

Маслова Надежда Александровна

**ФЕМТОЛАЗЕРНАЯ ИНТРАСТРОМАЛЬНАЯ КЕРАТОПЛАСТИКА
С ИМПЛАНТАЦИЕЙ РОГОВИЧНЫХ СЕГМЕНТОВ
В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С КЕРАТОКОНУСОМ**

14.01.07 – глазные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2012

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н.Федорова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Паштаев Николай Петрович

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Мороз Зинаида Ивановна

доктор медицинских наук, профессор
Карамян Арам Ашотович

Ведущая организация: Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования
Российский университет дружбы народов

Защита состоится _____ 2012 г. в 14 часов на заседании диссертационного совета Д.208.014.01 при ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздравсоцразвития России по адресу: 127486, Москва, Бескудниковский бульвар, д. 59 А.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке института.

Автореферат разослан _____ 2012 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

В.В. Агафонова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

По данным ВОЗ патология роговой оболочки среди общего числа всех заболеваний глаза составляет около 25%. Кератоконус в этой структуре является одной из распространенных (0,01-0,9%) причин слабовидения (Coperman P.W., 1965; Пучковская Н.А., Титаренко З.Д., 1984; Kennedy R., 1986; Каспаров А.А., 1988; Owens H., 2003; Севостьянов Е.Н., Горскова Е.Н., 2006; Voher W., 2007).

Генетически детерминированное дистрофическое заболевание роговицы кератоконус характеризуется нарушением структурной организации коллагеновых волокон и появлением оптических неоднородностей. Это приводит к изменению топографии роговицы, снижению её биомеханической стабильности и влечёт за собой растяжение, истончение и конусовидное выпячивание, клинически проявляющиеся в прогрессирующем снижении остроты зрения.

Существуют многочисленные виды хирургического лечения, имеющие свои преимущества и недостатки (Беляев В.С., Фролов М.А., Душин Н.В., 1996; Слонимский Ю.Б., 1992; Аветисов С.Э., 1993; Каспаров А.А., 2004; Мороз З.И., Тахчиди Х.П., 2004).

В последнее время многообещающей методикой рассматривается интрастромальная кератопластика (ИК) с имплантацией роговичных сегментов (Блаватская Е.Д., 1968; Животовский Д.С., 1970; Barraquer C.C., 1949; Krwawicz T.S., 1961; Colin J., 2000; Ferrara P., 2003; Alio J.L., 2006).

Однако в литературе имеются сообщения об интра- и послеоперационных осложнениях ИК, возникающих при формировании интрастромального тоннеля механическим расщепителем (МР), достигающих, по данным некоторых авторов, от 3 до 19% случаев (Miranda D. et al., 2003; Kwitko S., 2004; Kanellopoulos A.J. et al., 2006). В связи с этим совершенствование метода ИК остаётся актуальным.

Появление в 2001 году фемтосекундной лазерной установки «IntraLase FS» 60 кГц (АМО, США) дало возможность развития этой медицинской технологии путём использования её для формирования роговичных тоннелей. (Rabinowitz Y., 1998; Mrochen M. et al., 2006; Hild M. et al., 2008; Grabner G., 2008; Корниловский И.М., 2009; Паштаев Н.П., 2010).

При этом анализ зарубежной и отечественной литературы выявил ограниченное количество исследований данной проблемы, нет информации и об отдаленных клинико-функциональных и морфологических результатах применения фемтосекундного лазера (ФСЛ) при формировании интрастромального тоннеля (ИТ) для имплантации роговичных сегментов на глазах с кератоконусом (КК).

Цель исследования

Повышение эффективности хирургического лечения кератоконуса на основе применения фемтосекундного лазера при формировании интрастромального тоннеля для имплантации роговичных сегментов.

Задачи исследования

1. Провести экспериментально-морфологическое обоснование применения фемтосекундного лазера IntraLase FS 60 кГц для формирования интрастромального тоннеля и определить оптимальные параметры его воздействия.
2. Апробировать в клинической практике технологию хирургического лечения кератоконуса методом интрастромальной кератопластики с использованием фемтосекундного лазера IntraLase FS 60 кГц для формирования внутрироговичных тоннелей.
3. Изучить по данным кератотопографии, анализа биомеханических свойств роговицы, конфокальной микроскопии морфофункциональные изменения роговицы при использовании фемтосекундного лазера IntraLase FS 60 кГц для формирования внутрироговичных тоннелей при проведении интрастромальной кератопластики.

4. Сравнить клинико-функциональные результаты имплантации роговичных сегментов отечественного производства в тоннель, сформированный при помощи фемтосекундного лазера IntraLase FS 60 кГц, и в тоннель, сформированный механическим расслаивателем.

Научная новизна

1. Впервые доказано, что стабилизация заболевания может определяться путем вычисления и динамического наблюдения за сохранением стабильности корнеальных статистических индексов регулярности поверхности (SRI) и асимметрии поверхности роговицы (SAI).

2. Впервые по данным конфокальной микроскопии выявлено, что формирование тоннеля с помощью фемтосекундного лазера приводит к активизации репаративных процессов и уплотнению стромы роговицы, прилегающей к тоннелю, что может расцениваться как создание в результате проведения интрастромальной кератопластики дополнительного каркаса измененной роговицы с эффектом «бандажа».

3. Впервые показано, что улучшение биомеханических свойств роговицы у пациентов с кератоконусом после интрастромальной кератопластики с использованием фемтосекундного лазера IntraLase FS 60 кГц для формирования внутрироговичных тоннелей проявляется в достоверном повышении корнеального гистерезиса в 1,32 и фактора резистентности роговицы в 1,3 раза.

