IgE, allergy and eye rubbing in the pathogenesis and management of Keratoconus / P. Ahuja, Z. Dadachanji, R. Shetty, S.A. Nagarajan, P. Khamar, S. Sethu et al. – Text: immediate // *Indian J Ophthalmol.* – 2020. – Vol. 68. – P.2067-2074 https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_1191_19.
91. Aldairi, W. Accelerated versus conventional corneal collagen crosslinking: Short-term clinical outcomes in stabilizing keratoconus / W. Aldairi, R. AlQahtani, S. Alzaid, A. Mousa, R. Khandekar, S.A. Al-Swailem – Text: immediate // *Saudi J Ophthalmol.* – 2022. – Vol.36, №1. – P.47-52. https://doi:10.4103/sjopt.sjopt_49_22.
92. Al-Mohaimed, MM. Combined corneal CXL and photorefractive keratectomy for treatment of keratoconus: a review / M.M. Al-Mohaimed – Text: immediate // *Int J Ophthalmol.* – 2019. – Vol. 12. – № 12. – P. 1929–1938. <https://doi:10.18240/ijo.2019.12.16>
93. Amsler, M. Keratoconus / M. Amsler – Text: immediate // *Bull. De Sos. Beige d’ophthalm.* – 1961. – Vol. 129. – P. 331–336
94. Anwar, M. Big-bubble technique to bare Descemet's membrane in anterior lamellar keratoplasty / M. Anwar, K.D. Teichmann – Text: immediate // *J Cataract Refract Surg.* – 2002. – Vol. 28, №3. – P. 398-403. doi: 10.1016/s0886-3350(01)01181-6.
95. Appelbaum, A. Keratoconus / A. Appelbaum – Text: immediate // *Arch.Ophthalmol.* –1936. – Vol.15, №5. – P. 900-921.
96. Arffa, R. Grayson's Diseases of the Cornea. Chap. 17 / R. Arffa — Mosby. 1997. — P. 452—454. – Text: immediate.
97. Assiri, A.A. Incidence and severity of keratoconus in Asir province, Saudi Arabia / A.A. Assiri, B.I. Yousuf, A.J. Quantock, P.J. Murphy – Text: immediate // *Brit. J. Ophthalmol.* – 2005. – Vol. 89, №11. – P.1403–1406.

98. Barbara, A. Textbook on Keratoconus: New Insights / A. Barbara, Y.S. Rabinowitz. – Jp. Medical. Ltd. 2011. – 248 p. – Text: immediate.
99. Belin, M.W. ABCD: A new classification for keratoconus / M.W. Belin, G. Kundu, N. Shetty, K. Gupta, R. Mullick, P. Thakur – Text: immediate // Indian J Ophthalmol. – 2020. – Vol. 68, №12. – P. 2831-2834. doi: 10.4103/ijo.IJO_2078_20.
100. Belin, M.W. An introduction to understanding elevation-based topography: how elevation data are displayed e a review / M.W. Belin, S.S. Khachikian – Text: immediate // Clin Exp 130 Ophthalmol. – 2009. – Vol. 37, №1. – P. 14-29.
101. Belin, M.W. Keratoconus: The ABCD Grading System / M.W. Belin, J.K. Duncan – Text: immediate // Klin. Monbl. Augenheilkd. – 2016. – Vol. 233. – № 6. – P. 701-707.
102. Brancati, F. A locus for autosomal dominant keratoconus maps to human chromosome 3p14-q13 / F. Brancati, E. M. Valente, A. Sarkozy, J. Fehèr, M. Castori, P. Del Duca, R. Mingarelli, A. Pizzuti, B. Dallapiccola – Text: immediate // J Med Genet. – 2004. – Vol.41, №3. – P.188-192. [https://doi: 10.1136/jmg.2003.012872](https://doi.org/10.1136/jmg.2003.012872).
103. Burris, T.E. Intrastromall corneal ring technology: results and indications / T.E. Burris – Text: immediate // Curr Opin Ophthalmol. – 1998. – Vol. 9, №4. – P. 9-14.
