

**Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт глазных болезней им. М.М. Краснова»**

На правах рукописи

Саркисова Кристина Гургеновна

**КОМБИНИРОВАННЫЙ КРОССЛИНКИНГ РОГОВИЧНОГО
КОЛЛАГЕНА ПРИ ПРОГРЕССИРУЮЩЕМ КЕРАТОКОНУСЕ**

3.1.5. – Офтальмология

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

**Научный руководитель –
доктор медицинских наук**

И.А. Бубнова

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. Современные представления о кератоконусе	13
1.1.1. Этиология	14
1.1.2. Патогенез	15
1.1.3. Диагностика	17
1.1.4. Классификация	23
1.1.5. Синдром «сухого глаза» при кератоконусе	26
1.2. Современные методы лечения при кератоконусе	32
1.2.1. Нехирургические методы	33
1.2.2. Хирургические методы	34
1.3. Кросслинкинг роговичного коллагена	39
1.3.1. Морфологические изменения в роговице при кератоконусе после кросслинкинга роговичного коллагена	41
1.3.2. Побочные эффекты и послеоперационные осложнения кросслинкинга роговичного коллагена	45
1.3.3. Современные протоколы кросслинкинга роговичного коллагена	48
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	55
2.1. Клинический материал диссертационного исследования	55
2.2. Комбинированный протокол кросслинкинга роговичного коллагена	56
2.3. Клинические методы диссертационного исследования	59
2.4. Методы информационной обработки данных	76

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	78
3.1. Визометрия	78
3.2. Биомикроскопия	79
3.3. Компьютерная кератотопотомография	79
3.4. Оптическая когерентная томография роговицы	83
3.5. Конфокальная микроскопия роговицы	85
3.6. Функциональные «слезные» тесты	94
3.7. Лакримальная менискометрия	96
3.8. Интерференционная тиаскопия	99
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	102
ВЫВОДЫ	113
Практические рекомендации	116
Список литературы	117

Список сокращений

ИТЛС – интегральная толщина липидного слоя

κКРК – комбинированный кросслинкинг роговичного коллагена

КК – кератоконус

КМР – конфокальная (лазерная сканирующая) микроскопия роговицы

КРК – кросслинкинг роговичного коллагена

КРЛ – коэффициент распределения липидов

тКРК – трансэпителиальный кросслинкинг роговичного коллагена

МКОЗ – максимально скорректированная острота зрения

НВР – нервные волокна роговицы

НКОЗ – некорректированная острота зрения

ОКТ – оптическая когерентная томография

ПО – программное обеспечение

ССГ – синдром «сухого глаза»

УФ – ультрафиолет, ультрафиолетовый

УФО – ультрафиолетовое облучение

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Кератоконус (КК) – это хроническое, невоспалительное, чаще двустороннее заболевание роговицы, сопровождающееся ее конусовидным «выпячиванием» в центральной зоне и истончением в проекции верхушки (чаще в нижней половине или нижне-назальном квадранте роговицы). Как правило, кератэктазия возникает у людей молодого возраста, что делает болезнь социально значимой. Важной особенностью является неуклонное прогрессирование заболевания, приводящее к изменениям структуры роговицы, которые не всегда заметны и ощутимы на начальных стадиях, но приводят к выраженному снижению максимально скорректированной остроты зрения на более развитых стадиях. В связи с чем современный подход к лечению кератоконуса предполагает его раннее выявление и проведение процедуры кросслинкинга роговичного коллагена, которая позволяет остановить или существенно замедлить развитие кератэктазии.

Кросслинкинг роговичного коллагена (КРК) – это метод лечения кератоконуса, впервые предложенный группой ученых из Германии и Швейцарии в 2003 году, суть которого заключается в комбинации УФ-облучения и рибофлавина, который являясь индуктором активных форм кислорода приводит к формированию новых связей в структуре коллагена. Тогда был разработан стандартный, так называемый Дрезденский, протокол, который предполагает удаление эпителиального слоя в зоне диаметром 8–9 мм, последующее за ним пропитывание роговицы рибофлавином и облучение ультрафиолетом А-спектра с длиной волны 370 нм интенсивностью излучения $3,0 \text{ мВт/см}^2$ в течение 30 минут [255, 256, 257].

В настоящее время эффективность стандартной процедуры кросслинкинга роговичного коллагена уже многократно была доказана, но вместе с тем, появились сообщения, что данное вмешательство может приводить к появлению выраженной боли и дискомфорта, временному

снижению зрения, стромальным помутнениям роговицы, риску развития инфекционных осложнений, возникающих вследствие удаления эпителия [105, 139, 151]. Чтобы избежать такого рода побочных эффектов и осложнений в 2010 г. был предложен метод КРК без удаления эпителия, который был назван трансэпителиальным кросслинкингом роговичного коллагена (тКРК) [250].

В ходе дальнейших исследований касательно оценки эффективности тКРК в аспекте остановки или замедления прогрессирования кератоконуса, были получены весьма противоречивые результаты [204, 205, 228]. По мнению разных авторов, одним из ключевых моментов для успешности процедуры КРК является насыщение роговицы рибофлавином, который выполняет функцию фотосенсибилизатора и защищает подлежащие структуры от облучения, поскольку значительно увеличивает коэффициент абсорбции роговицей УФ-излучения. Рибофлавин легко проникает в роговицу после деэпителизации, при этом его гидрофильные и макромолекулярные свойства лимитируют проникновение через эпителий. В связи с чем, для повышения эффективности трансэпителиального КРК было предложено изменить либо химический состав раствора рибофлавина, либо изменить проницаемость самого эпителия посредством закапывания бензалкония хлорида, консерванта, который входит в состав многих глазных капель, в том числе и анестетика, применяемого при проведении процедуры КРК [174, 217].

Компромиссным решением может быть частичное удаление эпителия во время проведения процедуры КРК при так называемом локальном (персонализированный) кросслинкинге, предложенном профессором Анисимовым С.И., который предполагает частичное облучение роговицы только в пределах зоны деэпителизации, тогда как остальная часть остается интактной [23].

Вместе с тем, не менее интересным представляется другой подход, при котором происходит комбинация стандартного и трансэпителиального протоколов кросслинкинга роговичного коллагена, что обеспечивает

оптимальное сочетание преимуществ каждого из протоколов и уменьшение их недостатков.

Цель работы: оценка эффективности и структурно-функционального состояния роговицы в результате проведения комбинированного метода кросслинкинга роговичного коллагена на основе стандартного и трансэпителиального протоколов при прогрессирующем кератоконусе.

Задачи исследования:

1. Разработать комбинированный метод кросслинкинга роговичного коллагена с применением стандартного и трансэпителиального протоколов и оценить клиническую эффективность нового метода при прогрессирующем кератоконусе.

2. Изучить состояние прероговичной слезной пленки и слезопродукции в послеоперационном периоде при проведении комбинированного протокола кросслинкинга роговичного коллагена при прогрессирующем кератоконусе.

3. Усовершенствовать способ объективной количественной оценки толщины липидного слоя прероговичной слезной пленки на основе тиаскопии, с помощью которого исследовать состояние липидного слоя прероговичной слезной пленки в послеоперационном периоде у пациентов с прогрессирующим кератоконусом при применении комбинированного протокола кросслинкинга роговичного коллагена.

4. Исследовать с помощью оптической когерентной томографии особенности топографии демаркационной линии в послеоперационном периоде у пациентов с прогрессирующим кератоконусом при применении комбинированного протокола кросслинкинга роговичного коллагена.

5. Оценить при помощи конфокальной лазерной микроскопии состояние и процесс регенерации эпителия и нервных волокон суббазального сплетения роговицы в послеоперационном периоде при проведении комбинированного протокола кросслинкинга роговичного коллагена при прогрессирующем кератоконусе.

б. Составить практические рекомендации по применению апробированного метода в клинической практике.

Научная новизна исследования

Разработана и клинически апробирована принципиально новая методика проведения КРК при прогрессирующем КК.

Доказана эффективность и безопасность нового комбинированного протокола КРК при прогрессирующем КК в течение одного года после проведенной операции: установлено отсутствие отрицательной динамики (прогрессирования протрузии) по данным кератотопотографии и подтверждена стабилизация зрительных функций по данным визометрии.

Проведен комплексный анализ влияния КРК, выполненного по новому комбинированному методу, на состояние прероговической слезной пленки и уровень слезопродукции в послеоперационном периоде.

Проведено комплексное изучение влияния КРК, выполненного по новому комбинированному протоколу, на морфологическое состояние роговицы по данным лазерной конфокальной сканирующей микроскопии роговицы и оптической когерентной томографии переднего отдела глазного яблока.

Сформулированы практические рекомендации по применению апробированного метода КРК при лечении пациентов с прогрессирующим КК.

Усовершенствована методика тиаскопии, позволяющая объективно количественно оценивать толщину липидного слоя прероговической слезной пленки.

