

На правах рукописи

Онучина Анна Алексеевна

**СОСТОЯНИЕ НЕРВНЫХ ВОЛОКОН РОГОВИЦЫ ПОСЛЕ ЛАЗЕРНОГО
КЕРАТОМИЛЕЗА (LASIK)**

3.1.5. – Офтальмология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт глазных болезней».

Научный руководитель:

академик РАН, доктор медицинских наук,
профессор

Аветисов Сергей Эдуардович

Официальные оппоненты:

Страхов Владимир Витальевич, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, заведующий кафедрой офтальмологии

Майчук Наталия Владимировна, кандидат медицинских наук, ООО «Медицинский центр «Гиппократ», Федеральный центр офтальмологии и микрохирургии глаза в Химках, руководитель федерального центра офтальмологии

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения РФ

Защита состоится 12 декабря 2022 г. в 14-00 на заседании диссертационного совета 24.1.174.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт глазных болезней» по адресу: 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, корп. А, Б.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте www.niigb.ru Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт глазных болезней».

Автореферат диссертации разослан « ____ » _____ 2022 г

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Иванов М. Н.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Термин «кераторефракционные операции» объединяет различные хирургические методики изменения рефракции роговицы. Сравнительно короткий исторический период клинического применения кераторефракционных вмешательств характеризуется переходом от «ножевой» техники к различным вариантам лазерной коррекции, в которой произошел технологический скачок от фоторефракционной кератэктомии (ФРК) до безлоскутной полностью фемтолазерной коррекции SMILE (Small Incision Lenticule Extraction – экстракция лентикулы через малый разрез). При этом лазерный кератомилез in situ (LASIK – Laser-Assisted in Situ Keratomileusis) до сих пор остается широко применяемым методом коррекции аномалий рефракции. Безопасность, эффективность и предсказуемость этой методики подтверждены многолетними наблюдениями (Lau Y.T., 2019). Согласно предварительным прогнозам LASIK и в ближайшие годы может оставаться предпочтительным методом коррекции миопии (Joffe S.N., 2021).

Одно из направлений научно-клинического анализа результатов различных кераторефракционных вмешательств предполагает оценку послеоперационных структурно-функциональных изменений роговицы, в том числе состояния нервных волокон роговицы (НВР) в различные сроки. При коррекции аномалий рефракции с помощью LASIK имеют место два технологических этапа вмешательства, которые потенциально могут индуцировать элемент денервации роговицы: формирование поверхностного роговичного лоскута и непосредственно абляция стромальных слоев роговицы (Bandeira F., 2019; Аветисов С.Э., 2021).

Анализ ранее проведенных исследований, касающихся изменений НВР после LASIK, свидетельствует о некоторой разноречивости результатов, что может быть связано с одной стороны с технологией конфокальной микроскопии, а с другой – с алгоритмом оценки состояния НВР (Аветисов С.Э., 2019). Так, тандемные и щелевые конфокальные микроскопы обладают недостаточным

разрешением для распознавания одиночного нервного волокна и позволяют визуализировать НВР исключительно в центральной зоне роговицы (Erie J.C., 2005; Patel S.V., 2010). В то же время, лазерные технологии позволяют визуализировать НВР с максимальным разрешением, контрастом, минимальным шумом и в любой точке роговицы (Sonigo B., 2006; Hu L., 2015). Кроме того, к значимым ограничениям современных конфокальных микроскопов можно отнести небольшую площадь сканирования ($<500 \text{ мкм}^2$), невозможность стандартизации местоположения датчика на роговице и глубины её сканирования (Chin J. Y., 2020).

В первых исследованиях, посвященных оценке НВР после LASIK, акцент был сделан на морфологические характеристики НВР, затем были предприняты первые попытки количественного анализа с помощью ручного подсчета НВР на конфокальных снимках. По мере развития аналитических компьютерных программ для анализа НВР, появились технологии исследования с полуавтоматическим и полностью автоматическим количественным анализом.

Вопрос динамического изучения состояния НВР после LASIK остается актуальным и требует дальнейшего изучения с учетом распространенности рефракционных нарушений и предстоящей продолжительности жизни перенесших эти вмешательства пациентов. Растущий интерес к потенциальным, индуцированным различными факторами изменениям НВР (в частности, после LASIK) требует дальнейшей разработки надежных и воспроизводимых методов количественной оценки степени повреждения и процессов восстановления НВР.

Цель исследования: оценка состояния НВР на основе качественного и количественных показателей после лазерной коррекции аномалий рефракции с помощью LASIK.

Задачи исследования:

1. Выбор и обоснование алгоритма исследования, обеспечивающего возможность объективной оценки состояния НВР;
2. Анализ потенциальной зависимости исходного состояния НВР от вида клинической рефракции;

3. Оценка структурного состояния НВР в различных участках роговицы после LASIK, включая анализ:

- изменений НВР непосредственно после эксимерлазерной коррекции;
- влияния на состояние НВР способа формирования роговичного лоскута;
- влияния глубины абляции стромы роговицы на состояние НВР;
- процессов и сроков реиннервации роговицы.

Научная новизна

Впервые на достаточном клиническом материале для оценки состояния НВР до и после эксимерлазерной коррекции аномалий рефракции методом LASIK использован метод объективного, количественного, полностью автоматизированного анализа.

Впервые проведена оценка потенциального влияния вида клинической рефракции на состояние НВР.

Впервые на основе объективного алгоритма изучены непосредственные изменения НВР после эксимерлазерной коррекции аномалий рефракции методом LASIK и особенности реиннервации.