Практическая значимость

1. Доказано, что оптимальными технологическими параметрами фемтосекундного лазерного излучения для интрастромальной кератопластики на установке IntraLase FS 60 кГц, обеспечивающими безопасность её проведения, является энергия 1,5 мкДж в импульсе, расстояние между соседними точками на общей окружности – 5,5 мкм, расстояние между концентрическими кругами спирального рисунка – 6,5 мкм, размер пятна – 3,0 мкм.

2. Впервые в отечественной практике клинически апробирован метод хирургического лечения кератоконуса II-III стадии с применением

фемтосекундного лазера IntraLase FS 60 кГц для формирования интрастромальных тоннелей при имплантации роговичных сегментов отечественного производства, позволяющий добиться стабилизации кератоконуса (при наблюдении в сроки до 3-х лет) и скорректировать миопию до 8 дптр и астигматизм до 5,25 дптр.

3. Формирование роговичного тоннеля при помощи фемтосекундного лазера с энергией 1,5 мкДж в импульсе, по сравнению с механическим методом, повышает точность параметров формируемого тоннеля (внутренний и внешний диаметр), обеспечивает однородную диссекцию ткани роговицы на заданной глубине (80% от данных пахиметрии при стандартном отклонении ± 8 мкм), что обеспечивает лучшую центрацию и симметричное расположение имплантируемых сегментов.

4. Анализ клинико-функциональных результатов имплантации сегментов отечественного производства в тоннели, сформированные при помощи фемтосекундного лазера IntraLase FS 60 кГц и механическим путём, показал, что использование лазера приводит к снижению количества интра- и послеоперационных осложнений в 2,9 раза, к улучшению скорректированной остроты зрения у 92,8% пациентов против 90,5% при формировании роговичных тоннелей механическим путем.

Основные положения, выносимые на защиту

Использование фемтосекундного лазерного излучения на установке IntraLase FS 60 кГц с энергией в импульсе 1,5 мкДж, расстоянием между соседними точками на общей окружности 5,5 мкм, расстоянием между концентрическими кругами спирального рисунка 6,5 мкм при размере пятна 3,0 мкм обеспечивает при формировании интрастромального тоннеля однородную диссекцию ткани роговицы на заданной глубине, индуцируя после имплантации в него роговичных сегментов отечественного производства при кератоконусе создание дополнительного каркаса измененной роговицы с эффектом «бандажа», приводящего к улучшению биомеханических свойств роговицы, повышению зрительных функций у 92,8% пациентов и

исключающего прогрессирование кератоконуса II-III стадии при сроке наблюдения 3 года после вмешательства.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на IX, X и XI научно-практических конференциях с международным участием «Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии» (Москва, 2008, 2009, 2010), на научно-практической конференции «Рефракция» (Самара, 2008), на научно-практической конференции «Высокие технологии в офтальмологии» (Анапа, 2008), на региональном заседании Общества офтальмологов России (Чебоксары, 2009), на 44-й научно-практической межрегиональной конференции «Год семьи. Механизмы реализации приоритетного национального проекта и демографической политики в системе здравоохранения» (Ульяновск, 2009), на V «Евро-Азиатской международной конференции по офтальмохирургии» (Екатеринбург, 2009), на международном симпозиуме «Применение лазеров в медицине» (Чехия, Прага, 2010), на научно-клинической конференции ФГУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова совместно с кафедрой глазных болезней МГМСУ (Москва, 2010, 2011), IX Съезде Офтальмологов России (Москва, 2010), а также на симпозиуме «Применение фемтосекундных лазеров в офтальмологии» (Москва, 2011).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 19 работ, из них 3 – в журналах, рецензируемых ВАК РФ. Получено 2 патента РФ на изобретения.

Реализация результатов работы

Результаты исследования внедрены в научно-клиническую и практическую деятельность отделов рефракционно-лазерной хирургии Чебоксарского, Краснодарского и Екатеринбургского филиалов ФГБУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова Минздравсоцразвития России, а также ФГБУЗ КБ №86 ФМБА России (г. Москва).

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 140 листах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, 4-х глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 46 рисунками и 25 таблицами. Библиографический указатель содержит 189 источников, из них 68 работ отечественных и 121 – зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Работа состоит из экспериментальных и клинических исследований.

Материалы и методы

Клиническая часть работы проводилась в Чебоксарском филиале Федерального государственного бюджетного учреждения «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздравсоцразвития России.

Она основана на анализе результатов обследования и хирургического лечения 147 глаз 120 пациентов с кератоконусом II-III стадии, которым была проведена ИК с имплантацией роговичных сегментов отечественного производства, изготовленных на основе ПММА и представляющих собой сегменты кольца с дугой 160° с поперечным сечением в форме полусферы, основанием 0,6 мм. Внутренний диаметр сегмента – 5,0 мм, наружный – 6,2 мм, высота варьировала от 150 до 450 мкм с шагом 50 мкм. Мужчин было 104 (70,7%), женщин – 43 (29,3%) в возрасте от 14 до 42 лет (средний возраст $23,5 \pm 3,4$, здесь и далее $M \pm \sigma$). Срок наблюдения от 3-х месяцев до 3-х лет. По виду проведенной операции пациенты были разделены на 2 группы. В **основную группу** (тоннель сформирован с помощью ФСЛ) были включены 87 глаз (59,2%), **контрольную группу** (тоннель сформирован с помощью МР) составили 60 глаз (40,8%). Группы были разделены на 2 подгруппы в соответствии со стадиями клинического течения КК по классификации М. Amsler (1961) (табл.1).