104. Cao, K. Evaluating the performance of various machine learning algorithms to detect subclinical keratoconus / K. Cao, K. Verspoor, S. Sahebjada, P.N. Baird – Text: immediate // Transl Vis Sci Technol. – 2020. – Vol.9. – P.1-11 <https://doi.org/10.1167/TVST.9.2.24>
105. Caroline, P. Etiology, Diagnosis, and Management of Keratoconus: New Thoughts and New Understandings / P. Caroline, M. Andre, B. Kinoshita, J. Choo – Text: immediate // Indian Journal of Ophthalmology. – 2013. – Vol.61, №8. – P. 379. doi:10.4103/0301-4738.116048

106. Carriazo, C. *New Frontiers for the Treatment of Keratoconus* / C. Carriazo, M.J. Cosentino. – Springer Nature Switzerland AG. 2021. 145 p. – Text: immediate <https://doi.org/10.1007/978-3-030-66143-4>
107. Claessens, J.L.J. *Nationwide epidemiological approach to identify associations between keratoconus and immune-mediated diseases* / J.L.J. Claessens, D.A. Godefrooij, G. Vink, L.E. Frank, R.P.L. Wisse – Text: immediate // *Br J Ophthalmol.* – 2022. – Vol. 106, №10. – P. 1350-1354. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2021-318804>
108. Claesson, M. *Astigmatism and the impact of relaxing incisions after penetrating keratoplasty* / M. Claesson, W.J. Armitage – Text: immediate // *J Ref Surg.* – 2007. – Vol. 23, № 3. – P. 284–290.
109. Coskunseven, E. *Complications of intrastromal corneal ring segment implantation using a femtosecond laser for channel creation: a survey of 850 eyes with keratoconus* / E. Coskunseven, G.D. Kymionis, N.S. Tsiklis, S. Atun, E. Arslan, C.S. Siganos, M. Jankov, I.G. Pallikaris – Text: immediate // *Acta Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 89, №1. – P.54-57. [https://doi: 10.1111/j.1755-3768.2009.01605.x](https://doi:10.1111/j.1755-3768.2009.01605.x).
110. Cox, S.N. *Management of keratoconus in Moorfields eye hospital* / S.N. Cox – Text: immediate // *J.B.G.L.A.* –1984. –Vol.7, №2. – P.86-91.
111. Davis, L.J. *Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study Group. Longitudinal changes in visual acuity in keratoconus* / L.J. Davis [et al.] – Text: immediate // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2006. — Vol. 47, № 2. — P.489-500.
112. Daxer, A. *Adjustable Intracorneal Ring in a Corneal Pocket for Keratoconus* /A. Daxer – Text: immediate // *J. Refract. Surg.* – 2010. – Vol. 26. - P.217–221.
113. Daxer, A. *Intracorneal continuous ring implantation for keratoconus: one year follow-up* / A. Daxer, H. Mahmood, R.S. Venkateswaran // *J. Cataract. Refract. Surg.* – 2010. – Vol.36. – P.1296–1302

114. Drzyzga, L. The use of intrastromal corneal ring segments in patients with myopia and keratoconus / L. Drzyzga, D. Wygledowska-Promienska, A. Piotrowska -Gwozdz, P. Gosciniwicz, E. Mrukwa-Kominek – Text: immediate // *Klin Oczna*. –2016. – Vol. 118, № 1. – P. 72-77.
115. Drzyzga, L. Zastosowanie segmentów śródrogówkowych w leczeniu krótkowzroczności i stożka rogówki / L. Drzyzga – Text: immediate // *Klinika Oczna*. – 2016. – Vol. 118. – №. 1.
116. Engel, J. Structure and macromolecular organization of type VI collagen / J. Engel, H. Furthmayr [et al.] – Text: immediate // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1985. – Vol. 460. – P.25-37.
117. Ertan, A. Analysis of centration of Intacs segments implanted with a femtosecond laser / A. Ertan, G. Kamburoglu – Text: immediate // *J. Cataract. Refract. Surg.* – 2007. – Vol. 33, № 3. – P.484-487
118. Ertan, A. Intracorneal rings for keratoconus and keratectasia / A. Ertan, J. Colin – Text: immediate // *J. Cataract. Refract. Surg.* – 2007. – Vol. 33, № 7. – P.1303-1314.
119. Fink, B.A. Differences in keratoconus as a function of gender / B.A. Fink, H. Wagner, K. Steger-May, C. Rosenstiel, T. Roediger, T.T. McMahon, M.O. Gordon, K. Zadnik – Text: immediate // *Am J Ophthalmol.* – 2005. – Vol.140, №3. – P.459-468.