Впервые проанализированы особенности состояния НВР в зависимости от способа формирования роговичного лоскута и глубины абляции стромы роговицы при выполнении эксимерлазерной коррекции аномалий рефракции методом LASIK.

Теоретическая и практическая значимость работы

Предложен способ прогнозирования риска осложнений лазерного кераторефракционного вмешательства на основе оценки состояния НВР при сахарном диабете 1 типа (патент RU № 2724281 от 22.06.2020 г.).

Методология и методы диссертационного исследования

Методологической основой диссертационной работы явилось применение комплекса методов научного познания. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с принципами научного исследования. Работа реализована в дизайне проспективного когортного исследования с

использованием клинических, инструментальных, аналитических и статистических методов.

Положения, выносимые на защиту:

1. Оценка состояния НВР должна базироваться на анализе структурного компонента с учетом существенного влияния состояния прекорнеальной слезной пленки на результаты функционального исследования – эстезиометрии.
2. Исходное состояние НВР при миопии характеризуется более низкими значениями коэффициента анизотропии направленности нервных волокон (K_{AL}) в верхней и нижней периферических зонах роговицы по сравнению с эмметропией.
3. Процессы реиннервации роговицы после различных методик LASIK:
 - a. после коррекции гиперметропии независимо от сроков наблюдения во всех исследуемых зонах роговицы были идентифицированы НВР;
 - b. после коррекции миопии независимо от способа формирования роговичного лоскута через месяц после вмешательства НВР в центральной зоне роговицы идентифицированы не были;
 - c. после коррекции миопии скорость реиннервации в центральной зоне роговицы зависела от способа формирования роговичного лоскута.
4. В отдаленные (шесть месяцев) сроки после эксимерлазерной коррекции методом LASIK выявлены изменения количественных показателей состояния НВР:
 - a. при миопии вне зависимости от способа формирования роговичного лоскута в центральной зоне роговицы отмечено снижение K_{AL} и увеличение коэффициента симметричности направленности нервных волокон (K_{sym});
 - b. при гиперметропии изменения НВР выражались в снижении как K_{AL} , так и K_{sym} .
5. Каких-либо закономерностей изменения количественных показателей НВР от глубины абляции стромы роговицы выявлено не было.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности результатов исследования определяется достаточным и репрезентативным объемом выборок. Исследование проведено в стандартизированных условиях. В рамках исследования было использовано современное сертифицированное офтальмологическое оборудование. Анализ результатов исследования и статистическая обработка проведены с применением современных методов сбора и обработки научных данных. Результаты исследований доложены и обсуждены на научно-практических конференциях: VIII Ежегодный Симпозиум с международным участием «Осенние рефракционные чтения – 2017» (Москва, 2017); XVII Всероссийская школа офтальмолога (Московская область, 2018); X Международная конференция «Восток-Запад» (Уфа, 2019); XX Всероссийский конгресс с международным участием «Современные технологии катарактальной, роговичной и рефракционной хирургии» (Москва, 2019); X Юбилейный Симпозиум с международным участием «Осенние рефракционные чтения – 2019» (Москва, 2019), XII Съезд Общества Офтальмологов России (Москва, 2020).

Личный вклад автора в проведенные исследования

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии в обследовании больных до и после оперативного лечения, подготовке и проведении исследований, подготовке публикаций и докладов по теме диссертационной работы. Статистический анализ и интерпретация полученных результатов выполнены лично автором.

Внедрение результатов в работу

Разработанные методы внедрены в практику работы отдела патологии оптических сред глаза ФГБНУ «НИИГБ» и кафедры глазных болезней Сеченовского университета.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 7 печатных работ, из них 5 – в печатных изданиях, входящих в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованный ВАК.

Структура и объем диссертационной работы

Диссертация изложена на 93 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследования, результатов исследования, заключения, выводов и списка литературы, включающего 112 источников (17 отечественных и 95 зарубежных). Диссертация содержит 11 таблиц и 29 рисунков.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Исследование проведено в группе из 80 пациентов (159 глаз), в том числе 25 мужчин и 55 женщин. Общая характеристика материала работы в зависимости от задач исследования представлена в Таблице 1.

Критерии включения в основную группу:

- 1) стабильность клинической рефракции на протяжении последних двенадцати месяцев;
- 2) возраст пациентов старше 18 лет.

Критерии включения в контрольную группу:

- 1) пациенты с эметропией старше 18 лет.

Критерии исключения из исследования:

- 1) острые и хронические воспалительные заболевания глаз в анамнезе;
- 2) ранее перенесенные рефракционные операции;
- 3) роговичный астигматизм более 3,0 дптр;
- 4) сопутствующие неврологические и эндокринологические заболевания.

Таблица 1 – Общая характеристика материала исследования

	Задача фрагмента	Материал исследования
1.	Оценка влияния слезной пленки на показатели эстеziометрии	20 глаз с эметропией
2.	Анализ исходного состояния НВР при различных видах клинической рефракции	61 глаз с эметропией 80 глаз с миопией 18 глаз с гиперметропией

3.	Анализ изменений НВР после коррекции миопии методом LASIK	47 глаз – формирование роговичного лоскута с помощью микрокератома 33 глаза – с помощью фемтолазера
4.	Анализ изменений НВР после коррекции гиперметропии методом LASIK	18 глаз – формирование роговичного лоскута с помощью микрокератома

Исходный сферический эквивалент при миопии и гиперметропии в среднем составлял (-) $4,59 \pm 2,11$ и (+) $3,04 \pm 0,98$ дптр, а размер переднезадней оси (ПЗО) – $25,4 \pm 1,1$ и $21,9 \pm 0,6$ мм, соответственно (при эметропии – $23,8 \pm 0,7$ мм).