Распределение клинических случаев по стадиям кератоконуса (n=147)

Стадия кератоконуса (подгруппа)	Количество глаз n (%)	
	Основная группа 87 (59,2%)	Контрольная группа 60 (40,8%)
II стадия (1 подгруппа)	47 (31,9%)	37 (25,2%)
III стадия (2 подгруппа)	40 (27,2%)	23 (15,7%)

Помимо общепринятых клинико-функциональных методов исследования пациентов с кератоконусом, всем им до и после операции в сроки 1, 3, 12, 24 и 36 месяцев дополнительно проводились лазерная тиндалеметрия (FC-2000, Kowa), компьютерная кератотопография, включая определение элевационной карты передней и задней поверхностей роговицы (Pentacam), оптическая когерентная томография (Visante OCT), aberрометрия (OPD Scan II) исследование биомеханических свойств роговицы (ORA), конфокальная микроскопия (Confoscan – 4).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась на персональном компьютере при помощи пакета программ Statistica 6.0.

Экспериментально-морфологические исследования выполнялись в лаборатории патологической анатомии и гистологии глаза под руководством заведующей отделением к.м.н. А.В. Шацких и на кафедре патологической анатомии Чувашского государственного университета им. И.Н. Ульянова под руководством к.м.н. П. Б. Карышева с использованием свежееэнуклеированных глаз свиней (n=10).

Задачами эксперимента являлись разработка оптимальных параметров фемтосекундного лазерного излучения установки IntraLase FS 60 кГц для формирования тоннеля при имплантации роговичных сегментов у пациентов с КК и доказательство его безопасности, сравнительная оценка состояния профиля роговичного тоннеля, сформированного с применением ФСЛ, и тоннеля, сформированного с применением МР.

Для морфологических исследований материал фиксировали в растворе нейтрального формалина, промывали проточной водой, обезвоживали в

спиртах восходящей концентрации и заливали в парафин, выполняли серии гистологических срезов с применением окраски гематоксилин-эозином. Препараты изучали под микроскопом фирмы *Leica DM LB2* при $\times 50$, $\times 100$, $\times 200$ - кратном увеличении с последующим фотографированием.

Результаты экспериментально-морфологических исследований

Гистологические исследования показали, что формирование тоннеля с помощью ФСЛ с использованием значений энергии равной 5,0 мкДж и более вызывало в роговице лазерные разрезы в виде обширных полостей, окруженных ободком уплотненной ткани. Полости имели вид почти правильного круга с ровными, гладкими краями, просвет которых был заполнен аморфным бесклеточным веществом, предположительно гелеобразным, являющимся результатом испарения тканей под действием ФСЛ. Наличие таких полостей приводило к сдавливанию прилегающей стромы, что прослеживалось по изменению хода ее волокон и поверхностного рельефа роговицы от легкой волнистости до выпячивания в виде бугров. Использование энергии в импульсе 0,5 мкДж и менее вызывало в строме роговицы образование лазерных разрезов щелевидной формы, расположенных линейно с большими промежутками интактной ткани. Наличие так называемых «тканевых мостиков» затрудняло имплантацию ИРС в такой канал. Энергия излучения 1,5 мкДж была оптимальной, т.к. в результате получали лазерные разрезы в виде ряда мелких полостей в строме роговицы, волокна стромы без видимых структурных изменений, поверхностный рельеф – в виде легкой волнистости. При работе в этом режиме на окружающие ткани роговицы оказывалось минимальное повреждающее действие. Таким образом, была установлена пропорциональная зависимость размера фемтолазерного разреза от энергии излучения. Результаты проведенных экспериментальных исследований согласовывались с данными литературы (Holzer M., 2006; Grabner G., 2008; König K., 2007; Корниловский И.М., 2009; Куликова И.Л., 2009).

Гистологические исследования профиля тоннеля роговицы, сформированного МР, выявили наличие полости в строме, при этом врез в

ткани был с большим расхождением краев и разволокнением стромы по окружности дефекта. В проеме тоннеля были фрагменты коллагеновых фибрилл. В боковых отделах острые края МР оставили несколько срезов стромы, что усугубляло ее разволокнение. Проведенные морфологические исследования доказали, что при диссекции ФСЛ оставлял значительное количество коллагеновых волокон стромы роговицы неповрежденными и не оказывал деструктивного воздействия на окружающую ткань.

Методика хирургического лечения кератоконуса с применением ФСЛ IntraLase FS 60 кГц

Фемтолазерная ИК выполнялась в 2 этапа. На I этапе после анестезии формировали кольцевой интрастромальный тоннель с помощью ФСЛ IntraLase FS 60 кГц (АМО, США). Лазер генерирует излучение на неодимовом стекле с диодной накачкой с регенерационным усилителем и имеет следующие параметры: длина волны 1053 нм, частота повторения импульсов 60 кГц, длительность импульса 600-800 фемтосекунд, максимальная мощность импульса 8,3 МВт, максимальная энергия импульса 5,0 мкДж, максимальная выходная мощность лазерного луча 300 мВт, размер пятна 3-6 мкм. Резекция осуществлялась за счет узконаправленных лазерных импульсов фемтосекундной длительности посредством процесса, называемого фоторазрывом. Лазерные импульсы передавались через интерфейс, состоящий из сборного аспирационного кольца, аппланационного конуса и аппланационного стекла, которые удерживали глаз в фиксированном положении во время процедуры и проводили наведенный лазерный луч.

Выбор параметров ФСЛ и планируемого в наших исследованиях тоннеля производился с помощью программного обеспечения IntraLase. Это были: режим «спираль», энергия излучения (для резекции тоннеля и входного разреза) 1,5 мкДж при диапазоне 0,3-6,0 мкДж (была подобрана нами экспериментальным путем); расстояние между соседними точками на общей окружности – 5,5 мкм, расстояние между концентрическими кругами спирального рисунка – 6,5 мкм; размер пятна – 3,0 мкм. Параметры тоннеля

соответствовали размерам имплантируемых роговичных сегментов. Это диаметры: внутренний – 5,0 мм, наружный – 6,2 мм, входной разрез – 1 мм в радиальном направлении, который начинался на глубине тоннеля и заканчивался на наружной поверхности роговицы, ось входного вреза от 0 до 360°, но всегда соответствовала сильному меридиану роговицы, глубина залегания тоннеля – 80% от данных пахиметрии в месте прохождения тоннеля.