120. Frucht-Pery, J. Wedge resection for postkeratoplasty astigmatism / J. Frucht-Pery – Text: immediate // *Ophthalmic Surg.* – 1993. – Vol. 24, № 8. – P. 516-518.
121. Fujimoto, K. Long-Term Stability of Minimally Invasive Radial Keratotomy for Mild to Moderate Keratoconus / K. Fujimoto, H. Osawa, T. Moriyama, T. Miyamoto, T. Irie, T. Nishimura, T. Inoue – Text: immediate // *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. – 2017. – Vol.6, №5. – P.407–411. [https://doi: 10.22608/APO.2016204](https://doi.org/10.22608/APO.2016204)
122. Gadhvi K.A. Femtosecond Laser-Assisted Deep Anterior Lamellar Keratoplasty for Keratoconus: Multi-surgeon Results / K.A. Gadhvi, V.

- Romano, L. Fernández-Vega Cueto, F. Aiello, A.C. Day, D.M. Gore, B.D. Allan – Text: immediate // *Am J Ophthalmol.* – 2020. – Vol. 220. – P.191-202. [https://doi: 10.1016/j.ajo.2020.07.023](https://doi.org/10.1016/j.ajo.2020.07.023).
123. Gao, H. Femtosecond laser-assisted minimally invasive lamellar keratoplasty for the treatment of advanced keratoconus / H. Gao, M. Liu, N. Li, T. Chen, X. Qi, L. Xie, W. Shi – Text: immediate // *Clin Exp Ophthalmol.* – 2022. – Vol. 50, №3. – P. 294-302. [https://doi: 10.1111/ceo.14047](https://doi.org/10.1111/ceo.14047).
124. Geggel, H.S. Arcuate relaxing incisions guided by corneal topography for postkeratoplasty astigmatism: vector and topographic analysis / H.S. Geggel – Text: immediate // *Cornea.* – 2006. – Vol. 25, № 5. – P. 545–557.
125. Georgiou, T. Influence of ethnic origin on the incidence of keratoconus and associated atopic disease in Asians and white patients / T. Georgiou, C.L. Funnell, A. Cassels-Brown, R. O’Conor – Text: immediate // *Eye (Lond).* — 2004. — Vol. 18, №4. — P.379-383.
126. Ghanem, R.C. Femtosecond-laser arcuate wedge-shaped resection to correct high residual astigmatism after penetrating keratoplasty / R.C. Ghanem, D.T. Azar – Text: immediate // *J Cataract Refract Surg.* – 2006. – Vol. 32. – № 9. – P. 1415-1419. [https://doi: 10.1016/j.jcrs.2006.02.083](https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2006.02.083).
127. Graue-Hernandez, E.O. Combined small-incision lenticule extraction and intrastromal corneal collagen crosslinking to treat mild keratoconus: Long-term follow-up / E.O. Graue-Hernandez, G.L. Pagano, G. Garcia-De la Rosa, A. Ramirez-Miranda, J. Cabral-Macias, A. Lichtinger, A. Abdala-Figuerola, A. Navas – Text: immediate // *Journal of Cataract and Refractive Surgery.* – 2015. – Vol. 41, №11. – P.2524–2532. [https://doi: 10.1016/j.jcrs.2015.06.027](https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2015.06.027)
128. Hashemi, H. Short-term comparison of accelerated and standard methods of corneal collagen crosslinking / H. Hashemi, A. Fotouhi, M. Miraftab, S. Asgari – Text: immediate // *Journal of Cataract and Refractive Surgery.* – 2015. – Vol.41, №3. – P.533–540. [https://doi: 10.1016/j.jcrs.2014.07.030](https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2014.07.030).
129. Hashemi, H. The prevalence and risk factors for keratoconus: a systematic review and meta-analysis. / H. Hashemi, S. Heydarian, E.