В зависимости от методики эксимерлазерной коррекции миопии были выделены две подгруппы: 47 глаз – формирование роговичного лоскута микрокератомом и 33 глаза – фемтосекундным лазером. Далее при изложении результатов исследования, подгруппы в зависимости от способа формирования роговичного лоскута обозначали как LASIK и FemtoLASIK соответственно. Средняя толщина роговицы в 1-ой подгруппе составила 566 ± 29 мкм, а во 2-ой – 544 ± 35 мкм.

Методы клинического исследования

Всем пациентам проводили стандартное офтальмологическое обследование, включавшее визометрию, авторефрактокератометрию, пневмотонометрию, биометрию, пахиметрию, периметрию, биомикроскопию, биомикроофтальмоскопию и кератотопографию.

Для визуализации НВР применяли лазерную конфокальную микроскопию на диагностической системе Heidelberg Retina Tomograph 3 с роговичным модулем Rostock Cornea Module, которую в контрольной группе выполняли однократно, а в основной – до и через один, три и шесть месяцев после эксимерлазерной коррекции. При выборе сроков послеоперационного обследования ориентировались на данные литературы и классические представления о временных характеристиках регенерации НВР после лазерного кератомилеза *in situ* (реиннервации). Согласно имеющимся данным, в последнем случае, процесс реиннервации (увеличение числа регенерирующих нервных волокон, отходящих от перерезанных стромальных нервных стволов) оставался

активным в сроки до шести месяцев после вмешательства (Latvala T., 1996 Linna T.U., 1998).

Статистическая обработка

Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26 (IBM Corporation).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выбор методики оценки состояния НВР

В процессе анализа состояния НВР использовали только структурный принцип оценки, основанный на получении конфокальных изображений роговицы. При этом исходили из результатов, полученных ранее при изучении влияния слезной пленки на показатели эстеziометрии. Выявлена статистически значимая корреляционная связь между давлением струи воздуха в момент достижения исследуемым тактильных ощущений и аналогичным показателем в момент разрыва слезной пленки ($r=0,91$; $p<0,05$). Полученные данные свидетельствуют о том, что существенным фактором, препятствующим корректной оценке результатов прямой эстеziометрии роговицы в области значений, близких к условно нормальной чувствительности, является биомеханическое сопротивление слезной пленки. При проведении эстеziометрического теста любой тип действующего на роговицу раздражителя НВР должен преодолеть устойчивость слезной пленки и только после этого вызывать возбуждение нервных окончаний.

Для объективной количественной оценки структурных особенностей НВР было выбрано программное обеспечение Linc 1.2S в силу нескольких причин. Во-первых, в данном программном обеспечении реализован метод автоматизированного распознавания НВР на конфокальных снимках, во-вторых, данный алгоритм минимально зависит от выбора точки получения конфокального изображения в пределах роговицы и, в-третьих, определяемые показатели (коэффициенты анизотропии K_{AL} и симметричности K_{sym}

направленности нервных волокон) величины безразмерные, не зависящие от физической площади кадра и разрешения анализируемого изображения. Данный количественный метод оценки состояния НВР применен впервые после лазерной коррекции аномалий рефракции методом LASIK. При этом исследование состояния НВР проводили в центральной зоне, а также в верхней и нижней периферических зонах до операции, а после - вне пределов сформированного роговичного лоскута.

Анализ исходного состояния НВР при различных видах клинической рефракции

Вычисляли средние значения K_{DL} и K_{sym} , полученные при исследовании 159-и глаз с различными видами клинической рефракции (Таблица 2). При проведении однофакторного дисперсионного анализа выявлено, что K_{DL} в верхней периферической зоне роговицы при миопии был статистически значимо ниже, чем при эметропии ($p=0,02$). Кроме этого, нельзя исключить наличия аналогичной тенденции и в нижней периферической зоне роговицы при миопии, поскольку уровень значимости приближался к критическому ($p=0,052$). Выявленные изменения НВР при миопии, возможно, связаны с присущим этому виду клинической рефракции увеличением переднезадней оси глаза.

Таблица 2 – Средние значения K_{DL} и K_{sym} ($M \pm \delta$) при различных видах клинической рефракции

Вид клинической рефракции	Центральная зона роговицы		Периферическая зона роговицы			
	K_{DL}	K_{sym}	Верхняя		Нижняя	
			K_{DL}	K_{sym}	K_{DL}	K_{sym}
Миопия	3,51±0,98	0,92±0,06	2,99±0,67	0,92±0,06	3,13±0,90	0,91±0,06
Эметропия	3,75±0,95	0,91±0,06	3,29±0,92	0,92±0,04	3,48±0,90	0,91±0,06
Гиперметропия	3,86±0,44	0,94±0,04	3,27±0,69	0,93±0,03	3,42±0,63	0,94±0,04
p	0,219	0,162	0,016*	0,622	0,052*	0,216

* - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Особенности реиннервации роговицы после коррекции гиперметропии и миопии с помощью LASIK

После коррекции гиперметропии независимо от сроков наблюдения во всех исследуемых зонах роговицы были идентифицированы НВР (рис. 1-3).