На II этапе при помощи пинцета Brown, имеющего специальную выемку на бранше для фиксации, в сформированный тоннель имплантировали ИРС, исключая его контакт с эпителием роговицы. Имплантацию проводили до исчезновения пузырьков воздуха, которые служили ориентиром местоположения тоннеля. Закапывали антибиотик. Интраоперационных осложнений не отмечали.

Клиническое течение раннего послеоперационного периода

Объективно оценивалась степень воспалительной реакции на оперативное вмешательство с помощью лазерной тиндалеметрии. При выполнении ИК с использованием МР в контрольной группе число клеток во влаге передней камеры через 6 часов после операции возрастало в 1,5, количество белка увеличивалось в 2 раза. Эти показатели возвращались к норме на третьи сутки после вмешательства (табл. 2).

Таблица 2

Поток белка и клеток в передней камере ($M \pm \sigma$, n=147)

Исследуемый параметр	Основная группа (n=87)	Контрольная группа (n=60)
Клетки, мм ³	2,64±1,66	3,96±1,21
Белок, ф /мс	3,68±1,75	7,36±1,02

Применение ФСЛ в основной группе снижало асептическую воспалительную реакцию на оперативное вмешательство по сравнению с группой контроля.

Осложнения, отмеченные в группах исследования в раннем послеоперационном периоде, приведены (табл.3).

Осложнения раннего послеоперационного периода

Осложнения	Количество случаев (%)	
	Основная группа (n=87)	Контрольная группа (n=60)
Кератит	1 (1,14 %)	-
Протрузия сегмента	-	3 (5,0 %)
Миграция сегмента	-	1 (1,66%)
Новообразованные сосуды	1 (1,14%)	-
Дезадаптация входного разреза	-	1 (1,66%)
Эпителиальная пробка	3 (3,44%)	5 (8,33%)

Процент осложнений в основной группе составил 5,79, в контрольной – 16,66. Анализируя причины и виды осложнений у прооперированных больных, мы пришли к выводу, что самым серьезным осложнением ИК является протрузия сегментов. Она связана с поверхностной имплантацией и наблюдалась только в группе с МР тоннеля, когда невозможен четкий контроль глубины формирования ИТ.

Клинико-функциональные результаты интрастромальной кератопластики

Анализ клинико-функциональных результатов проводили в каждой подгруппе отдельно и в сравнении с подгруппой контроля.

У всех пациентов 1 подгруппы (сюда вошли пациенты с кератоконусом II стадии) основной группы (тоннель сформирован ФСЛ) результатом операции было статистически значимое повышение остроты зрения как некорректируемой (НКОЗ) с $0,21 \pm 0,08$ до $0,48 \pm 0,02$, так и корректируемой остроты зрения (КОЗ) с $0,64 \pm 0,04$ до $0,75 \pm 0,02$. Изменения клинико-функциональных показателей в этой подгруппе приведены в табл.4.

Таблица 4

Клинико-функциональные показатели 1 подгруппы основной группы

Исследуемый параметр	Среднее значение (M±σ, n=47)				
	До операции	После операции			
		через 3 мес.	через 1 год	через 2 года	через 3 года
НКОЗ	0,21±0,08	0,44±0,04*	0,49±0,02*	0,48±0,04*	0,48±0,02*
КОЗ	0,64±0,04	0,75±0,02**	0,74±0,04*	0,75±0,03**	0,75±0,02*
Кератометрия, дптр	49,89±0,17	46,91±0,19*	45,93±0,17*	46,87±0,19*	46,76±0,18*
Сферический эквивалент, дптр	-5,41±0,25	-2,35±0,23*	-2,45±0,25*	-2,35±0,25*	-2,34±0,23*
Астигматизм, дптр	3,44±0,54	1,45±0,55*	1,44±0,53*	1,46±0,52*	1,45±0,53**
Пахиметрия, мкм	467±20	474±10**	470±12**	460±10**	465±10**

Примечание: *,** различия показателей до и после операции носят статистически достоверный характер ($p<0,05$, $p<0,01$).

Результатом операции в 1 подгруппе контроля (тоннель сформирован МР) было статистически значимое повышение НКОЗ с $0,23±0,02$ до $0,32±0,02$, а КОЗ с $0,63±0,02$ до $0,71±0,02$. Стабилизация зрительных функций в обеих подгруппах наступала к 3 месяцам.

Сравнительная оценка клинико-функциональных результатов в 1 подгруппе основной и контрольной групп сопоставима, однако НКОЗ и КОЗ оказалась достоверно выше в основной группе, чем в группе контроля на $0,16±0,02$ и $0,04±0,02$ соответственно (табл.5).

Таблица 5

Клинико-функциональные показатели 1 подгруппы контрольной группы

Исследуемый параметр	Среднее значение (M±σ, n=37)				
	До операции	После операции			
		через 3мес.	через 1год	через 2года	через 3года
НКОЗ	0,23±0,02	0,32±0,03*	0,30±0,04*	0,31±0,03*	0,32±0,02*
КОЗ	0,63±0,02	0,72±0,02**	0,71±0,03*	0,72±0,01**	0,71±0,02*
Кератометрия, дптр	49,70±0,16	46,82±0,17*	46,71±0,16*	46,78±0,15*	46,77±0,12**
Сферический эквивалент, дптр	-4,93±0,13	-2,43±0,17*	-2,56±0,14*	-2,42±0,19*	-2,45±0,21*
Астигматизм, дптр	3,21±0,09	2,14±0,08*	2,41±0,07*	2,40±0,06*	2,24±0,07**
Пахиметрия, мкм	470±20	475±15**	476±10**	470±15**	472±10**

Примечание: *,** различия показателей до и после операции носят статистически достоверный характер ($p<0,05$, $p<0,01$).