Теоретическая ценность и практическая значимость работы

Полученные в результате диссертационного исследования данные подтверждают клиническую безопасность и эффективность нового комбинированного протокола КРК, что выражается в стабилизации патологического процесса и отсутствии осложнений в течение всего периода

послеоперационного наблюдения. Разработанная методика КРК сочетает преимущества стандартного и трансэпителиального протоколов, что позволяет уменьшить сроки послеоперационной реабилитации пациентов, снизить риски побочных эффектов и осложнений хирургического вмешательства. Комплексное изучение состояния прероговичной слезной пленки, эпителия, нервных волокон и стромы роговицы в послеоперационном периоде позволили раскрыть особенности комбинированного протокола КРК и дать объективную характеристику его влиянию на морфофункциональное состояние переднего отдела глаза (глазной поверхности). Новая методика КРК успешно применяется в клинической работе ФГБНУ «НИИГБ им. М.М. Краснова».

Методология и методы исследования

Методологической основой диссертационного исследования положен комплекс методов научного познания. Диссертационная работы выполнена в соответствии с принципами проведения научного исследования, с точным соблюдением его схемы и этапов. Сочетание качественных и количественных методик клинических методов обследования позволили достичь поставленной цели и решить обозначенные в работе задачи. Объективность исследования обеспечена применением современных компьютерных программ и статистических методов информационной обработки данных. Диссертационная работа выполнена в дизайне клинического проспективного исследования, с использованием комплекса клинических, инструментальных, аналитических и статистических методов.

Основные положения, выносимые на защиту

Новый комбинированный метод КРК с применением стандартного и трансэпителиального протоколов может быть успешно применен при прогрессирующем КК с целью стабилизации патологического процесса (с целью остановки прогрессирования КК).

Состояние прероговичной слезной пленки и уровень слезопродукции в послеоперационном периоде стабилизируются и возвращается к предоперационным показателям к третьему месяцу после проведения КРК по новому комбинированному протоколу.

Характер топографии демаркационной линии соответствует глубине проникновения рибофлавина и прохождения фотохимической реакции кросслинкинга коллагена. Профиль демаркационной линии свидетельствует о стандартной глубине воздействия УФ-облучения в дезэпителизированной зоне (области вершины конуса) и о более поверхностном трансэпителиальном воздействии в периферийной зоне (к периферии от вершины конуса).

Восстановление стромы роговицы в послеоперационном периоде с исчезновением хейза, лакунарного отека и демаркационной линии происходит к шестому месяцу после перенесенного КРК по новому комбинированному протоколу.

Восстановление нервных волокон роговицы с возвращением коэффициентов анизотропии и симметричности направленности к предоперационным значениям происходит к году после проведения КРК по новой комбинированной методике.

Усовершенствованная методика тиаскопии позволяет количественно определять толщину липидного слоя прероговичной слезной пленки.

В клинической практике новый метод комбинированного КРК может быть рекомендован пациентам на начальных стадиях КК, когда зона эктазии не превышает 4–5 мм.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Достоверность проведенного исследования и полученных результатов определена достаточным и репрезентативным объемом материала. В работе использовано современное сертифицированное офтальмологическое и аналитическое оборудование, условия всех исследований стандартизованы. Анализ материала и статистическая обработка

полученных результатов выполнены в соответствии с современными стандартами и с применением современных методов сбора, объективной обработки и анализа научных данных.

Основные положения и материалы диссертации доложены на:

Научно-практической конференции аспирантов и молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы офтальмологии», Москва, 12 мая 2020 г.;

Научно-практической конференции аспирантов и молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы офтальмологии», Москва, 27 мая 2021 г.;

XI Научно-практическая конференция «Офтальмологические образовательные университеты», Москва, 20 октября 2021 г.;

Научно-практической конференции аспирантов и молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы офтальмологии», Москва, 25 ноября 2021 г.;

Заседании проблемной комиссии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт глазных болезней» (ФГБНУ «НИИГБ им. М.М. Краснова») – 27.06.2022 г.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии в подготовке и проведении всех исследований, обработке полученных данных, анализе и интерпретации результатов, апробации результатов работы, подготовке публикаций и докладов по теме диссертационного исследования.

Внедрение результатов работы в практику

Полученные в ходе настоящего исследования результаты комбинированного метода КРК позволили включить новую методику в клиническую практику ФГБНУ «НИИГБ им. М.М. Краснова» при лечении пациентов с прогрессирующим КК. Разработанная методика оценки толщины

липидного слоя прероговичной слезной пленки применяется в научно-практической работе ФГБНУ «НИИГБ им. М.М. Краснова».

Публикации по теме исследования

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из которых 5 – в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 139 страницах машинописного текста. Диссертация состоит из введения, главы обзора литературы, главы о материале и методах исследования, главы о результатах исследования и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 5 таблицами и 33 рисунками. Библиографический указатель включает 271 источник (104 – русскоязычных и 167 – иностранных).

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современные представления о кератоконусе

Кератоконус (КК) – невоспалительное эктатическое заболевание роговицы, проявляющееся деструктивными изменениями, прогрессирующим истончением и выпячиванием ее центральной части. Заболевание чаще носит двухсторонний характер и, как правило, имеет хроническое течение; прогрессирование заболевания приводит к конусовидной деформации роговицы и, соответственно, к развитию иррегулярного астигматизма с выраженным снижением зрительных функций [5, 19, 107, 116, 145, 161, 216, 233, 251, 267].

Эктатические заболевания роговицы, к которым относится в том числе и кератоконус (КК), впервые были описаны более 150 лет назад [216]. При этом, за последние десятилетия произошло значительное накопление знаний, связанных с диагностикой и лечением патологических изменений и заболеваний роговицы [45, 113]. Появление таких методов исследования роговицы, как кератотопография и кератотомография, привело существенному увеличению процента выявляемости эктатических заболеваний роговицы на ранних стадиях [4, 117, 134, 138]. В результате чего, во многих странах показатели заболеваемости КК в общей популяции значительно возросли [159].

Клинически КК проявляется конусовидным «выпячиванием» в центральной зоне роговицы и ее истончением в проекции верхушки – чаще в нижней половине или нижне-назальном квадранте роговицы. Как правило, кератэктазия возникает у людей молодого возраста, что делает болезнь

социально значимой. Важной особенностью является неуклонное прогрессирование заболевания, приводящее к изменениям структуры роговицы, которые не всегда заметны и ощутимы на начальных стадиях, но приводят к выраженному снижению максимально корригированной остроты зрения на более развитых стадиях вплоть до утраты трудоспособности. В связи с чем современный подход к лечению КК предполагает его раннее выявление и проведение процедуры кросслинкинга роговичного коллагена, которая позволяет остановить или существенно замедлить развитие кератэктазии [5, 19, 107, 116, 145, 161, 216, 233, 251, 267].

1.1.1. Этиология заболевания по сей день остается до конца неизученной, несмотря на множество проведенных на эту тему исследований. Генетическая (наследственная) теория развития КК основывается на фактах семейного анамнеза, случаях развития заболевания у монозиготных (идентичных) близнецов, выявлении признаков аутосомно-доминантного или -рецессивного типа наследования, случаях сцепленного с полом типа наследования, высокой частоте встречаемости некоторых предрасполагающих аллелей генов-кандидатов, ассоциации КК с рядом генных и хромосомных болезней. Однако, гены, ответственные за развитие кератэктазии, так и не были типированы. Метаболическая (обменная) теория базируется на многочисленных выявленных при КК нарушениях активности ферментов, окислительных процессов и реакций энергообразования, процессов ката- и анаболизма, изменениях содержания микроэлементов и витаминов в сыворотке крови, в тканях роговицы и слезной жидкости, на ассоциации кератэктазии с нарушениями обмена коллагена и системными заболеваниями соединительной ткани. Эндокринная (гормональная) теория была высказана в виду связи развития КК с диабетом, заболеваниями щитовидной железы, беременностью, лактацией и пубертатным периодом. Иммуноаллергическая (в том числе иммуногенетическая) теория была выдвинута в связи с ассоциацией кератэктазии с человеческими лейкоцитарными антигенами гистосовместимости HLA I и их гаплотипами,

аутоиммунными маркерами, специфичными аутоантителами к тканям роговицы, аутоиммунными и аллергическими (атопическими) заболеваниями, выявлением медиаторов воспаления в слезной жидкости и тканях роговицы. Механическая теория предполагает связь возникновения КК с хроническим трением и чесанием глаз (нейрогенного характера или при других, например, аллергических, заболеваниях глаз), ношением контактных линз и синдромом «болтающегося (дряблого) века» («*floppy eyelid*»). Экологическая теория возникла вследствие связи развития кератэктазии с факторами окружающей среды (радионуклидное и техногенное загрязнение, коротковолновое излучение и гипоксия, психоэмоциональный стресс и высокие нагрузки). Вирусная гипотеза имеет своим основанием ассоциацию с инфицированностью пациентов с КК вирусным гепатитом В. Ни одна из ныне существующих теорий и гипотез этиологии КК не была однозначно доказана как ведущая; авторы расходятся во мнениях, какие из выявляемых нарушений являются первопричинами, что относить к предрасполагающим факторам, а что считать факторами риска; по этой причине современная теория развития КК, принятая большинством ведущих специалистов в этой области, – мультифакториальная (многофакторная), рассматривающая природу этого заболевания как полиэтиологичную [3, 6, 9, 42, 63, 80, 81, 99, 136, 144, 145, 152, 162, 224, 237, 245, 249].