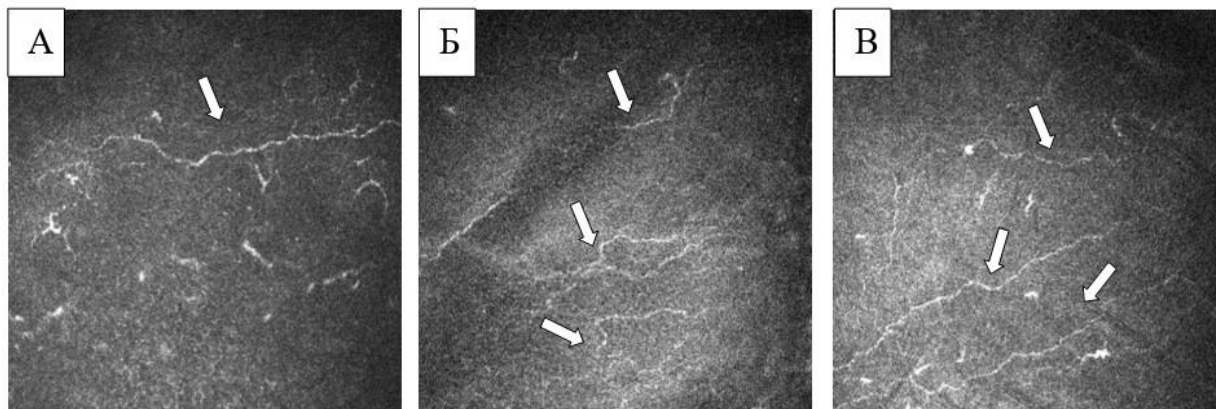


Рисунок 1 – Конфокальные изображения центральной зоны роговицы, иллюстрирующие наличие НВР через один (А), три (Б) и шесть (В) месяцев после коррекции гиперметропии (нервные волокна отмечены стрелками)

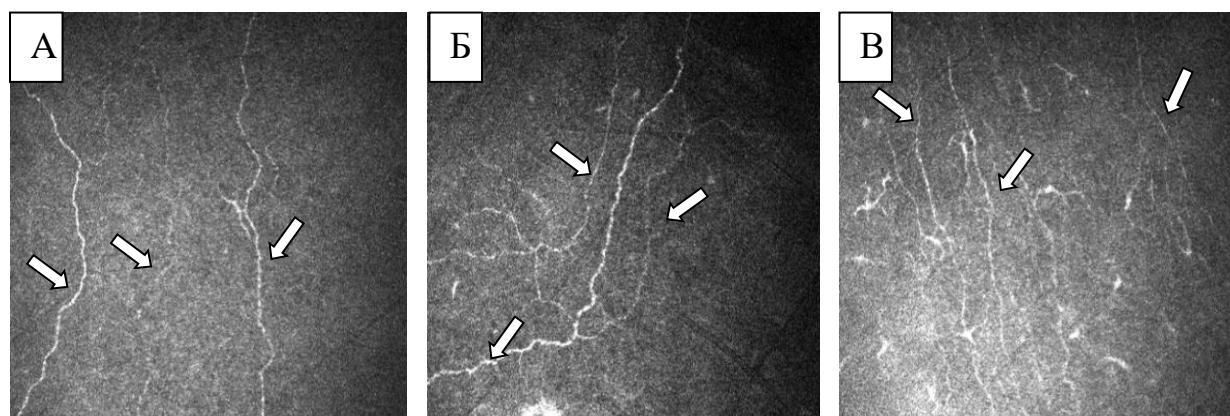


Рисунок 2 – Конфокальные изображения верхней периферической зоны роговицы, иллюстрирующие наличие НВР через один (А), три (Б) и шесть (В) месяцев после коррекции гиперметропии (нервные волокна отмечены стрелками)

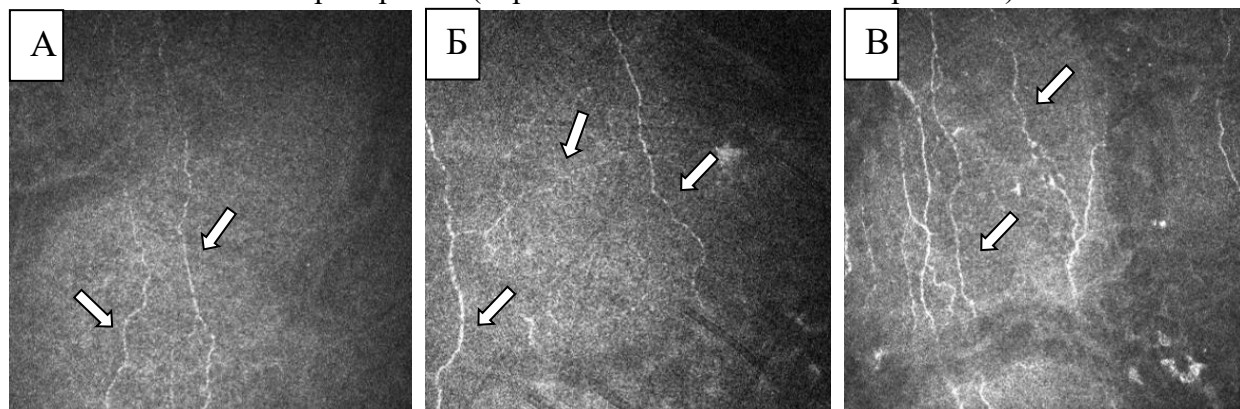


Рисунок 3 – Конфокальные изображения нижней периферической зоны роговицы, иллюстрирующие наличие НВР через один (А), три (Б) и шесть (В) месяцев после коррекции гиперметропии (нервные волокна отмечены стрелками)

Через месяц после коррекции миопии вне зависимости от способа формирования роговичного лоскута в центральной зоне роговицы НВР обнаружены не были (рис. 4). Через три месяца во всех 33-х случаях после FemtoLASIK и только в 2-х из 47-и после LASIK впервые визуализировали НВР в центральной зоне роговицы (рис. 5), а через шесть месяцев НВР в центральной зоне роговицы были выявлены во всех случаях независимо от методики формирования лоскута (рис. 6). В аналогичные сроки наблюдения в верхней и нижней периферических зонах роговицы НВР визуализировали как после LASIK, так и после FemtoLASIK.