Анализ корнеальных статистических индексов, проведенный до и после ИК у пациентов 1 подгруппы выявил, что до операции индекс степени тяжести кератоконуса KSI был равен 0,35 в основной и 0,37 в контрольной группе. Индекс вероятности наличия кератоконуса KCI находился в пределах 30-47% в основной и 33-47% в контрольной группе. Эти индексы не изменялись. Индекс регулярности поверхности SRI достоверно снизился с $1,31 \pm 0,66$ до $1,14 \pm 0,48$ в основной группе и с $1,33 \pm 0,66$ до $1,24 \pm 0,48$ в контрольной группе. Индекс асимметрии поверхности роговицы SAI, который может быть количественным индикатором прогрессирования заболевания в исследуемых группах, достоверно уменьшился с $2,74 \pm 0,76$ до $2,25 \pm 0,51$ в основной и с $2,72 \pm 0,76$ до $2,55 \pm 0,52$ в контрольной группе.

При изучении биомеханических свойств роговицы у пациентов 1 подгруппы основной и контрольной групп выявлено статистически значимое ($p < 0,01$) повышение фактора резистентности роговицы (ФРР) с $6,32 \pm 0,21$ до $8,83 \pm 0,21$ мм рт. ст, корнеального гистерезиса (КГ) с $6,07 \pm 0,31$ до $8,03 \pm 0,13$ мм рт. ст. в основной группе, и соответственно с $6,41 \pm 0,21$ до $8,33 \pm 0,21$ мм рт. ст и с $6,17 \pm 0,31$ до $8,23 \pm 0,13$ мм рт. ст. в 1 подгруппе контроля при средней центральной толщине роговицы (ЦТР) 467 ± 40 мкм.

Анализ элевационных карт с использованием усиленного показа эктазии Белина/Амброзио у пациентов 1 подгруппы основной и контрольной групп не выявил достоверных различий в зависимости от техники операции. Произошло статистически значимое ($p < 0,01$) снижение изменения подъема передней поверхности с $20,4 \pm 23,1$ до $15,4 \pm 23,1$ мкм и максимального подъема с $20,9 \pm 21,9$ до $15,9 \pm 21,9$ мкм, изменения подъема задней поверхности с $39,9 \pm 38,1$ до $20,9 \pm 38,1$ мкм и максимального подъема с $45,7 \pm 35,9$ до $25,7 \pm 35,9$ мкм после операции, что продемонстрировало происходящее после имплантации ИРС изменение геометрии как передней поверхности роговицы на 45, так и задней поверхности – на 55%.

Значимых различий изменений оптических аберраций волнового фронта при кератоконусе у пациентов 1 подгруппы основной и контрольной групп до и

после операции в зависимости от техники операции мы не выявили (табл.6). Прослеживалась статистически значимая ($p \leq 0,05$) тенденция к снижению уровня всех исследованных аберраций волнового фронта глаза после ИК, что свидетельствовало об объективном улучшении оптических свойств глаза независимо от способа формирования тоннеля.

Таблица 6

Аберрации волнового фронта глаза у пациентов в 1 подгруппе ($M \pm \sigma$, $n=84$)

Вид аберраций (RMS, мкм)	До операции	После операции через 3 месяца
Суммарные	9,92±3,63	2,97±1,60*
Высших порядков	2,66±0,97	1,04±0,50*
Кома	1,79±0,94	0,65±0,56*

Примечание: * различия показателей до и после операции носят статистически достоверный характер ($p < 0,05$).

Во 2 подгруппу вошли пациенты с кератоконусом III стадии. Основная группа (тоннель сформирован ФСЛ) – 40 глаз. Несмотря на исходно низкие функциональные данные (77% пациентов имели КОЗ $< 0,1$), после ИК у всех пациентов достоверно повышались НКОЗ с $0,09 \pm 0,03$ до $0,32 \pm 0,02$ и КОЗ с $0,18 \pm 0,04$ до $0,52 \pm 0,02$ в основной группе (табл.7).

Таблица 7

Клинико-функциональные показатели 2 подгруппы основной группы

Исследуемый параметр	Среднее значение ($M \pm \sigma$, $n=40$)				
	До операции	После операции			
		через 3 мес.	через 1 год.	через 2 года.	через 3 года
НКОЗ	0,09±0,03	0,31±0,11**	0,33±0,02**	0,31±0,04*	0,32±0,02*
КОЗ	0,18±0,04	0,53±0,02*	0,52±0,04*	0,51±0,03*	0,52±0,02**
Кератометрия, дптр	55,61±0,17	49,75±0,19**	49,51±0,17*	50,11±0,19*	49,51±0,18*
Сферический эквивалент, дптр	-9,41±0,25	-4,25±0,23*	-4,45±0,25**	-4,35±0,25*	-4,34±0,23*
Астигматизм, дптр	7,41±0,51	3,15±0,75*	3,44±0,53**	3,46±0,52*	3,45±0,25*
Пахиметрия, мкм	437±20	439±10*	435±12*	441±10*	440±10*

Примечание: *,** различия показателей до и после операции носят статистически достоверный характер ($p < 0,05$, $p < 0,01$)

Контрольная группа (тоннель сформирован МР) – 23 глаза. Достоверно повышались НКОЗ с $0,08 \pm 0,03$ до $0,27 \pm 0,02$ и КОЗ с $0,19 \pm 0,04$ до $0,44 \pm 0,02$

(табл.8). Стабилизация зрительных функций в обеих группах наступала к 3 месяцам.