1.1.2. Патогенез заболевания в достаточной степени хорошо изучен благодаря многочисленным работам по изучению патоморфологии и патофизиологии КК. Какими бы ни были представления об этиологии, факторах риска, предрасполагающих факторах и первопричинах развития КК, исследователи сходятся во мнении относительно базовых патогенетических механизмов возникновения и прогрессирования кератэктазии.

Роговица является одной из соединительнотканых структур организма человека, нормальная морфология и физиология которой основывается на правильном строении и функционировании ее стромы. Биомеханическая

стабильность, физическая прочность, каркасные свойства и правильная форма роговицы определяются состоянием и архитектурой волокон коллагена и эластина, основного аморфного вещества и кератоцитов. Известно, что при КК нарушены биомеханические свойства роговицы, снижена ее прочность по сравнению с нормой, нарушены свойства и функции экстрацеллюлярного матрикса, ослаблены связи между соединительнотканными фибриллами и матриксом, нарушена архитектура (упорядоченность расположения и ориентации) волокнистых структур. Ослабление биомеханической прочности стромы приводит к деформации роговицы – ее протрузии (эктазии и истончению) с развитием соответствующей клинической картины заболевания. В ходе деструктивных (дегенеративно-дистрофических) изменений в строме роговицы происходит апоптоз и некроз кератоцитов, возникают дефекты в боуеновой мембране, нервных сплетениях и эпителии роговицы. Для патоморфологии КК характерно изменение структуры коллагена, нарушение меж- и внутримолекулярных связей, снижение содержания коллагена, неравномерное расположение протеогликанов и гликопротеинов в межклеточном веществе и уменьшение объемной доли основного вещества с гликозаминогликанами. Для патофизиологии КК характерно нарушение баланса между пролиферацией и апоптозом кератоцитов, увеличение апоптоза клеток, дисбаланс биосинтеза и катаболизма коллагена, усиление процессов распада коллагена, повышенный уровень деградирующих ферментов, усиление активности лизосомальных и протеолитических ферментов, повышение активности коллагеназы, нарушение регуляции окислительно-восстановительных процессов, накопление аномальных антиоксидантов и признаки окислительного стресса, снижение антиоксидантной активности, развитие признаков воспалительного процесса в тканях, дефекты синтеза гликопротеинов и протеогликанов в их числе [42, 63, 80, 81, 99, 112, 144, 152, 161, 237, 245, 249].

Современная концепция этиопатогенеза КК была предложена по результатам исследований, проведенных на базе ФГБНУ «НИИГБ им. М.М.

Краснова». Стало известно, что формирование пигментного кольца Флейшера в основании кератэктазии происходит по причине осаждения на физико-химическом барьера, препятствующем миграции ионов в биодоступной форме, минеральных элементов халькофильной группы – меди, железа и цинка. При этом центральная зона роговицы в пределах пигментного кольца оказывается тотально обеднена этими минеральными элементами, вследствие чего нарушается активность ферментов, кофакторами и ингибиторами которых являются ионы данных металлов. Недостаточность матриксных металлопротеиназ, гидроксилаз, супероксиддисмутаза, лизилоксидазы и других металлозависимых ферментов сказывается на метаболических процессах в строме роговицы, результатом чего становятся деструктивные изменения, приводящие к нарушению биомеханических свойств роговицы и развитию кератэктазии [3, 9, 45, 94, 144, 202, 203].

1.1.3. Диагностика КК базируется на данных анамнеза, наличии некоторых специфических жалоб и результатах визуализирующих методов исследования роговицы.

При сборе анамнеза и жалоб не всегда можно заподозрить развитие КК. Для пациентов с кератэктазией характерно прогрессирующее снижение зрения, возникновение роговичного астигматизма во взрослом возрасте, прогрессирующее увеличение силы роговичного астигматизма, вариабельность результатов визометрии, нестабильная рефракция, частая смена очковой и/или контактной коррекции зрения, снижение максимально скорректированной остроты зрения, улучшение результатов визометрии в условиях диафрагмирования, монокулярная полиопия (двоение, многоконтурность изображения), фотофобия (светобоязнь), затуманивание зрения (неясное, нечеткое зрение), раздражение и зуд, симптомы «сухого глаза».

К основным визуализирующим методам исследования при КК относят биомикроскопию, оптическую когерентную томографию переднего отрезка

глаза и комплексное исследование роговицы при помощи компьютерных оптических анализаторов.

Осмотр при помощи щелевой лампы позволяет выявлять у пациентов с КК характерные биомикроскопические симптомы: симптом «гаснущей звезды» или симптом «фейерверка», пигментное кольцо Флейшера в основании эктазии, локальное истончение роговицы в области верхушки эктазии, стрии Вогта (складки десцеметовой мембраны), проминирующие нервные волокна, разрывы десцеметовой мембраны, отечность, помутнение и рубцевание стромы роговицы в области вершины протрузии [5, 6, 29, 32, 50, 58, 63, 107, 116, 119, 192, 229, 233, 234, 251, 266, 267].

Оптическая когерентная томография (ОКТ) переднего отрезка глаза позволяет оценивать прозрачность роговицы (денситометрия), визуализировать слои роговицы (кератотомография), измерять толщину роговицы (кератопахиметрия) и анализировать форму ее поверхности (кератотопография). ОКТ роговицы при КК дает возможность визуализировать локальное истончение роговицы, ее отечность, стромальные помутнения в передних отделах роговицы и топографическую карту ее передней и задней поверхностей [100, 107, 116, 119, 134, 192, 233, 251].

Комплексное исследование роговицы при помощи компьютерных оптических анализаторов переднего отрезка глаза: сканирующего типа («Orbscan», Technolas, Германия) или основанных на ротационной Шаймпфлюг-камере («Pentacam», Oculus, Германия; «Sirius», Schwind, Германия; «Galiliei», Ziemer Ophthalmic Systems, Швейцария) – позволяет проводить целый комплекс методов исследования: кератометрию, кератотопографию, кератотомографию, абберрометрию, кератопахиметрию и денситометрию. Программное обеспечение анализаторов моделирует карты толщины роговицы, ее формы и преломляющей силы, а также рассчитывает кератотопографические индексы и вероятность наличия КК [107, 116, 134, 192, 215, 233, 251, 267].

Вышеуказанные визуализирующие методы позволяют проводить клиническую диагностику кератэктазии и мониторинг состояния роговицы, а также оценивать результаты проведенного лечения – на основании кератопахиметрических и кератотопографических показателей

(кератотопографические индексы и характерные паттерны кривизны и формы роговицы). В настоящее время именно кератотопография является «золотым стандартом» в диагностике КК, роль которой существенно возросла в связи с необходимостью своевременной и максимально ранней диагностики этого заболевания в виду широкого распространения кераторефракционных хирургических вмешательств, выполняемых с целью коррекции аметропий. Кроме того, максимально ранняя диагностика КК позволяет проводить своевременное лечение, направленное на остановку прогрессирования кератэктазии и сохранение зрительных функций на высоком уровне. Типичными кератотопографическими паттернами при КК являются: локальный участок «укручения» книзу (и как правило темпорально) от оптического центра и/или асимметричный роговичный астигматизм с укрупнением книзу (эксцентриситет, асимметричный «галстук-бабочка» и изогнутый «галстука-бабочка» со скрученными осями) [5, 18, 28, 30, 33, 50, 51, 80, 81, 107, 116, 192, 224, 229, 232, 233, 245, 251, 267].

В силу разрешающей способности приборов перечисленные выше методы не дают возможность исследовать морфологию роговицы на ультраструктурном уровне. Для этих целей наиболее эффективной визуализирующей методикой является световая и лазерная конфокальная микроскопия роговицы (КМР), позволяющая *in vivo* получать гистологические изображения тканей роговицы в норме и при различных заболеваниях и патологических состояниях.

Морфологические и ультраструктурные изменения в тканях роговицы при КК весьма многообразны и достаточно широко изучены при помощи КМР: эти изменения носят деструктивный и/или дегенеративный характер и наблюдаются преимущественно в соединительно-тканной строме зоны эктазии. Гистологическая картина роговицы при КК по данным КМР имеет ряд морфологических особенностей. Чем тяжелее патологический процесс, тем большие изменения выявляются при КМР. Характерные структурные изменения роговицы при КК по данным КМР [2, 34, 43, 47, 49, 54, 55, 71, 80, 83, 88, 107, 116, 120, 146, 147, 158, 160, 165, 182, 190, 198, 200, 207, 210, 211, 212, 213, 246, 233, 251, 252] представлены в *Таблице 1*.