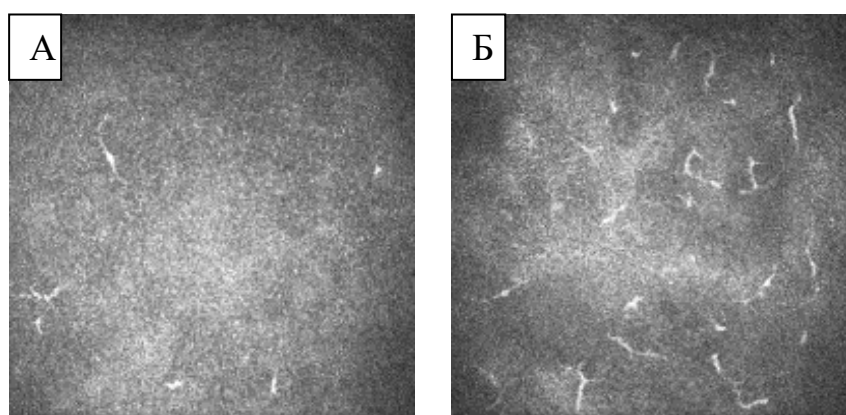


Рисунок 4 – Конфокальные изображения центральной зоны роговицы, иллюстрирующие отсутствие НВР через месяц после коррекции миопии. Формирование роговичного лоскута с помощью микрокератома (А) и фемтосекундного лазера (Б)

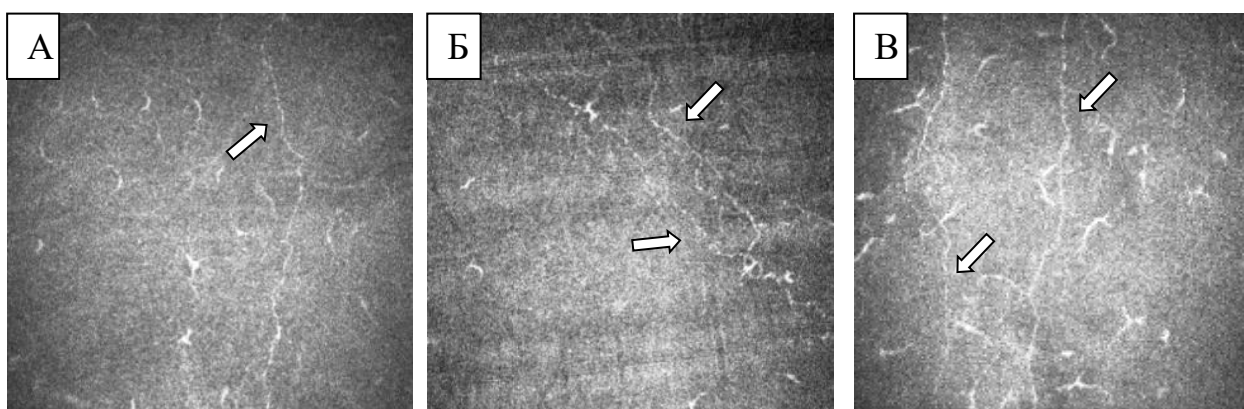


Рисунок 5 – Конфокальные изображения центральной зоны роговицы, иллюстрирующие наличие НВР через три месяца после коррекции миопии (нервные волокна отмечены стрелками). Формирование роговичного лоскута с помощью микрокератома (А, Б) и фемтосекундного лазера (В)

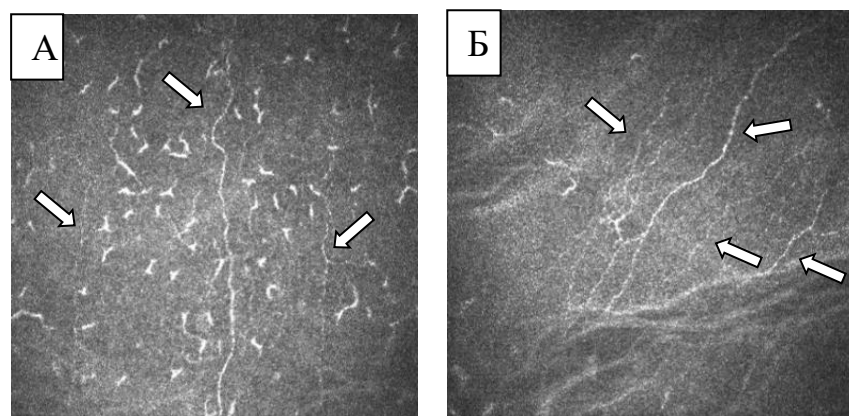


Рисунок 6 – Конфокальные изображения центральной зоны роговицы, иллюстрирующие наличие НВР через шесть месяцев после коррекции миопии (нервные волокна отмечены стрелками). Формирование роговичного лоскута с помощью микрокератома (А) и фемтосекундного лазера (Б)

Количественная оценка состояния НВР после коррекции миопии с помощью LASIK

Для объективной, количественной оценки состояния НВР анализировали динамику показателей K_{AL} и K_{sym} (Таблицы 3-4).