Таблица 8

Клинико-функциональные показатели 2 подгруппы контрольной группы

Исследуемый параметр	Среднее значение (M±σ, n=23)				
	До операции	После операции			
		через 3 мес.	через 1год.	через 2 года.	через 3 года
НКОЗ	0,08±0,03	0,29±0,03**	0,28±0,05**	0,29±0,04*	0,27±0,02*
КОЗ	0,19±0,04	0,44±0,02*	0,43±0,04*	0,44±0,03*	0,44±0,02**
Кератометрия, дптр	58,29±0,27	49,05±0,16**	49,12±0,21*	49,14±0,19*	49,19±0,16*
Сферический эквивалент, дптр	-10,11±0,47	-4,25±0,36*	-4,22±0,27**	-4,31±0,31*	-4,22±0,15*
Астигматизм, дптр	7,80±0,36	4,12±0,12*	4,15±0,14**	4,11±0,12*	4,10±0,12*
Пахиметрия, мкм	440±20мк	445±10*	442±12**	441±10*	444±10*

Примечание: *,** различия показателей до и после операции носят статистически достоверный характер ($p<0,05$, $p<0,01$).

Анализ корнеальных статистических индексов, проведенный до и после ИК у пациентов 2 подгруппы, выявил, что до операции индекс степени тяжести кератоконуса KSI был равен 0,77 в основной группе и 0,75 в контрольной. Индекс KCI был равен 98% в основной и 97% в контрольной группе. При сроке наблюдения 3 года в послеоперационном периоде изменения этих индексов не выявлено. В основной группе индекс регулярности поверхности SRI уменьшился с $2,41±0,56$ до $2,0±0,48$, индекс асимметрии поверхности роговицы SAI – с $3,5±0,56$ до $2,78±0,21$. В контрольной группе индекс SRI уменьшился с $2,45±0,56$ до $2,2±0,48$, а индекс SAI – с $3,7±0,56$ до $2,9±0,21$.

При анализе биомеханических свойств роговицы пациентов 2 подгруппы основной и контрольной групп выявлено статистически значимое ($p<0,01$) повышение фактора резистентности роговицы (ФРР) с $5,21±0,22$ до $7,28±0,21$ мм рт. ст., а корнеального гистерезиса (КГ) с $5,07±0,31$ до $7,72±0,13$ мм рт. ст. в основной группе и ФРР с $4,99±0,22$ до $6,83±0,21$ мм рт. ст., КГ с $5,05±0,31$ до $7,13±0,13$ мм рт. ст. в группе контроля при ЦТР равной $440±20$ мкм.

Анализ элевационных карт не выявил у пациентов 2 подгруппы основной и контрольной групп значимых различий в зависимости от техники операции.

Были обнаружены статистически значимые снижение ($p < 0,01$) изменений передней вершины с $25,4 \pm 23,1$ до $20,4 \pm 23,1$ мкм и максимального подъема передней поверхности с $27,9 \pm 21,9$ до $15,9 \pm 21,9$ мкм, изменения задней вершины с $47,9 \pm 38,1$ до $22,9 \pm 38,1$ мкм и максимального подъема задней поверхности с $56,7 \pm 35,9$ до $29,7 \pm 35,9$ мкм. В этой подгруппе после имплантации ИРС геометрия передней поверхности роговицы изменилась на 43,1, а задней поверхности на 47,6%.

Исследование волнового фронта у пациентов во 2 подгруппе основной и контрольной групп, проводимое в 6,0 мм зоне, подтвердило наличие существенных искажений оптической системы глаза. Общий уровень aberrаций оказался значительно выше, чем в 1 подгруппе. При этом наиболее выражено увеличение положительной комы, которая в данной группе составила $2,36 \pm 0,96$ мкм против $0,26 \pm 0,70$ мкм при эмметропии (табл.9).

Таблица 9

Аберрации волнового фронта у пациентов 2 подгруппы ($M \pm \sigma$, $n=63$)

Вид aberrаций (RMS, мкм)	До операции	После операции через 3 месяца
Суммарные	$13,28 \pm 2,95$	$10,35 \pm 1,89^*$
Высших порядков	$2,89 \pm 1,19$	$2,35 \pm 0,97^*$
Кома	$2,36 \pm 0,96$	$1,99 \pm 0,83^*$

Примечание: * различия показателей до и после операции носят статистически достоверный характер ($p < 0,05$).

Имплантация роговичных сегментов привела к незначительному снижению оптических искажений у пациентов обеих групп независимо от способа формирования тоннеля. Очевидно, растущая деформация роговицы не позволяет существенно снизить уровень оптических aberrаций на этой стадии.

Таким образом, имплантация ИРС у пациентов со II-III стадией кератоконуса обеспечила хорошие функциональные результаты. Получен выраженный рефракционный эффект с улучшением как КОЗ, так и НКОЗ, снижением СЭ, уменьшением силы преломления и улучшением топографии и биомеханических свойств роговицы за счет «бандажной» функции, которую

выполняют имплантированные сегменты. Лучшие функциональные результаты были получены в основной группе, где формирование тоннеля проводили с помощью ФСЛ. Анализ осложнений показал, что они наблюдались чаще в контрольной группе, где формирование тоннеля проводили МР.

Морфологические особенности ответа роговицы на имплантацию ИРС из ПММА в тоннель, сформированный с применением ФСЛ, по данным конфокальной микроскопии

По данным конфокальной микроскопии (КМ) в 108 глазах (73,4%) через 3 года после операции уменьшилось количество, и выраженность складок супраэндоthелиальной части стромы, по нашему мнению, за счет пространственного ремоделирования волокон стромы в соответствии с меняющимся вектором сил растяжения роговицы имплантированными сегментами. В зоне над имплантом было выявлено неповрежденное субэпителиальное нервное сплетение.