Таблица 1. Морфологические изменения роговицы при кератоконусе

Гистологические структуры	Патологические изменения гистологических структур
Эпителий, в том числе:	Изменение профиля толщины эпителия: иррегулярность толщины со смещением тончайшей точки темпорально и вниз, зона истонченного эпителия на вершине конуса с окружающим ее кольцом утолщенного эпителия в виде «пончика» (англ. «doughnut pattern»). Неравномерность рефлекса эпителиального слоя, появление высокорелефлирующих зон. Уменьшение плотности эпителиоцитов. Стушеванность границ между клетками. Нарушение адгезии и ослабление межклеточных контактов: разрывы слоев и десквамация клеток поверхностного эпителия, иногда в виде пластов. Вертикальная вытянутость эпителиальных пластов. «Врастание» (инвагинация) эпителия в разрывы боуменовой мембраны. Миграция клеток Лангерганса в центральную зону роговицы (увеличение плотности клеток), повышение числа дендритных (коротких и длинных) отростков.
поверхностные плоские (чешуйчатые) эпителиоциты	Увеличение клеток в размерах, и деформация (удлиненные, веретенообразной, лентовидной формы). Отечность клеток (признаки вакуольной дистрофии и некробиоза). Сглаженность поверхности клеток, гиперрефлективность клеток (признаки атрофии). Повышение тинкториальных свойств (высокая окрашиваемость клеточной цитоплазмы и ядер флуоресцеином). Отечность и гиперрефлективность ядер. Спиралевидная организация (англ. «whorl-like pattern») клеток вокруг вершины конуса. Слущивание клеток в зоне вершины конуса, клетки с яркими границами.
крылатые (отросчатые, шиповатые, шиповидные) эпителиоциты	Увеличение клеток в размерах. Сглаженность поверхности клеток, гиперрефлективность клеток (признаки атрофии). Увеличение ядер в размерах, неравномерное их распределение, отечность и гиперрефлективность.
базальные призматические (цилиндрические) эпителиоциты	Деформация клеток, уплощенность, увеличение в размерах, местами отсутствие. Полиморфизм и дегенерация клеток. Сглаженность поверхности клеток, гиперрефлективность клеток (признаки атрофии). Уменьшение плотности эпителиоцитов. Увеличение ядер в размерах, неравномерное их распределение. Образование высокорелефлированных депозитов (отложения железа).
базальная мембрана	Утолщение базальной мембраны с отложением депозитов и неравномерная рефлективность.
Боуменова мембрана	Неравномерное утолщение, местами отсутствие (разрывы). «Врастание» (инвагинация) эпителия в разрывы или «выпадение» подлежащего коллагена и кератоцитов стромы. Помутнения серого цвета, разбросанные в виде мозаики.

<p>Строма, в том числе:</p>	<p>Истончение стромы, гомогенизация (бесструктурность) с помутнением и гиперрефлексивностью, преимущественно в передних отделах. Скопления клеток (кластеры) в передних отделах стромы. Складчатость (Z-образные складки) и микрострии (микротрещины экстрацеллюлярного матрикса), преимущественно в задних отделах. Нарушение архитектоники волокнистых структур. Увеличение межфибриллярных промежутков, образование «лакун» и ячеистых структур («разрежение» стромы). Отек при разрывах десцеметовой мембраны. Наличие фибробластов и фибробластоподобных клеток в строме (фибротизация стромы), преимущественно в передних отделах. Иглообразные образования, ориентированные в различных направлениях, в задней строме (предположительно, видоизмененные ядра кератоцитов).</p>
<p>кератоциты</p>	<p>Снижение плотности клеток с уменьшением их количества, преимущественно в задних отделах. Повышенная рефлексивность клеток. Увеличение количества активированных кератоцитов (кератоцитов с различной яркостью). Изменение формы и нарушение организации (дезориентация) клеток. Дегенеративные изменения клеток. Гиперрефлексивность ядер и структурные изменения со снижением четкости их границ. Изменение формы и ориентации ядер кератоцитов (утонышение и удлинение ядер, вертикальная ориентация, «выстраивание» в линию чаще по вертикальной оси).</p>
<p>межклеточное вещество (экстрацеллюлярный матрикс), включая коллагеновые волокна и основное вещество</p>	<p>Нарушение прозрачности (помутнение, отек, хейз) – предположительно из-за нарушения ортогонального расположения пластин коллагена, уменьшения количества пластин, снижения объемной доли основного вещества, снижения объемной доли коллагеновых волокон и неравномерного распределения протеогликанов и гликопротеинов. Иррегулярность, уплотнение, нарушение организации, целостности и архитектоники коллагеновых волокон. Крупные гиперрефлексивные полосы в задних отделах стромы. Микрострии (микротрещинами экстрацеллюлярного матрикса). Возможно «выпадение» (инвагинация) коллагеновых волокон в разрывы боуеновой мембраны.</p>
<p>Десцеметова мембрана</p>	<p>Волнообразные складки (изгибы, стрии Vogt). Разрывы (трещины), утолщение, отслоение и рубцевание. Уплотнение и гиперрефлексивность.</p>
<p>Эндотелий (эндотелиоциты)</p>	<p>Повышение плеоморфизма (полиморфизм, большая вариабельность формы клеток, нарушение и снижение гексагональности, удлинение клеток) и увеличение полимегатизма (большая вариабельность размеров клеток, увеличение размеров). Местами увеличение плотности клеток (усиление эндотелиального рефлекса), развитой рельеф (уплощение одних клеток и отек других, появление групп крупных и мелких клеток), неравномерное расширение межклеточных пространств и отсутствие четких границ между клетками. Нарушение клеточной морфологии эндотелиоцитов: плеоморфизм ядер и признаки апоптоза. Уменьшение плотности эндотелиоцитов. Потеря эндотелиальных клеток с эксцессами десцеметовой мембраны (англ. «endothelial guttata»).</p>

Нервные волокна	<p>Утолщение и отек нервных (поверхностных суббазальных и глубоких стромальных) волокон с их проминенцией, НВР становятся выразительно изогнутыми и «четкообразными».</p> <p>Гиперактивация стромальных нервов.</p> <p>Структурные изменения вдоль нервных волокон.</p> <p>Сопровождение нервных волокон кератоцитами.</p> <p>Снижение плотности (длинных) нервных волокон суббазального сплетения и их ветвей (уменьшение количества основных нервных волокон, уменьшение числа ответвлений нервных волокон).</p> <p>Уменьшение длины нервных волокон суббазального сплетения (уменьшение общей длины всех нервных волокон и ветвей).</p> <p>Нарушение архитектоники и ориентации нервов суббазального сплетения, чрезмерное и аномальное их ветвление и извитость. Нарушение нормального паттерна преимущественной вертикальной ориентированности нервов в виде витков–завитков–водоворота (англ. «clockwise whorl-like pattern»).</p> <p>Извилистая сеть нервных волокон, замкнутые петли и резко обрывающиеся суббазальные нервные волокна в зоне вершины конуса. Циркулярная (концентрическая) ориентация нервных волокон у основания конуса вдоль основания конуса.</p>
------------------------	---

КМР дает возможность не только прижизненно визуализировать с высоким разрешением ткани роговицы при КК, благодаря чему изучать ультраструктурные изменения и механизмы, лежащие в основе развития этого заболевания, но также – изучать морфологические изменения, вызванные кросслинкингом роговичного коллагена (КРК), что необходимо для мониторинга патологического процесса, оценки эффективности проводимого лечения и определения дальнейшей тактики ведения пациентов. КРМ позволяет достоверно подтверждать терапевтическую эффективность, этиотропную и патофизиологическую ориентированность и обоснованность проведения КРК при лечении пациентов с КК, исследовать особенности биологического воздействия этого метода лечения на ткани роговицы и разрабатывать новые наиболее эффективные модификации и протоколы операции.

В офтальмологической практике необходимость точной верификация диагноза возникает при решении вопроса о возможности проведения хирургического вмешательства с рефракционной целью (лазерная коррекция зрения). При отсутствии кератотопографических проявлений КК были предприняты попытки выявления признаков этого заболевания (и рисков его

развития) при помощи специфических методов исследований – КМР, генетического типирования, анализа биомеханических свойств роговицы и абэррометрии роговицы. Однако, они не являются в достаточной мере чувствительными и специфичными, и, несмотря на то что характерные для КК особенности были хорошо изучены и подробно описаны, широкого распространения в рутинной клинической практике эти методы не получили [5, 64, 91, 92, 104, 107, 108, 115, 116, 132, 233, 247, 251, 267].

1.1.4. Классификация КК за несколько десятилетий претерпела ряд изменений. Классифицируют форму КК по типу протрузии (морфологической форме, кератотопографическому паттерну): островершинный, туповершинный, пикообразный и низковершинный; овальный, сосцевидный и круглый (шарообразный); куполообразный и колоколообразный. Кроме того, необходимо принимать во внимание, что термин «кератоконус» может быть зачастую применим к первичным кератэктазиям – «истинный» (первичный) КК, и ко вторичным кератэктазиям – посттравматической, поствоспалительной или постхирургической (ятрогенной) природы. «Острый» КК – или гидропс (водянка) роговицы, внезапно развившееся в результате разрыва десцеметовой мембраны состояние. «Задний» КК – термин, применимый в тех клинических ситуациях, когда признаки эктатического процесса выявляются только на кератотопограммах задней поверхности роговицы [1, 28, 31, 33, 93, 98, 107, 109, 116, 117, 123, 161, 178, 224, 233, 235, 251, 267].