Таблица 3 – Средние значения K_{AL} ($M \pm \delta$) в исследуемых зонах роговицы до (1) и через один (2), три (3) и шесть (4) месяцев после различных методик формирования роговичного лоскута

Зона роговицы	Сроки наблюдения	Вид операции		p
		LASIK	FemtoLASIK	
Центральная	1	3,6±1,03	3,37±0,92	0,306
	2	-	-	-
	3	-	1,69±0,17	-
	4	2,04±0,38	2,03±0,33	0,934
	p	<0,001*	<0,001* p ₁₋₂ <0,001* p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ <0,001*	-
Верхняя периферическая	1	2,9±0,7	2,92±0,63	0,923
	2	1,77±0,32	1,76±0,24	0,964
	3	2,06±0,37	1,77±0,19	<0,001*
	4	2,23±0,45	1,94±0,19	<0,001*

	p	<0,001* p ₁₋₂ <0,001* p ₁₋₃ <0,001* p ₁₋₄ <0,001* p ₂₋₃ =0,001* p ₂₋₄ <0,001*	<0,001* p ₁₋₂ <0,001* p ₁₋₃ <0,001* p ₁₋₄ <0,001* p ₂₋₄ =0,004* p ₃₋₄ <0,001*	-
Нижняя периферическая	1	3,35±0,91	2,82±0,81	0,111
	2	1,82±0,3	1,89±0,27	0,256
	3	2,04±0,39	1,98±0,24	0,385
	4	2,14±0,39	2,23±0,28	0,257
	p	<0,001* p ₁₋₂ <0,001* p ₁₋₃ <0,001* p ₁₋₄ <0,001* p ₂₋₃ =0,009* p ₂₋₄ <0,001*	<0,001* p ₁₋₂ <0,001* p ₁₋₃ <0,001* p ₁₋₄ =0,002* p ₂₋₄ <0,001* p ₃₋₄ <0,001*	-

* - различия показателей статистически значимы (p<0,05)

Таблица 4 – Средние значения K_{sym} ($M \pm \delta$) в исследуемых зонах роговицы до (1) и через один (2), три (3) и шесть (4) месяцев после различных методик формирования роговичного лоскута

Зона роговицы	Сроки наблюдения	Вид операции		p
		LASIK	FemtoLASIK	
Центральная	1	0,92±0,06	0,92±0,07	0,639
	2	-	-	-
	3	-	0,92±0,05	-
	4	0,94±0,05	1,04±0,4	0,162
	p	0,076	0,308	-
Верхняя периферическая	1	0,94±0,05	0,9±0,08	0,134
	2	0,94±0,04	0,93±0,04	0,81
	3	0,92±0,06	0,9±0,04	0,252
	4	0,94±0,05	0,93±0,04	0,572
	p	0,189	0,003* p ₂₋₃ =0,005* p ₃₋₄ =0,016*	-

Нижняя периферическая	1	0,91±0,06	0,91±0,06	0,99
	2	0,93±0,04	0,93±0,05	0,873
	3	0,92±0,06	0,92±0,05	0,781
	4	0,93±0,05	0,94±0,04	0,258
	p	0,203	0,031* p ₁₋₄ =0,099*	-

* - различия показателей статистически значимы (p<0,05)

Таким образом, после эксимерлазерной коррекции миопии, несмотря на общую «восполняемость» НВР в центральной зоне роговицы в результате процессов реиннервации, в сроки через шесть месяцев после вмешательства, сохраняются изменения НВР, которые количественно характеризуются снижением $K_{\Delta L}$ и увеличением K_{sym} .

Количественная оценка состояния НВР после коррекции гиперметропии с помощью LASIK

Для объективной, количественной оценки состояния НВР анализировали динамику показателей $K_{\Delta L}$ и K_{sym} (Таблица 5).

Таблица 5 – Средние значения $K_{\Delta L}$ и K_{sym} ($M \pm \delta$) в исследуемых зонах роговицы до (1) и через один (2), три (3), шесть (4) месяцев после LASIK

Зона роговицы	Сроки наблюдения	$K_{\Delta L}$	K_{sym}
Центральная	1	3,86±0,44	0,94±0,04
	2	1,86±0,22	0,92±0,05
	3	1,88±0,2	0,92±0,05
	4	1,85±0,25	0,9±0,05
	p	<0,001* p ₁₋₂ <0,001* p ₁₋₃ <0,001* p ₁₋₄ <0,001*	0,016* p ₁₋₄ =0,007*
Верхняя периферическая	1	3,27±0,69	0,93±0,03
	2	2,37±0,59	0,9±0,07
	3	2,11±0,39	0,91±0,05

	4	2,05±0,55	0,93±0,05
	p	<0,001* p ₁₋₂ <0,001* p ₁₋₃ <0,001* p ₁₋₄ =0,001*	0,346
Нижняя периферическая	1	3,42±0,63	0,94±0,04
	2	1,93±0,21	0,9±0,04
	3	2,08±0,24	0,94±0,03
	4	2,05±0,49	0,92±0,04
	p	<0,001* p ₁₋₂ <0,001* p ₁₋₃ <0,001* p ₁₋₄ <0,001*	0,019* p ₁₋₂ =0,02*

* - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Выявленные изменения количественно проявлялись снижением как K_{DL} , так и K_{sym} .

Влияние глубины абляции стромы роговицы на состояние НВР

Результаты потенциальной зависимости количественных показателей состояния НВР (K_{DL} и K_{sym}) от глубины абляции стромы роговицы при коррекции миопии и различных способах формирования роговичного лоскута представлены в Таблицах 6 и 7.