- Hooshmand, M. Saatchi, A. Yekta, M. Aghamirsalim, et al. – Text: immediate // *Cornea*. – 2020. – Vol. 39. – P. 263-270
<https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000002150>
130. Hersh, P.S. Corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: one-year results / P. S. Hersh, S. A. Greenstein, K. L. Fry – Text: immediate // *J. Cataract Refract. Surg.* – 2011. – Vol. 37, № 1. – P. 149-160
131. Hiraoka, T. Clinical performance of a custom-designed soft contact lens in patients with keratoconus and intolerance to rigid contact lenses / T. Hiraoka, G. Kiuchi, R. Hiraoka, T. Oshika – Text: immediate // *Jpn J Ophthalmol.* – 2022. – Vol.66, №4. – P. 350-357. <https://doi: 10.1007/s10384-022-00924-1>
132. Hosny, M. Femtosecond laser-assisted implantation of complete versus incomplete rings for keratoconus treatment / M. Hosny, E. El-Mayah, M.K. Sidky, M. Anis – Text: immediate // *Clin. Ophthalmol.* – 2015. – Vol. № 9. – P.121-1277.
133. Jabbarvand, M. Continuous intracorneal ring implantation for keratoconus using a femtosecond laser / M. Jabbarvand, A. Salamatrad, H. Hashemian, M. Mazloumi, M.J. Khodaparast – Text: immediate // *Cataract. Refract. Surg.* – 2013. – Vol. 39, №7. – P.1081-1087
134. Jacob, S. Contact lens-assisted collagen cross-linking (CACXL): A new technique for cross-linking thin corneas / S. Jacob, D.A. Kumar, A. Agarwal, S. Basu, P. Sinha, A. Agarwal – Text: immediate // *Journal of Refractive Surgery.* – 2014. – Vol. 30, №6. – P.366–372. <https://doi: 10.3928/1081597X-20140523-01>.
135. Kamiya, K. Visual Performance in Eyes Undergoing Femtosecond Laser-Assisted Keratoplasty for Advanced Keratoconus / K. Kamiya, M. Takahashi, A. Igarashi, N. Shoji – Text: immediate // *Sci Rep.* – 2019. – Vol.9, №1. – P. 6442. <https://doi: 10.1038/s41598-019-42955-8>.
136. Kennedy, R.H. A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus / R.H. Kennedy, W.M. Bourne, L.A. Dyer – Text: immediate // *Am. J. Ophthalmol.* — 1986. — Vol. 101, № 3. — P.267-273.

137. Kirby, D. Mental retardation, keratoconus, febrile seizures and sinoatrial block: a previously undescribed autosomal recessive disorder / D. Kirby, A.P. Jackson, G. Karbani, Y.J. Crow – Text: immediate // Clin. Genet. – 2005. – Vol. 67, №5. – P. 448–449.
138. Kirkness, C.M. Refractive surgery for graftinduced astigmatism after penetrating keratoplasty for keratoconus / C.M. Kirkness, L.A. Ficker, A.D. Steele, NS. Rice – Text: immediate // Ophthalmology/ - 1991. – Vol. 98, № 12. – P. 1786–1792.
139. Kloeck, D. Clinical Outcome of Hybrid Contact Lenses in Keratoconus / D. Kloeck, C. Koppen, E.O. Kreps – Text: immediate // Eye Contact Lens. – 2021. – Vol.47, №5. – P. 283-287. [https://doi: 10.1097/ICL.0000000000000738](https://doi.org/10.1097/ICL.0000000000000738)
140. Krachmer, J.H. Potential research projects. Castroviejo Lecture. / J.H. Krachmer – Text: immediate // Corneal. — 2007. — Vol.26. — P.243-245. <https://doi.org/10.1097/ico.0b013e318030e396>
141. Krachmer, J.H. Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders / J.H. Krachmer, R.S. Feder, M.W. Belin – Text: immediate // Surv. Ophthalmol. — 1984. — Vol. 28, №4. — P. 293-322.
142. Krumeich, J.H. Circular Keratotomy to Reduce Astigmatism and Improve Vision in Stage I and II Keratoconus / J.H. Krumeich, G.M. Kezirian – Text: immediate // Refract Surg. – 2009. – Vol. 25. – P. 357-365.
143. Lavery, G.W. The surgical management of corneal astigmatism after penetrating keratoplasty / G.W. Lavery, R.L. Lindstrom, L.A. Hofer, D.J. Doughman – Text: immediate // Ophthalmic Surg. – 1985. – Vol. 16, № 3. – P. 165–169.