Стадирование патологического процесса при первых классификациях: М. Amsler (1961), З.Д. Титаренко (1982), Ю.Б. Слонимский (1992), J.H. Krumeich (1998), М.Ном и А.S. Bruce (2006), Т.Д. Абугова (2010) и др. – в отсутствие высокотехнологичных кератотопографических методов диагностики преимущественно базировалось на клинической картине с учетом остроты зрения, биомикроскопической симптоматики и преломляющей силы роговицы по данным кератометрии. К настоящему времени разработан ряд авторских классификаций КК, варьирующих в

зависимости от учитываемых критериев и целей применения, – основывающихся преимущественно на результатах кератотопографии и кератопахиметрии [1, 28, 31, 33, 93, 98, 107, 109, 116, 117, 118, 123, 161, 178, 224, 233, 235, 251, 267].

M. Amsler – J.H. Krumeich (1998)

Стадия	Критерии
I	Эксцентричное укручение Миопия или астигматизм <5 дптр Средняя преломляющая сила роговицы <48 дптр
II	Миопия или астигматизм 5–8 дптр Средняя преломляющая сила роговицы <53 дптр Минимальная толщина роговицы >400 мкм
III	Миопия или астигматизм 8–10 дптр Средняя преломляющая сила роговицы >53 дптр Минимальная толщина роговицы 300–400 мкм
IV	Средняя преломляющая сила роговицы <55 дптр Рубцы роговицы Минимальная толщина роговицы <200 мкм

Global Keratoconus Foundation (2014)

Стадия	Средняя преломляющая сила роговицы	Минимальная толщина роговицы
Легкая	<45 дптр	543 мкм
Средняя	45–52 дптр	506 мкм
Развитая	52–65 дптр	473 мкм
Тяжелая	>62 дптр	446 мкм

M.M. Belin «ABCD» (2020)

Стадия	A Радиус кривизны передней поверхности роговицы	B Радиус кривизны передней поверхности роговицы	C Минимальная толщина роговицы	D Максимально скорректированная острота зрения вдаль	Рубцевание
I	>7.05 мм (<48.0 дптр)	>5.70 мм (<59.25 дптр)	>450 мкм	<20/20 (<1.0)	-, +, ++
II	>6.35 мм (<53.0 дптр)	>5.15 мм (<65.5 дптр)	>400 мкм	<20/40 (<0.5)	-, +, ++
III	>6.15 мм (<55.0 дптр)	>4.95 мм (<68.5 дптр)	>300 мкм	<20/100 (<0.2)	-, +, ++
IV	<6.15 мм (>55.0 дптр)	<4.95 мм (>68.5 дптр)	= 300 мкм	<20/400 (<0.05)	-, +, ++

В настоящее время в клинической работе появилась возможность пользования классификациями на базе компьютерных кератотопотографов. Стадирование КК происходит в автоматическом режиме при помощи программного обеспечения диагностической платформы.

В офтальмологической практике также встречается термин «клинически выраженный», или «проявленный» КК («манифестная» форма), а также ряд терминов, семантически предполагающих случаи кератэктазии с нетипичной симптоматикой или представляющие сложности при верификации диагноза. Как правило, когда КК характеризуется типичным прогрессирующим течением и характерной клинической картиной (постепенное увеличение силы иррегулярного роговичного астигматизма с соответствующим снижением зрительных функций), то диагностика заболевания не представляет особых трудностей (при развитых стадиях этого заболевания и/или наличии специфических проявлений, таких как прогрессирование астигматизма, характерные показатели авторефрактокератометрии, патогномоничная биомикроскопическая картина роговицы и кератотопографический паттерн кератэктазии). Тем не менее, встречаются случаи КК, когда заболевание не имеет типичных клинических проявлений: отсутствует явная манифестная клиническая картина (аметропии не прогрессирует, зрительные функции сохраняются стабильными на протяжении многих лет, а параметры роговичного астигматизма не имеют явных признаков иррегулярности) или заболевание присутствует на самом начальном этапе своего развития (кератотопографические признаки еще не проявились, а ультра- и микроструктурные дегенеративно-дистрофических изменения в тканях роговицы не являются специфическими и патогномоничными признаками). В таких случаях используется ряд терминов и определений: «субклинический» КК, «преклинический», «доклинический», «латентный», «скрытый», «начальный», «ранний», «топографический», «абортивный», «спящий»,

«стертый», «несостоявшийся», «несвершившийся», «незавершенный», «forme fruste», «подозрение на КК», – но в различных контекстах и с разными смысловыми значениями [1, 5, 14, 18, 30, 50, 53, 59, 64, 73, 76, 78, 91, 92, 101, 107, 108, 109, 110, 116, 132, 137, 143, 145, 149, 150, 164, 170, 172, 176, 177, 183, 186, 201, 215, 219, 220, 223, 227, 231, 232, 233, 235, 247, 261, 266].

1.1.5. ССГ при КК. По наблюдениям ряда авторов, КК зачастую сопровождается симптомами синдрома «сухого глаза» (ССГ), при этом частота ССГ при кератэктазии выше по сравнению с популяцией здоровых лиц. Более чем в 80% случаев у пациентов с КК было выявлено снижение показателей теста Ширмера, времени разрыва слезной пленки, а также увеличение баллов по результатам опросника «OSDI» (от англ. «ocular surface disease index»). При этом, выраженность ССГ у пациентов с КК нарастает по мере прогрессирования кератэктазии. Кроме того, тяжесть течения ССГ при КК может быть усилена ятрогенно. Ношение назначаемых с целью коррекции иррегулярного астигматизма жестких газопроницаемых контактных линз (ЖГКЛ) сопряжено с увеличением жалоб пациентов. Проводимые лечебные вмешательства, такие как кросслинкинг роговичного коллагена (КРК) и имплантация интрастромальных роговичных сегментов (ИРС) или колец (ИРК), также приводят к усугублению проявлений ССГ при КК [40, 46, 66, 107, 114, 116, 128, 129, 130, 133, 140, 141, 142, 148, 161, 229, 233, 241, 248, 251, 267, 269, 271].

При этом в рамках международного исследования «Кератоконус и эктатические заболевания: глобальный консенсус» ведущие эксперты пришли к заключению, что прямой связи между ССГ и эктатическими заболеваниями роговицы не существует. Тем не менее, все согласились с тем, что пациентам с КК следует назначать слезозаместительную и репаративную терапию без консервантов для уменьшения раздражения глазной поверхности и предотвращения микротравм эпителия [161]. Подобные противоречивые заключения возникают вследствие малоизученности

этиопатогенетических аспектов ССГ как при первичных, так и при вторичных кератэктазиях, что обуславливает сложности выбора оптимального алгоритма лечебных мероприятий.

Обществом специалистов по изучению Слезной Пленки и Глазной Поверхности (*The Tear Film & Ocular Surface Society, TFOS*) в 2017 г. в ходе Второго Международного Симпозиума по Синдрому Сухого Глаза (*The 2017 International Dry Eye WorkShop, DEWS II*) было принято определение, согласно которому: «синдром сухого глаза (ССГ) – мультифакториальное заболевание глазной поверхности, характеризующееся потерей гомеостаза слезной пленки, и сопровождающееся характерными глазными симптомами, причинами которых служат нестабильность слезной пленки и гиперосмолярность, воспаление и повреждение глазной поверхности, а также нейросенсорные нарушения». Таким образом, нарушение стабильности прероговичной слезной пленки названо одним из основных признаков и базовых звеньев в «поточном круге» этиопатогенеза ССГ [122, 135].

Гомеостаз прероговичной слезной пленки зависит от множества факторов, таких как: уровень базальной и рефлекторной слезопродукции, состояние эпителия и муцинового гликокаликса роговицы и конъюнктивы, конгруэнтность структур глазной поверхности, факторы окружающей среды, состав и свойства муцинового, водного и липидного компонентов слезной пленки. Существует ряд диагностических функциональных тестов, позволяющих оценивать состояние прероговичной слезной пленки, таких как: измерение времени разрыва слезной пленки, термография, определение скорости испарения слезы, изучение состава и свойств слезной жидкости, оценка функции мейбомиевых желез и др. Выявление признаков нарушения стабильности прероговичной слезной пленки является фундаментальным критерием при диагностике ССГ, позволяющим не только верифицировать диагноз, но и уточнять форму заболевания: преимущественно эвапоративная или преимущественно вододефицитная, что определяет в дальнейшем тактику ведения и лечения пациентов. Стабильность прероговичной слезной

пленки зависит от множества факторов: состояние эпителия и муцинового гликокаликса роговицы, форма роговицы, конгруэнтность структур глазной поверхности, факторы окружающей среды, осмолярность, состав муцинового и водного компонентов и проч., но основным фактором является липидный слой слезной пленки. Именно липидный слой стабилизирует слезную пленку на поверхности роговицы и предупреждает чрезмерное испарение влаги с глазной поверхности. Оценивать состояние липидного слоя прероговичной слезной пленки можно путем клинических методов исследования мейбомиевых желез, например, при помощи мейбографии или биомикроскопии век, устьев желез и интермаргинального пространства век. Однако эти методики дают только косвенное представление о составе и свойствах липидного слоя прероговичной слезной пленки [55, 253, 254].