При использовании микрокератома выявлена статистически значимая прямая корреляционная связь умеренной силы только между величиной абляции и K_{DL} в верхней периферической зоне роговицы через шесть месяцев ($r=0,362$ и $p=0,012$).

При применении же фемтолазерной технологии статистически значимая зависимость количественных показателей состояния НВР от глубины абляции носила более выраженный характер. Так, в центральной зоне роговицы через шесть месяцев была выявлена статистически значимая обратная корреляционная связь заметной силы между глубиной абляции стромы роговицы и K_{DL} ($r=-0,681$ и $p < 0,001$), а через три месяца – статистически значимая прямая корреляционная связь заметной силы между глубиной абляции и K_{sym} ($r=0,649$ и $p < 0,001$).

В верхней периферической зоне роговицы через один и шесть месяцев была выявлена статистически значимая обратная корреляционная связь умеренной силы между глубиной абляции и K_{DL} ($r=-0,385$ и $p=0,027$; $r=-0,386$ и $p=0,027$), а через месяц – статистически значимая прямая корреляционная связь умеренной силы между глубиной абляции и K_{sym} ($r=0,451$ и $p=0,009$).

В нижней периферической зоне роговицы через месяц была отмечена статистически значимая обратная корреляционная связь умеренной силы между глубиной абляции и K_{DL} ($r=-0,457$ и $p=0,007$), а через один и три месяца – статистически значимая прямая корреляционная связь умеренной силы между глубиной абляции и K_{sym} ($r=0,520$ и $p=0,002$; $r=0,388$ и $p=0,026$, соответственно).

Таблица 6 – Характеристики корреляционной связи K_{DL} и K_{sym} с глубиной абляции стромы роговицы при миопии после LASIK

Зона роговицы	Срок наблюдения	Характеристики корреляционной связи			
		K_{DL}		K_{sym}	
		r_{xy}	p	r_{xy}	P
Центральная	6 мес.	0,019	0,898	0,035	0,814
Верхняя периферическая	1 мес.	-0,156	0,295	-0,037	0,804
	3 мес.	-0,004	0,98	0,01	0,947
	6 мес.	0,362	0,012*	-0,091	0,542
Нижняя периферическая	1 мес.	-0,23	0,12	0,01	0,946
	3 мес.	0,191	0,199	0,151	0,312
	6 мес.	0,119	0,427	0,142	0,342

* - корреляционная связь статистически значима ($p<0,05$)

Таблица 7 – Характеристики корреляционной связи K_{DL} и K_{sym} с глубиной абляции стромы роговицы при миопии после FemtoLASIK

Зона роговицы	Срок наблюдения	Характеристики корреляционной связи			
		K_{DL}		K_{sym}	
		r_{xy}	p	r_{xy}	P
Центральная	3 мес.	-0,213	0,233	0,649	<0,001*
	6 мес.	-0,681	<0,001*	-0,272	0,125
Верхняя периферическая	1 мес.	-0,385	0,027*	0,451	0,009*
	3 мес.	-0,281	0,114	0,333	0,058

	6 мес.	-0,386	0,027*	0,019	0,916
Нижняя периферическая	1 мес.	-0,457	0,007*	0,520	0,002*
	3 мес.	-0,059	0,746	0,388	0,026*
	6 мес.	0,281	0,114	-0,175	0,329

* - корреляционная связь статистически значима ($p < 0,05$)

После коррекции гиперметропии (Таблица 8) с помощью LASIK в центральной зоне роговицы через месяц была выявлена статистически значимая обратная корреляционная связь заметной силы при сопоставлении величины абляции стромы роговицы и K_{AL} ($r = -0,711$ и $p = 0,001$).

В верхней периферической зоне роговицы через месяц была выявлена статистически значимая прямая корреляционная связь умеренной силы между глубиной абляции и K_{AL} ($r = 0,478$ и $p = 0,001$), а через шесть месяцев – статистически значимая прямая корреляционная связь высокой силы между глубиной абляции и K_{sym} ($r = 0,843$ и $p < 0,001$).

В нижней периферической зоне роговицы через три месяца была выявлена статистически значимая обратная корреляционная связь заметной силы между глубиной абляции и K_{AL} ($r = -0,716$ и $p = 0,045$), а через шесть месяцев – статистически значимая обратная корреляционная связь умеренной силы между глубиной абляции и K_{sym} ($r = -0,749$ и $p < 0,001$).

Таблица 8 – Характеристики корреляционной связи K_{AL} и K_{sym} с глубиной абляции стромы роговицы при гиперметропии после LASIK

Зона роговицы	Срок наблюдения	Характеристики корреляционной связи			
		K_{AL}		K_{sym}	
		r_{xy}	p	r_{xy}	P
Центральная	1 мес.	-0,711	0,001*	-0,155	0,539
	3 мес.	-0,067	0,790	0,104	680
	6 мес.	0,403	0,097	0,372	0,128
Верхняя периферическая	1 мес.	0,478	0,045*	0,136	0,591
	3 мес.	-0,353	0,150	-0,433	0,073
	6 мес.	0,219	0,382	0,843	<0,001*

Нижняя периферическая	1 мес.	-0,264	0,291	0,269	0,281
	3 мес.	-0,716	0,001*	-0,147	0,560
	6 мес.	0,222	0,377	-0,749	<0,001*

* - корреляционная связь статистически значима ($p < 0,05$)

В целом, существенные различия и разнонаправленность полученных в вышеописанном разделе данных свидетельствуют об отсутствии какой-либо четкой зависимости изменений количественных показателей, характеризующих состояние НВР от глубины абляции стромы роговицы после различных методик эксимерлазерной коррекции миопии и гиперметропии. Возможно, это наблюдение объясняется анатомической локализацией НВР (преимущественно в поверхностных слоях роговицы) и, в силу этого обстоятельства, более выраженным влиянием на состояние НВР способа формирования лоскута роговицы.