144. Lee, L.R. Keratoconus: the clinical experience of a Brisbane ophthalmologist / L.R. Lee, G. Readshaw, L.W. Hirst – Text: immediate // Ophthalmic. Epidemiol. –1996. – Vol.3, №3. – P. 119 – 125

145. Lema, I. Inflammatory molecules in the tears of patients with keratoconus / I. Lema, J. Duran – Text: immediate // *Ophthalmology*. – 2005. – Vol. 112, №4. – P. 654 – 659.
146. Lema, I. Subclinical keratoconus and inflammatory molecules from tears. / I. Lema, T. Sobrino, J.A. Duran, D. Brea, E. Diez-Feijoo – Text: immediate // *Br J Ophthalmol*. – 2009. – Vol. 93, №6. – P. 820–824.
147. Li, X. Longitudinal study of the normal eyes in unilateral keratoconus patients / X. Li, Y.S. Rabinowitz, K. Rasheed, H. Yang // *Ophthalmology*. – 2004. – Vol. 111, № 3. – P.140-146
148. Lim, E.W.L. Review of Laser Vision Correction (LASIK, PRK and SMILE) with Simultaneous Accelerated Corneal Crosslinking - Long-term Results / E.W.L. Lim, L. Lim – Text: immediate // *Curr Eye Res*. – 2019. – Vol.44, №11. – P. 1171-1180. [https://doi: 10.1080/02713683.2019.1656749](https://doi:10.1080/02713683.2019.1656749).
149. Lugo, M. Corneal wedge resection for high astigmatism following penetrating keratoplasty / M. Lugo, E.D. Donnenfeld, J.J. Arentsen – Text: immediate // *Ophthalmic Surg*. – 1987. – Vol. 18, № 9. – P. 650–653.
150. Mahmood, H. Implantation of a complete corneal ring in an intrastromal pocket for keratoconus / H. Mahmood, R.S. Venkateswaran, A. Daxer – Text: immediate // *J. Refract. Surg*. – 2011. – Vol.27, № 1. – P.63-68.
151. Martínez-Abad, A. New perspectives on the detection and progression of keratoconus / A. Martínez-Abad, D.P. Piñero – Text: immediate // *J Cataract Refract Surg*. – 2017. – Vol.43. – P.1213-1227 <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2017.07.021>
152. Maycock, N.J. Genomics of corneal wound healing: a review of the literature / N.J. Maycock, J. Marshall – Text: immediate // *Acta Ophthalmol*. – 2014. – Vol. 92, №3. – P. 170–184.
153. Mazzotta, C. Pulsed Light Accelerated Crosslinking versus Continuous Light Accelerated Crosslinking: One-Year Results / C. Mazzotta, C. Traversi, A.L. Paradiso, M.E. Latronico, M. Rechichi – Text: immediate // *J Ophthalmol*. – 2014. – 604731. <https://doi:10.1155/2014/604731>

154. McCartney, D.L. Refractive keratoplasty for disabling astigmatism after penetrating keratoplasty / D.L. McCartney, C.E. Whitney, W.J. Stark, S.K. Wong et al. – Text: immediate // *Arch Ophthalmol.* – 1987. – Vol. 105, № 7. – P. 954–957.
155. Medeiros, C.S. Accelerated corneal collagen crosslinking: Technique, efficacy, safety, and applications / C.S. Medeiros, N.T. Giacomini, R.L. Bueno, R.C. Ghanem, H.V.Jr. Moraes, M.R. Santhiago – Text: immediate // *J Cataract Refract Surg.* – 2016. – Vol.42, №12. – P.1826-1835. [https://doi: 10.1016/j.jcrs.2016.11.028](https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2016.11.028)
156. Mishima, S. Clinical investigations on the corneal endothelium / S. Mishima – Text: immediate // *Amer. J. Ophthalmol.* – 1982. – Vol. 93, №1. – P.129.
157. Moineau, N. High-irradiance accelerated corneal collagen crosslinking for the treatment of keratoconus: A retrospective study / N. Moineau, L. Sauvan, J. Benichou, G. Ho Wang Yin, L. Hoffart – Text: immediate // *J Fr Ophthalmol.* – 2017. – Vol.40, №4. – P. 319-328. [https://doi: 10.1016/j.jfo.2016.11.014](https://doi.org/10.1016/j.jfo.2016.11.014).