В области тоннеля, прилегающего к имплантам, были обнаружены микродепозиты в виде интрастромальных липидных отложений, которые могли быть результатом изменений в липидном синтезе или метаболизме в связи с активацией кератоцитов в процессе лазерного воздействия.

Таким образом, корнеальная строма, прилегающая к тоннелю, обнаруживает небольшую, но четкую активацию процесса регенерации. Об этом можно судить по увеличению количества клеток с гиперрефлексирующими ядрами, являющимися специфическими индикаторами повышенного биологического стресса, и по реиннервации в зоне имплантации роговичного сегмента. Полученные данные не позволяют однозначно сказать о причине происходящего, возможно, микротравма и воздействие ФСЛ вызывают активизацию репаративных процессов с привлечением соответствующего количества активных кератоцитов и не исключает возможность последующей фибротизации этой области с течением времени (Kymionis D., 2001; Корниловский И.М., 2009).

Выводы

1. Фемтосекундное лазерное воздействие на установке IntraLase FS 60 кГц с энергией излучения 1,5 мкДж, расстоянием между соседними точками на общей окружности 5,5 мкм, расстоянием между концентрическими кругами спирального рисунка 6,5 мкм при размере пятна 3,0 мкм при формировании интрастромального тоннеля вызывает минимальное нарушение архитектоники стромы роговицы.
2. Клинико-функциональные результаты фемтолазерной интрастромальной кератопластики на установке IntraLase FS 60 кГц с энергией излучения 1,5 мкДж с имплантацией отечественных роговичных сегментов показали, что она приводит к статистически достоверному ($p \leq 0,05$) повышению остроты зрения без коррекции ($0,48 \pm 0,02$) у 83,2% и с коррекцией ($0,75 \pm 0,02$) у 92,8% пациентов и стабилизации процесса у пациентов с кератоконусом II-III стадии при сроке наблюдения 3 года, что свидетельствует об эффективности и безопасности метода.
3. Анализ кератотопографии и биомеханических свойств роговицы выявил, что имплантация интрастромальных сегментов в тоннель, сформированный при помощи фемтолазерной энергии на установке IntraLase FS 60 кГц с излучением 1,5 мкДж в импульсе, индуцирует комплекс морфофункциональных изменений роговицы, улучшающих её биомеханические свойства, снижающих степень элевации передней поверхности роговицы на 45 и задней поверхности на 55%, что проявляется стабилизацией корнеальных индексов и, соответственно, течения кератоконуса при наблюдении в сроки до 3-х лет после интрастромальной кератопластики и позволяет корригировать миопию до 8 дптр и миопический астигматизм до 5,25 дптр.
4. Анализ клинико-функциональных результатов интрастромальной кератопластики показал, что имплантация сегментов из ПММА отечественного производства в тоннель, сформированный при помощи фемтосекундного лазера IntraLase FS 60 кГц, по своей эффективности превосходит результаты имплантации сегментов в тоннель, сформированный механическим

расслаивателем, что проявляется в повышении некорригированной остроты зрения в 83,2% и корригированной остроты зрения в 92,8% случаев по сравнению с 81,5 и 90,5% случаев соответственно при механическом методе.

5. Применение для формирования роговичных тоннелей при интрастромальной кератопластике с имплантацией интрастромальных сегментов отечественного производства фемтосекундного лазера IntraLase FS 60 кГц с энергией излучения 1,5 мкДж, расстоянием между соседними точками на общей окружности 5,5 мкм, расстоянием между концентрическими кругами спирального рисунка 6,5 мкм при размере пятна 3,0 мкм позволяет снизить процент осложнений по сравнению с механическим способом его формирования в 2,9 раза.

Практические рекомендации

1. Технология фемтолазерной интрастромальной кератопластики с энергией излучения в импульсе 1,5 мкДж, расстоянием между соседними точками на общей окружности 5,5 мкм, расстоянием между концентрическими кругами спирального рисунка 6,5 мкм, размером пятна 3,0 мкм, рекомендуется как эффективная, безопасная и прогнозируемая хирургическая методика для стабилизации и коррекции рефракционных нарушений при кератоконусе II- III стадии.

2. Для интрастромальной имплантации при кератоконусе II- III стадии могут быть выбраны полиметилметакрилатные роговичные сегменты отечественного производства.

3. Оптимальными параметрами роговичного тоннеля для имплантации полиметилметакрилатных роговичных сегментов отечественного производства являются: внутренний диаметр – 5,0 мм, наружный диаметр – 6,2 мм, длина входного разреза – 1,0 мм, глубина залегания тоннеля – 80 % от толщины роговицы в зоне имплантации.

4. Проведение фемтолазерной интрастромальной кератопластики может быть рекомендовано при толщине роговицы не менее 400 мкм в зоне имплантации.

5. Для объективной динамической оценки послеоперационного течения кератоконуса необходимо вычислять корнеальные статистические индексы.
6. Визуализация положения роговичных сегментов *in vivo* в различные сроки после операции возможна с помощью оптического когерентного томографа Visante OCT.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Двухлетний опыт проведения инфракрасной лазерной кератопластики на установке «ЛИК-100» / Н.П. Паштаев, С.В. Сусликов, Т.З. Мышкина, **Н.А. Маслова** // Новые технологии микрохирургии глаза: науч.- практ. конф. – Оренбург, 2000. – С . 112-113.
2. Паштаев, Н.П. Первые результаты коррекции миопии и астигматизма на эксимерлазерной установке «Микроскан-2000» методом ФРК / Н.П. Паштаев, С.В. Сусликов, **Н.А. Маслова** // Технологии нового поколения в офтальмохирургии: сб.науч.тр. – Чебоксары, 2002. – С. 98-99.
3. Паштаев, Н.П. Использование фемтосекундного лазера INTRALASE для формирования интрастромальных роговичных тоннелей при имплантации роговичных сегментов у пациентов с кератоконусом / Н.П. Паштаев, **Н.А. Маслова** // Высокие технологии в офтальмологии: сб. науч. тр. – Краснодар: Альтаир, 2008. – С. 204-207.
4. **Маслова, Н.А.** Клинико-функциональные результаты имплантации роговичных сегментов у пациентов с кератоконусом с помощью фемтосекундного лазера INTRALASE // V Евро-Азиатская конференция по офтальмохирургии: материалы. – Екатеринбург, МНТК «Микрохирургия глаза», 2009. – С. 89-90.
5. Паштаев, Н.П. Интраламеллярная тоннельная кератопластика с использованием фемтосекундного лазера у пациентов с кератоконусом / Н.П. Паштаев, **Н.А. Маслова** // Развитие системы здравоохранения и аспекты здорового образа жизни: материалы 44-й науч.-практ. межрегиональной мед. конф. – Ульяновск, 2009. – С. 451-453.