ВЫВОДЫ

1. Впервые на репрезентативном клиническом материале (80 пациентов, 159 глаз) на основе лазерной конфокальной микроскопии различных участков роговицы проведено исследование качественных и количественных изменений нервных волокон роговицы (НВР) после эксимерлазерной коррекции миопии и гиперметропии методом LASIK.
2. Алгоритм исследования предполагал оценку структурного состояния НВР на основе качественного (процесс реиннервации роговицы) и количественных (коэффициенты анизотропии K_{AL} и симметричности K_{sym} направленности нервных волокон) показателей.
3. Исходное состояние НВР при миопии характеризуется более низкими значениями коэффициента анизотропии K_{AL} направленности нервных волокон в верхней и нижней периферических зонах роговицы по сравнению с эметропией.
4. Изучены процессы реиннервации роговицы после различных методик LASIK:

- a. после коррекции гиперметропии независимо от сроков наблюдения во всех исследуемых зонах роговицы были идентифицированы НВР;
 - b. после коррекции миопии независимо от способа формирования роговичного лоскута через месяц после вмешательства НВР в центральной зоне роговицы идентифицированы не были;
 - c. после коррекции миопии скорость реиннервации в центральной зоне роговицы зависела от способа формирования роговичного лоскута: через три месяца после фемтолазерной методики НВР были визуализированы во всех 33-х случаях, а после использования микрокератома – только в 2-х из 47-и; через шесть месяцев после вмешательства НВР были идентифицированы во всех случаях независимо от методики формирования роговичного лоскута.
5. В отдаленные (шесть месяцев) сроки после эксимерлазерной коррекции методом LASIK выявлены изменения количественных показателей состояния НВР:
- a. при миопии вне зависимости от способа формирования роговичного лоскута в центральной зоне роговицы отмечено снижение коэффициента анизотропии K_{AL} и увеличение коэффициента симметричности K_{sym} направленности нервных волокон;
 - b. при гиперметропии изменения НВР выражались в снижении как коэффициента анизотропии K_{AL} , так и коэффициента симметричности K_{sym} направленности нервных волокон.
6. Каких-либо закономерностей изменения количественных показателей НВР от глубины абляции стромы роговицы выявлено не было.

Практические рекомендации

1. При структурной оценке состояния НВР после кераторефракционных вмешательств рекомендуется использование качественного (процесс реиннервации роговицы) и количественных (коэффициенты анизотропии K_{AL} и симметричности K_{sym} направленности нервных волокон) показателей.

2. Исходная оценка состояния НВР при планировании кераторефракционных вмешательств рекомендуется при наличии сопутствующего сахарного диабета.

Список опубликованных работ по теме диссертации:

1. Аветисов С.Э., Карамян А.А., Сурнина З.В., Тюрина А.А. Состояние нервных волокон роговицы после эксимерлазерной коррекции миопии. // XVII Всероссийская школа офтальмолога (сборник научных трудов). Под редакцией Е.А. Егорова. – 2018. – С. 91-98.
2. Аветисов С.Э., Тюрина А.А., Сурнина З.В. Состояние нервных волокон роговицы после лазерных кераторефракционных операций. // **Вестник офтальмологии.** – 2019. – Т.135 – №1 – С. 112-116.
3. Аветисов С.Э., Тюрина А.А., Сурнина З.В., Довгилева О.М., Суханова Е.В. Морфометрический анализ состояния нервных волокон роговицы после лазерной коррекции миопии. // **Офтальмология.** – 2019. – Т.16 – №1S – С. 27-32.
4. Труфанов С.В., Суханова Е.В., Тюрина А.А. Изменения глазной поверхности после кераторефракционных вмешательств. Обзор литературы. // **Офтальмология.** – 2020. – Т.17 – №3 – С. 344-350.
5. Аветисов С.Э., Тюрина А.А., Сурнина З.В., Суханова Е.В. Нервные волокна роговицы после эксимерлазерной коррекции аномалий рефракции. // Точка зрения. Восток-Запад. – 2020. – №1 – С. 18-22.
6. Аветисов С.Э., Сурнина З.В., Новиков И.А., Черненко Н.А., Тюрина А.А. Влияние слезной пленки на результаты прямой оценки чувствительности роговицы. // **Вестник офтальмологии.** – 2020. – Т.136 – №2 – С. 81-85.
7. Аветисов С.Э., Тюрина А.А., Сурнина З.В. Состояние нервных волокон роговицы после лазерного кератомилеза in situ. // **Вестник офтальмологии.** – 2021. – Т.137 – №3 – С. 39-48.

Список изобретений по теме диссертации:

Аветисов С.Э., Тюрина А.А., Сурнина З.В. Способ прогнозирования риска осложнений лазерного кераторефракционного вмешательства у пациентов с сахарным диабетом 1 типа. Патент RU № 2724281 от 22.06.2020 г.

Список сокращений

ФРК	–	фоторефракционная кератэктомия
SMILE	–	Small Incision Lenticule Extraction (экстракция лентикулы через малый разрез)
LASIK	–	Laser-Assisted in Situ Keratomileusis (лазерный кератомилез in situ)
НВР	–	нервные волокна роговицы
ПЗО	–	переднезадняя ось глаза
K_{AL}	–	коэффициент анизотропии направленности нервных волокон
K_{sym}	–	коэффициент симметричности направленности нервных волокон