158. Monterosso, C. Femtosecond laser-assisted deep anterior lamellar keratoplasty: A safer option in keratoconus surgery / C. Monterosso, M. Antonini, A. Di Zazzo, D. Gaudenzi, L. Caretti, M. Coassin, E. Rapizzi – Text: immediate // *Eur J Ophthalmol.* – 2022. – Vol. 32, №1. – P.59-65. [https://doi: 10.1177/11206721211059023](https://doi.org/10.1177/11206721211059023).
159. Nottingham, J. Practical observations on conical cornea: and on the short sight, and other defects of vision connected with it / J. Nottingham, — London: J. Churchill, 1854. – Text: immediate.
160. Pearson, A.R. Does ethnic origin influence the incidence or severity of keratoconus? / A.R. Pearson, B. Soneji, N. Sarvananthan, J.H. Sandford-Smith – Text: immediate // *Eye.* — 2000. — Vol.14, №4. — P.625—628

161. Pinero, D.P. In vivo characterization of corneal biomechanics / D.P. Pinero, N. Alcon – Text: immediate // J Cataract Refract Surg. – 2014. – Vol. 40, № 6. – P. 870-887.
162. Pinero, D.P. Refractive and aberrometric outcomes of intracorneal ring segments for keratoconus: mechanical versus femtosecond assisted procedures / D.P. Pinero, J.L. Alio, B.El. Kady – Text: immediate // Ophthalmology. — 2009. — Vol. 116. — P. 1675-1687.
163. Prisant, O. Superior keratoconus / O. Prisant, J.M. Legeais, G. Renard – Text: immediate // Cornea. – 1997. – Vol. 16. – P. 693–694.
164. Rabinowitz, Y.S. Keratoconus / Y.S. Rabinowitz – Text: immediate // Surv. Ophthalmol. — 1998. — Vol. 42, № 4. — P.297-319. [https://doi:10.1016/s0039-6257\(97\)00119-7](https://doi:10.1016/s0039-6257(97)00119-7).
165. Rahmen, W. An unusual case of keratoconus / W. Rahmen, S. Anwar – Text: immediate // J Pediatr Ophthalmol Strabismus. – 2006. – Vol. 43. – P. 373–375. <https://doi:10.3928/01913913-20061101-10>.
166. Röck, T. The Evolution of Corneal Transplantation / T. Röck, J. Landenberger, M. Bramkamp, K. Ulrich Bartz-Schmidt, D. Röck – Text: immediate // Ann Transplant. – 2017. – Vol.12. – P.749-754
167. Sachdev, M.S. Tailored stromal expansion with a refractive lenticule for crosslinking the ultrathin cornea / M.S. Sachdev, D. Gupta, G. Sachdev, R. Sachdev – Text: immediate // Journal of Cataract and Refractive Surgery. – 2015. – Vol.41, №5. – P. 918–923. <https://doi:10.1016/j.jcrs.2015.04.007>
168. Santodomingo-Rubido, J. Keratoconus: An updated review / J. Santodomingo-Rubido, G. Carracedo, A. Suzaki, C. Villa-Collar, J.S. Vincent, S.J. Wolffsohn – Text: immediate // Cont Lens Anterior Eye. 2022. – Vol.45, №3. – P.101559. doi: 10.1016/j.clae.2021.101559.
169. Sawaguchi, S. Three-dimensional scanning electron microscopic study of keratoconus corneas / S. Sawaguchi, T. Fukuchi, H. Abe, T. Kaiya, J. Sugar, B.Y. Yue – Text: immediate // Arch Ophthalmol. – 1998. – Vol.116, №1. – P.62-68. <https://doi:10.1001/archopht.116.1.62>

170. Sorbara, L. Impact of contact lens wear on epithelial alterations in keratoconus / L. Sorbara, J.C.L. Lopez, M. Gorbet, K. Bizheva, J.M. Lamarca, J.C. Pastor, M.J. Maldonado-López, D. Hileeto – Text: immediate // J Optom. – 2021. – Vol.14, №1. – P. 37-43. <https://doi: 10.1016/j.optom.2020.02.005>
171. Spoerl, E. Safety of UVA –riboflavin cross-linking of the cornea / E. Spoerl, M. Mrochen, D. Sliney, S. Trokel, T. Seiler – Text: immediate // Cornea. – 2007. – Vol. 26, № 4. – P. 385- 389
172. Toprak, I. Diagnostic value of corneal epithelial and stromal thickness distribution profiles in forme fruste keratoconus and subclinical keratoconus / I. Toprak, A. Vega, J.L. Alió Del Barrio, E. Espla, F. Cavas, J.L. Alió – Text: immediate // Cornea. – 2021. – Vol.40. – P.61-72 <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000002435>
173. Touboul, D. Corneal confocal microscopy following conventional, transepithelial, and accelerated collagen cross-linking procedure for keratoconus / D. Touboul, N. Efron, D. Smadja, D. Praud, F. Malet, J. Colin – Text: immediate // J. Refract. Surg. – 2012. – Vol. 28, № 11. – P. 769-776
174. Troutman, R.C. Control of corneal astigmatism in cataract and corneal surgery / R.C. Troutman – Text: immediate // Trans Pac Coast Otophthalmol Soc Annu Meet. –1970. – Vol.51. – P. 217-231.