Этиопатогенез ССГ при КК. Особенности клинической картины ССГ при КК обусловлены рядом факторов, таких как: нарушение сферичной формы роговицы, морфологические изменения роговичного эпителия и структурные аномалии нервных сплетений роговицы, а также зрительное переутомление (астенопия) и сопутствующая общесоматическая патология, относящаяся в том числе к факторам риска развития КК. Выраженность структурных и морфологических изменений роговицы увеличивается по мере прогрессирования кератэктазии [107, 116, 122, 135, 233, 251, 253, 267].

Конусовидная деформация роговицы при КК приводит к нарушению конгруэнтности структур глазной поверхности, что препятствует физиологичному распределению слезной пленки по поверхности роговицы во время мигательных движений век. Нарушение сферичности роговицы приводит к перераспределению сил поверхностного натяжения в слезной пленке, что сопровождается снижением ее стабильности. Уменьшение времени разрыва прероговичной слезной пленки – является одним из патогномоничных признаков нарушения гомеостаза глазной поверхности при ССГ [122, 253, 254].

Морфологические и ультраструктурные изменения эпителия роговицы при КК весьма разнообразны, и преимущественно локализируются в области вершины кератэктазии. При помощи конфокальной микроскопии *in vivo* были выявлены: иррегулярность толщины эпителия, спиралевидная организация клеток вокруг вершины конуса, уменьшение плотности эпителиоцитов, полиморфизм и дегенерация клеток, ослабление межклеточных контактов с разрывами слоев и десквамацией эпителиоцитов, отложение депозитов, инвагинации эпителия в разрывы боуменовой мембраны. Морфологические изменения роговичного эпителия препятствуют здоровой адгезии прероговичной слезной пленки, что в конечном итоге приводит к типичному симптомокомплексу ССГ [2, 34, 43, 47, 49, 54, 55, 71, 80, 83, 88, 107, 116, 120, 122, 135, 146, 147, 158, 160, 165, 182, 190, 198, 200, 207, 210, 211, 212, 213, 233, 246, 251, 252].

При помощи конфокальной микроскопии возможна визуализация нервных волокон роговицы при КК. Для этого вида кератэктазии характерны структурные изменения, утолщение, изогнутость и четкообразность нервных волокон, их проминенция, снижение плотности нервных стволов и их ветвей, аномальное ветвление. Нарушение архитектоники нервных волокон проявляется в виде циркулярной их ориентации у основания эктазии [207, 210, 211, 212, 213]. Расстройство иннервации роговицы приводит к нарушению чувствительности роговицы, что ведет к нарушению прероговичной слезной пленки [140]. Однако нарушение чувствительности роговицы может быть связано не столько с иннервацией роговицы, сколько с состоянием прероговичной слезной пленки. Соответственно, интерпретация результатов эстеziометрии требует понимания и корректировки [14, 97].

Общеизвестно, что нарушение иннервации роговицы, например, в результате интраоперационной травматизации, может приводить к нарушению гомеостаза глазной поверхности и снижению стабильности прероговичной слезной пленки, что проявляется в развитии вторичного или искусственного ССГ, и LASIK-индуцированная нейротрофическая

эпителиопатия служит тому ярким примером [39]. Можно предполагать, что КРК как метод хирургического вмешательства на роговице имеет определенное влияние на состояние глазной поверхности и гомеостаз слезной пленки [220, 248, 256]. По результатам ряда исследований, посвященных изучению состояния структуры роговицы с применением конфокальной микроскопии, было выявлено транзитное исчезновение нервов в поверхностных слоях роговицы [211, 198].

При импрессионном цитологическом исследовании при КК выявляют проявления эпителиопатии не только со стороны роговицы, но и конъюнктивы. Типичными для КК стали такие морфологические аномалии как: дезорганизация клеточных слоев, повышенная десквамация эпителиоцитов, уменьшение рядности и количества клеток, снижение плотности межклеточных контактов, локальные дистрофические изменения эпителиоцитов, клеточный плеоморфизм с признаками кератинизации, ядерный полиморфизм, снижение числа бокаловидных клеток, участки заместительной гиперплазии бокаловидных клеток, умеренная лейкоцитарная инфильтрация, наличие погибших полиморфонуклеарных лейкоцитов, уменьшение количества муцинов, присутствие слизистых нитей и клеточного детрита [46, 130, 142].

Изменение свойств и состава слезной жидкости, наличие иммунных маркеров и медиаторов воспаления в слезе при КК подтверждают нарушения биохимических и метаболических реакций, окислительных процессов и реакций энергообразования, процессов ката- и анаболизма со стороны тканей глазной поверхности. Идентичные отклонения обнаруживают и при ССГ; при этом они являются типичными патофизиологическими проявлениями «сухого глаза» [6, 122, 129, 130, 253, 271].

Наличие иррегулярного астигматизма, зачастую не подлежащего должной оптической коррекции, также способствует появлению астигматических жалоб и развитию симптомокомплекса ССГ [35, 36, 37, 68, 122].

Ассоциация КК с рядом аутоиммунных, атопических и эндокринных нарушений, могущих самостоятельно приводить к развитию ССГ, подтверждает гипотезу о возможном смешанном многофакторном генезе ССГ при КК и объясняет разнообразие клинических проявлений и частое отсутствие корреляции степени тяжести симптомов ССГ со стадией кератэктазии по данным ряда авторов [6, 46, 66, 122, 140].

Клинические проявления ССГ при КК. При КК пациенты, как правило, предъявляют жалобы, характерные для ССГ, на глазной дискомфорт, зрительные сложности, симптомы воспаления и психологические проявления. По данным опросника «*OSDI*», индекс повреждения глазной поверхности при КК превышает здоровую норму в несколько раз [35, 36, 37, 66, 68, 114, 130, 140, 254].

При биомикроскопии у пациентов с КК визуализируют явления эпителиопатии в виде шероховатости и точечных дефектов, а также характерные для «сухого кератоконъюнктивита» особенности конъюнктивы. При помощи флюоресцеинового теста и окраски бенгальским розовым определяют не только изменение эпителия роговицы, но и конъюнктивы, что характерно для ССГ [46, 129, 130, 142].

Функциональные тесты при КК в большинстве случаев говорят о снижении уровня секреции слезной жидкости и о снижении стабильности прероговичной слезной пленки. Время разрыва слезной пленки, в т.ч. определяемое посредством пробы Норна, при КК существенно снижено по сравнению с нормой. Снижение стабильности прероговичной слезной пленки при КК может быть связано с патологическими морфологическими изменениями эпителиоцитов роговицы, а именно – с альтерацией трансмембранных муцинов эпителиальных клеток, отвечающих за гидрофильность роговицы. Эпителиопатия роговицы с нарушением ультраструктуры и свойств трансмембранных муцинов приводят к снижению сил межмолекулярного взаимодействия и уменьшению смачивания роговицы со снижением адгезии слезной пленки к роговице [46, 66, 114, 129, 142].

Результаты пробы Ширмера при КК свидетельствуют о снижении суммарной слезопродукции [46, 66, 128, 129, 140, 142]. В то же время по данным других авторов нарушение стабильности слезной пленки происходит на фоне нормального объема продукции слезной жидкости по результатам лакримальной ОКТ-менискометрии или теста Ширмера [66, 114]. Подобное несоответствие в полученных результатах исследований может быть объяснено и связано с наличием сопутствующих общесоматических заболеваний, снижающих секрецию слезной жидкости [6, 46].

Клинически при КК выявляют нарушение чувствительности роговицы. По данным эстезиометрии при этом виде кератэктазии имеет место повышение порога восприятия к механическим, химическим и температурным раздражителям [142, 140].

По мнению большинства авторов, тяжесть проявлений ССГ коррелирует со степенью тяжести КК [142]. Некоторые авторы не выявили достоверной связи между симптомами ССГ и стадией КК [46, 140]. В клинической практике необходимо принимать во внимание тот факт, что симптомы ССГ при КК могут быть проявлением других офтальмологических заболеваний и системных нарушений [6, 46].

1.2. Современные методы лечения при кератоконусе

Ведение пациентов с КК имеет своей целью предупреждение прогрессирования кератэктазии и коррекцию зрительных функций с сохранением трудоспособности и качества жизни. Все современные методы лечения, применяемые при КК, можно разделить на нехирургические и хирургические.

1.2.1. Нехирургические методики предполагают по сути оптическую коррекцию очковыми или контактными линзами [5, 28, 31, 33, 72, 80, 81, 99, 107, 116, 123, 129, 145, 148, 161, 199, 224, 233, 251, 267, 271].

Очковая коррекция подходит для оптической реабилитации пациентов с КК на начальных стадиях патологического процесса и/или при непрогрессирующем течении заболевания.

Мягкие контактные линзы могут быть рекомендованы пациентам с КК так же на начальных этапах заболевания, когда профиль роговицы еще позволяет подобрать торическую линзу с сохранением правильной посадки.

Жесткие газопроницаемые роговичные (корнеальные) контактные линзы на сегодняшний день являются самым распространенным и оптимальным средством оптической коррекции зрения при КК. Они корригируют сферический компонент аметропии, восстанавливают регулярность передней поверхности роговицы, компенсируют aberrации оптической системы глаза, уменьшают анизейконию, повышают качество ретинального изображения, восстанавливают бинокулярный характер зрения и позволяют добиться высокой остроты зрения даже при выраженных стадиях кератэктазии. Недостатком этого типа оптической коррекции является постоянно оказываемое на роговицу механическое давление и трение, в связи с чем снижается переносимость этих линз, развиваются симптомы «ССГ» и повышается риск рубцевания тканей роговицы.