6. Паштаев, Н.П. Изменение биомеханических свойств роговицы у пациентов с кератоконусом после имплантации интрастромальных сегментов / Н.П. Паштаев, **Н.А. Маслова**, С.В. Сусликов // VIII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Федоровские чтения – 2009»: сб. тез. – М.: Офтальмология, 2009. – С. 514-515.
7. Паштаев, Н.П. Использование лазерной термокератопластики у пациентов с кератоконусом / Н.П. Паштаев, С.В. Сусликов, **Н.А. Маслова** // VIII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Федоровские чтения – 2009»: сб.тез. – М.: Офтальмология, 2009. – С. 515-516.
8. 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 // **Бюллетень СО РАМН. – 2009. - №4 (138). – С. 75-79.**
9. 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 // **Офтальмохирургия. – 2009. - №4. – С.4-9.**
10. Маслова, Н.А. Опыт применения сканирующего проекционного топографа «Pentacam» в диагностике раннего кератоконуса / **Н.А. Маслова**, Н.П. Паштаев, М.В. Бородина // Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии – 2009: сб. науч. ст. – М., 2009. – С. 320-324.
11. Сусликов, С.В. Клинический случай применения лазерной термокератопластики у пациента с кератоконусом / С.В. Сусликов, **Н.А. Маслова** // Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии – 2009: сб. науч. ст. – М., 2009. – С. 356-361.
12. **Маслова, Н.А.** Экспериментально-морфологическое обоснование применения фемтосекундного лазера для формирования

- интрастромального тоннеля при имплантации роговичных сегментов // Съезд офтальмологов России, 9-й: тез. докл. – М.: Офтальмология, 2010. – С. 312.
13. 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.
14. Паштаев, Н.П. Трехлетний опыт применения фемтосекундного лазера IntraLase FS для интрастромальной кератопластики у пациентов с кератоконусом / Н.П. Паштаев, **Н.А. Маслова**, С.В. Сусликов // Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии – 2010: сб. науч. ст. / ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза». – М., 2010. – С.311-315, 368-371.
15. **Маслова, Н.А.** Отдаленные клинико-функциональные результаты после интрастромальной кератопластики с применением фемтосекундного лазера INTRALASE FS у пациентов с кератоконусом / **Н.А. Маслова**, Н.П. Паштаев // **Офтальмохирургия. – 2011. – №1. – С. 10-13.**
16. Зотов, В.В. Первый опыт кросслинкинга роговичного коллагена с формированием интрастромальных карманов в лечении больных с кератоконусом / В.В. Зотов, **Н.А. Маслова**, С.В. Сусликов // История, современность и перспективы развития медицинской помощи в условиях модернизации здравоохранения: материалы 46-й межрегиональной науч.-практ. мед. конф. – Ульяновск, 2011. – С. 502-504.
17. **Маслова, Н.А.** Корнеальные статистические индексы у пациентов с кератоконусом после интрастромальной кератопластики / **Н.А. Маслова**, Н.П. Паштаев // IX Всероссийская научно – практическая конференция с международным участием «Федоровские чтения-2011»: сб. тез.– М.: Офтальмология, 2011. – С. 78.

18. **Маслова, Н.А.** Морфологические особенности ответа роговицы после интрастромальной кератопластики по данным конфокальной микроскопии / **Н.А. Маслова, Н.П. Паштаев** // IX Всероссийская научно – практическая конференция с международным участием « Федоровские чтения-2011»: сб. тез.– М.: Офтальмология, 2011. – С. 79.
19. Паштаев, Н.П. Изменение корнеальных статистических индексов у пациентов с кератоконусом после интрастромальной кератопластики / Н.П. Паштаев, **Н.А. Маслова, С.В. Сусликов** // **Кубанский научный медицинский вестник. – 2011. - №1. - С. 110-113.**

Список изобретений по теме диссертации

1. Способ формирования роговичного тоннеля для имплантации интракорнеальных сегментов. Патент РФ № 2375025, от 16.10.2008. Оpubл. 10.12.2009 (соавт. Паштаев Н.П.).
2. Способ лечения начального кератоконуса роговицы. Патент РФ № 2425662, от 31.03.2010. Оpubл. 10.08.2011 (соавт. Паштаев Н.П.).

Биографические данные

Маслова Надежда Александровна в 1984 году окончила медицинский факультет Чувашского государственного университета им. И.Н. Ульянова. С 1984 по 1985 год проходила интернатуру на базе Республиканской клинической глазной больницы по специальности офтальмология. С 1988 года и по настоящее время работает врачом-офтальмологом в Чебоксарском филиале ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздравсоцразвития России в отделении рефракционно-лазерной хирургии. Заслуженный врач Чувашской Республики. В 2001 году присвоена высшая квалификационная категория по специальности офтальмология.