175. Utine, C.A. Radial keratotomy for the optical rehabilitation of mild to moderate keratoconus: More than 5 years' experience / C.A. Utine, S. Bayraktar, V. Kaya, Y. Kucuksumer, H. Eren, I. Perente, O.F. Yilmaz – Text: immediate // Eur J Ophthalmol. – 2006. – Vol.16, №3. – P.376–384.
176. van Dijk, K. Bowman layer transplantation to reduce and stabilize progressive, advanced keratoconus / K. van Dijk, V.S. Liarakos, J. Parker, L. Ham, J.T. Lie, E.A. Groeneveld-van Beek, G.R.J. Melles. – Text: immediate // Ophthalmology. – 2015. – Vol.122, №5. – P.909–917. <https://doi: 10.1016/j.opthta.2014.12.005>
177. van Dijk, K. Bowman layer transplantation: 5-year results / K. van Dijk, G.R.J. Melles – Text: immediate // Graefes Archive for Clinical and

- Experimental Ophthalmology. – 2018. – Vol. 6, №256. – P.1151–1158.
[https://doi: 10.1007/s00417-018-3927-7](https://doi.org/10.1007/s00417-018-3927-7)
178. van Dijk, K. Midstromal isolated bowman layer graft for reduction of advanced keratoconus a technique to postpone penetrating or deep anterior lamellar keratoplasty / K. van Dijk, J. Parker, C.M. Tong, L. Ham, J.T. Lie, E.A. Groeneveld-van Beek, G.R.J. Melles – Text: immediate // JAMA Ophthalmology. – 2014. – Vol.132, №4. – P.495–501. [https://doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.5841](https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2013.5841)
179. Weed, K.H. Atypical unilateral superior keratoconus in young males / K.H. Weed, C.N. McGhee, C.J. Mac Ewen – Text: immediate // Contact Lens Anterior Eye. – 2005. – Vol. 28. – P. 177–179. [https://doi: 10.1016/j.clae.2005.10.002](https://doi.org/10.1016/j.clae.2005.10.002).
180. Wilson, S.E. Keratocyte apoptosis and keratoconus / S.E. Wilson, W.J. Kim, R.R. Mohan, D.M. Meisler — 13th - Ophthahnol. Congress. Paris. — 1998. — P.1135 – Text: immediate.
181. Wollensak, G. Keratocyte apoptosis after corneal collagen cross-linking using riboflavin UVA treatment / G. Wollensak, E. Spoerl, M. Wilsch, T. Seiler – Text: immediate // Cornea. – 2004. – Vol. 23, № 1. – P.43-49.
182. Wollensak, G. Riboflavin / ultraviolet-A-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus / G. Wollensak, E. Spoerl, T. Seiler – Text: immediate // American Journal of Ophthalmology. – 2003. – Vol.135, №5. – P.620–627. [https://doi: 10.1016/s0002-9394\(02\)02220-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(02)02220-1).
183. Zadnik, K. The CLEK Study Group. Baseline findings in the collaborative longitudinal evaluation of Keratoconus (CLEK) Study / K. Zadnik, J.T. Barr, T.B. Edrington, D.F. Everett, M. Jameson, T.T. McMahon, J.L. Sterling, H. Wagner, M.O. Gordon – Text: immediate // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 1998. — Vol.39, №13. — P.2537—2546