Мнения различных авторов в плане стабилизирующего эффекта от ношения таких линз расходятся. Некоторые исследователи сообщают о стабилизации КК у пациентов, пользующихся жесткими газопроницаемыми контактными линзами, другие считают, что ношение контактных линз наоборот способствует прогрессированию кератэктазии.

«*Piggyback*»-системы представляют собой комбинации жесткой и мягкой контактных линз, при которой поверх обеспечивающей комфорт мягкой линзы фиксируется обеспечивающая качество зрения жесткая.

Технические сложности в практической реализации делают системы типа «piggyback» доступными далеко не для всех пациентов.

Гибридные линзы соединяют в своем дизайне жесткую центральную часть и мягкую «юбку» на периферии. Однако такие линзы сложны для изготовления, а при использовании зачастую расходуется контакт между мягкой и жесткой частями линзы.

Жесткие газопроницаемые корнеосклеральные (полусклеральные) и склеральные линзы исключают механическое воздействие и травмирование центральной области роговицы, так как опора линзы распределяется за ее пределы – на периферию роговицы и на склеру. Линзы этого дизайна последнее время приобретают все большее распространение, однако подбор и изготовление таких линз является достаточно трудоемким процессом, а некоторые пациенты испытывают сложности в пользовании этими линзами по причине их большого диаметра.

1.2.2. Хирургические методики направлены на изменение микро- и макроструктуры роговицы с целью стабилизации кератэктазии и/или улучшения зрительных функций [5, 28, 31, 33, 57, 59, 60, 61, 62, 65, 77, 81, 89, 90, 93, 99, 102, 107, 116, 130, 145, 161, 199, 224, 233, 234, 251, 267].

Рибофлавин-сенсibilизированный ультрафиолетовый кросслинкинг роговичного коллагена (КРК) получил на сегодняшний день наиболее широкое распространение при лечении пациентов с прогрессирующим КК. Эта минимально инвазивное хирургическое вмешательство направлено на увеличение биомеханической прочности стромы роговицы за счет молекулярной стабилизации ее коллагеновых волокон. Рибофлавин-сенсibilизированный ультрафиолетовый кросслинкинг – единственный патогенетически ориентированный метод лечения, который проводят с целью замедления или полноценной остановки прогрессирования кератэктазии, во избежание радикального хирургического лечения (см. ниже).

Эксимер-лазерные кераторефракционные вмешательства «поверхностного» типа, такие как фоторефракционная кератэктомия (ФРК), могут быть выполнены при КК с целью коррекции аметропии. Эта же хирургическая техника может быть по сути рассмотрена как фототерапевтическая кератэктомия (ФТК), или как сочетанное хирургическое вмешательство в виде одномоментной фоторефракционной и фототерапевтической кератэктомии. Теоретически этот способ хирургического лечения помогает скорректировать аномалии рефракции и одновременно стабилизировать патологический процесс за счет формирования в результате лазерной абляции (фотоабляции) поверхностных «нежных» субэпителиальных помутнений роговицы (формирование фиброцеллюлярной мембраны). Однако, возможность применения этой методики при КК ограничена выраженностью миопического компонента, высокой астигматической составляющей, иррегулярностью роговицы и уменьшенной толщиной роговицы.

Факоэмульсификация прозрачного хрусталика с имплантацией торической интраокулярной линзы может быть рассмотрена в качестве хирургического метода коррекции зрения при КК. В таких случаях следует учитывать сложности в расчете силы имплантируемого «искусственного хрусталика», а также принимать во внимание тот факт, что после операции сохраняется иррегулярность кератоконусной роговицы и усиливаются и без того выраженные аберрации оптической системы глаза.

Сквозная (проникающая) кератопластика (СКП) является радикальным методом хирургического лечения при терминальных стадиях КК – при выраженном помутнении, рубцевании, истончении и угрозе перфорации роговицы. Операция проникающего (полостного) типа сопряжена с рядом побочных эффектов и тяжелых интра- и послеоперационных осложнений, таких как инфекционные эндофтальмиты и кератиты, реакция отторжения трансплантата, болезнь (несостоятельность) трансплантата, помутнение роговицы, васкуляризация трансплантата, высокая посткератопластическая

аметропия, осложнения операции в условиях «открытого неба» (риск выпадения стекловидного тела, травмы радужки и хрусталика, кровотечения), дезадаптация послеоперационной раны, спонтанное выраженное расширение зрачка (синдром Urrets-Zavalía), задержка эпителизации, эндотелиальная недостаточность и продолжительный реабилитационный период. Кроме того, даже после радикального лечения возможны рецидивы кератэктазии на донорском материале. Дополнительную сложность представляет ограниченный забор донорского материала. С развитием новых лазерных технологий стало возможным проведение СКП с применением фемтосекундного лазера.

Глубокая передняя послойная (ламеллярная) кератопластика отличается селективным принципом хирургической техники, подразумевающим удаление патологически измененной стромы роговицы при сохранении интактной десцеметовой мембраны с эндотелием роговицы. По сравнению с СКП эта операция носит более щадящий характер, отсутствует нарушение герметичности глазного яблока, уменьшаются риски интра- и послеоперационных осложнений и снижается частота реакции отторжения трансплантата. При всех достоинствах этой методики для пациента она предполагает хорошее владение хирургом мануальными навыками интраоперационного отслоения (пневмодиссекции «*big-bubble*») десцеметовой мембраны в виду отсутствия визуального контроля. В ФГБНУ «НИИГБ им. М.М. Краснова» была разработана новая модификация полной стромопластики роговицы с применением элемента вискоабляции – при помощи окрашенного вископрепарата. С развитием новых лазерных технологий стало возможным проведение фемтолазерной (фемтосекундной) послойной кератопластики.

Эпикератопластика заключается в подшивании к передней поверхности дезэпителизированной роговицы пациента биолинзы из донорской роговицы в целях уплощения эктазии и уменьшения иррегулярного роговичного астигматизма. Недостатком метода является медленное восстановление,

невозможность достижения оптимальной остроты зрения, снижение контрастной чувствительности, слабо прогнозируемый конечный результат, необходимость дополнительных швов сжатия и/или послабляющих надрезов для коррекции остаточного и/или послеоперационного астигматизма.

Интрастромальные (роговичные, стромальные) импланты (кольца и сегменты – ИРК и ИРС, соответственно) обеспечивают стабильное уменьшение сферического и астигматического компонентов. Имплантация сегментов или колец способствует уплощению центральной части роговицы, что и обеспечивает коррекцию рефракционных нарушений при КК. По мнению ряда авторов имплантация ИСК и ИРС способна приостановить прогрессирование кератэктазии за счет каркасных свойств имплантов, способствующих усилению прочностных биомеханических качеств роговицы. Обратимость процедуры в случае возникновения осложнений является неоспоримым преимуществом метода. Каналы для интрастромальных сегментов и колец формируют, как правило, с помощью мануальной техники. Самогерметизация туннельного разреза не требует наложения швов. В последние годы формирование интрастромальных тоннелей и карманов проводится с использованием фемтосекундного лазера. Фемтосекундный лазер обеспечивает большую точность и безопасность операции. Среди осложнений при имплантации ИРС и ИРК врачами-офтальмологами были отмечены: перфорация роговицы в области тоннеля, неполное формирование канала, дислокация сегментов, экструзия имплантатов, расплавление роговицы, ошибки расчетов, индуцированный астигматизм, появление у пациентов светобоязни и повышенной светочувствительности, снижение сумеречного зрения и «гало»-эффекты, отложение депозитов вокруг колец, появление хейза, развитие ССГ, неоваскуляризация роговицы, инфекционный кератит, язва роговицы.

Интраламеллярная кератопластика заключается в том, что роговичный трансплантат пересеивают в толщу расслаиваемой стромы роговицы. Лечебный эффект состоит в утолщении роговицы, уплощении вершины

эктазии и снижении степени астигматизма. Однако при значительном истончении роговицы выполнение этой операции становится невозможным. Из осложнений описаны: кератопатии, лизис трансплантата, высокая степень астигматизма и перфорации роговицы, фиброз в зоне интерфейса.

Бандажная лечебно-оптическая кератопластика (БЛОК) – новый метод хирургического лечения при КК, разработанный на базе ФГБНУ «НИИГБ им. М.М. Краснова». Суть метода заключается в восстановлении толщины роговицы в эктатической зоне путем интраламеллярной пересадки соответствующего по размерам роговичного трансплантата, который блокирует истонченный участок роговицы, выполняя роль бандажа.

На основании кератотопографии пациента трансплантат формируют из донорской роговицы при помощи фемтосекундного лазера, при помощи того же лазера формируют кольцевидный интрастромальный карман в роговице реципиента. Трансплантат вводят в интрастромальный карман и размещают в намеченном по результатам кератотопограммы секторе. Метод позволяет останавливать прогрессирование КК и корректировать остроту зрения за счет улучшения биомеханических свойств роговицы и выравнивания поверхности роговицы.

Фемтолазерная рефракционная аутокератопластика (ФРАК) является альтернативным методом хирургического лечения при далеко зашедших формах КК. Методика заключается в моделировании собственной роговицы с восстановлением более физиологичного профиля и ее оптических свойств, что технически является сложно выполнимой задачей. Хирургическое ремоделирование конически измененной роговицы посредством глубокой двухэтапной непроникающей резекции ее стромы. Преимуществами такой операции является непроникающий характер вмешательства, рефракционный корректирующий эффект с повышением остроты зрения, отсутствие необходимости в донорском материале, исключение риска иммунного отторжения трансплантата.

Комбинированное или сочетанное хирургическое лечение может быть рекомендовано пациентам при прогрессирующем течении КК. Такое лечение включает один из протоколов КРК и один из хирургических способов коррекции рефракционных нарушений. Чаще всего в разной временной последовательности комбинируют или одновременно сочетают КРК с интрастромальными имплантами ИРС и ИРК. Менее распространены комбинации и сочетания КРК с эксимер-лазерными кераторефракционными вмешательствами (ФРК или ЛАСИК). Такое сочетание оказывает не только лечебный эффект (улучшение биомеханических свойств роговицы, укрепление роговицы), но и корригирующий, рефракционный (выравнивание формы роговицы, улучшение зрения).

1.3. Кросслинкинг роговичного коллагена

Рибофлавин-сенсibilизированный ультрафиолетовый кросслинкинг («перекрестная сшивка–связывание» – от англ. «*cross-linking*») роговичного коллагена (КРК) – это минимально инвазивная хирургическая техника, направленная на повышение биомеханической прочности стромы роговицы за счет молекулярной стабилизации (перекрестной полимеризации) фибрилл коллагена, выполняемая с целью замедления или полной остановки прогрессирования кератэктазии [107, 116, 233, 234, 251, 267].

КРК впервые был предложен группой ученых из Германии и Швейцарии в 2003 году. Тогда был разработан стандартный, так называемый «Дрезденский», протокол проведения КРК, включающий три последовательных этапа хирургического вмешательства:

1. Деэпитализация центральной зоны роговицы диаметром 8–9(10) мм;
2. Насыщение (пропитывание) роговицы фотосенсибилизатором 0,1% раствором Рибофлавина с 20% раствором Декстрана на протяжении 30 минут

до УФА-облучения и каждые 5 минут во время самого УФА-облучения роговицы;

3. Освещение (облучение) роговицы ультрафиолетом-А длиной волны 370 нм с интенсивностью излучения 3.0 мВт/см^2 и общей дозой облучения 5.4 Дж/см^2 [238, 239, 255, 256, 257, 258].

Считается, что при КК в строме роговицы снижено количество естественных диагонально ориентированных связей между микрофибриллами коллагена, в результате чего нарушена организация коллагена в строме и, соответственно, снижена биомеханическая прочность роговицы. Суть кросслинкинга заключается в эффективной комбинации УФО и рибофлавина: рибофлавин, являясь индуктором активных форм кислорода, приводит к локальному потенцированию «обжигающего» УФ-воздействия на ткани роговицы, вследствие чего происходит формирование новых связей в структуре коллагеновых волокон. Физической основой метода КРК является фотодинамический эффект, непосредственно вызывающий структурные изменения в тканях роговицы (инжиниринг тканей) – к созданию дополнительных поперечных (электростатических, гидрофобных, водородных и ковалентных) внутри- и межмолекулярных химических связей в коллагеновых волокнах стромы. Серия фотохимических реакций приводит к фотополимеризации коллагена – формированию многочисленных поперечных «сшивок» в фибриллах коллагена стромы роговицы. Таким образом, происходит «уплотнение» коллагеновых волокон, сопровождающееся биомеханическим «упрочнением» тканей роговицы с повышением ее биохимической стабильности и биомеханической прочности [26, 29, 32, 38, 65, 70, 74, 75, 79, 80, 81, 107, 116, 233, 234, 251, 256, 257, 259, 267, 270].

Отдельного рассмотрения заслуживают вопросы клинической эффективности проводимого КРК. Существует много исследований, подтверждающих положительный послеоперационный результат в течение продолжительного периода наблюдения – стабилизацию кератэктазии,

повышение резистентности роговицы (увеличение биомеханической прочности), повышение зрительных функций, положительный рефракционный эффект по данным кератометрии и кератотопографии, уменьшение аберраций волнового фронта и улучшение биомеханических свойств роговицы [26, 29, 38, 58, 74, 77, 79, 80, 81, 107, 116, 126, 189, 197, 199, 233, 234, 251, 267].

Анатомические изменения в результате проведения КРК можно наблюдать при биомикроскопии на щелевой лампе и при оптической когерентной томографии – эпителизацию в пределах операционной зоны, послеоперационное помутнение роговицы и демаркационную линию, отграничивающую «обоженные» и «уплотненные» передние две трети роговицы от интактной задней трети [29, 65, 107, 116, 197, 233, 234, 251, 267].

Все вышеуказанные клинические эффекты свидетельствуют в пользу того, что на микроструктурном уровне методика КРК оказывает прямое воздействие на морфологию роговицы и на патогенетические механизмы, лежащие в основе развития КК.

1.3.1. Морфологические изменения в роговице при КК после КРК. По данным КМР проведение процедуры КРК приводит к существенным изменениям в операционной зоне роговицы со стороны всех ее морфологических структур. К настоящему времени многочисленными исследованиями были определены характерные структурные изменения роговицы *in vivo* в разные сроки наблюдения после перенесенного КРК.

Результаты основополагающих исследований в области рибофлавин-УФА-индуцированных морфологических изменений в тканях роговицы согласуются между собой; авторы последовательно излагают особенности структурных характеристик роговицы по данным КМР в разные сроки наблюдения (вплоть до нескольких лет) после проведения КРК в соответствии со стандартным дрезденским протоколом.

Эпителий. После проведения КРК эпителизацию роговицы наблюдают в период от двух до пяти дней [27, 43, 71, 196]. В раннем послеоперационном периоде (до семи дней) при помощи КМР удается визуализировать явления эпителиопатии в виде увеличения числа слущивающихся клеток, ярких ядер эпителиоцитов, полиморфизма клеток базального слоя и их различную контрастность. Спустя один месяц после проведения процедуры КРК явления выраженной эпителиопатии исчезают, эпителиоциты визуализируются с четкими границами, полиморфизм становится менее выраженным, ядра остаются гиперрефлективными. К трем месяцам после КРК эпителий почти достигает толщины эпителия здоровой роговицы, проходит расслоение базального эпителия и происходит сглаживание неровностей поверхности роговицы (послеоперационное моделирование эпителия). В последующие сроки наблюдения данная картина почти не изменяется [27, 196, 197, 198]. Клетки Лангерганса не определяются в первый месяц после КРК, их появление в операционной зоне роговицы можно видеть на втором–третьем месяце наблюдения [198].

Боуменова мембрана. Первоначально в боуменовой мембране наблюдают появление гиперрефлективных зон различной степени выраженности. Через один месяц после процедуры прозрачность боуменовой мембраны восстанавливается до предоперационного уровня. Картина остается неизменной на протяжении всего периода наблюдения [27].

Строма и кератоциты. В первые дни после КРК до завершения эпителизации (период от двух до пяти дней) наблюдают выраженный транзиторный отек наружных слоев стромы роговицы [71, 194]. После завершения эпителизации достоверно выявляют псевдокейс роговицы – помутнение поверхностного и среднего слоев стромы, обусловленное гибелью кератоцитов и развитием лакунарного отека в операционной зоне. Снижение числа (плотности) кератоцитов, вызванное их апоптозом (фотонекрозом), в передних и средних слоях стромы на глубине 200–300 мкм можно наблюдать уже с первых дней (в первую неделю) после КРК. При

КМР апоптоз кератоцитов визуализируется в виде множественной сетчатой структуры по типу «пчелиных сот», свидетельствующий о наличии лакунарного отека вокруг погибающих кератоцитов, что и обуславливает явления псевдохейза. При этом ядра кератоцитов в операционной зоне не визуализируются, или определяются разрозненными, предположительно фрагментированными. А в задних слоях стромы роговицы плотность кератоцитов после КРК не изменяется. Задние слои стромы роговицы, не подвергшиеся рибофлавин-УФА-индуцированной «сшивке», в принципе остаются интактными во все сроки наблюдения [27, 43, 71, 169, 179, 194, 198].

В течение первого месяца субэпителиальный псевдохейз роговицы сохраняется. К концу первого месяца в передних и средних слоях стромы роговицы появляются новые кератоциты [43, 71, 198].

На протяжении первых трех–четырёх месяцев наблюдения после КРК роговица постепенно восстанавливает свою прозрачность. Явления лакунарного отека постепенно уменьшаются, уменьшается сетчатая структура, строма становится более гомогенной. В операционной зоне отмечают регенерацию (репопуляцию) кератоцитов с появлением активированных кератоцитов [27, 71, 169, 194, 198]. Через три–четыре месяца в зоне воздействия на глубине до 300 мкм появляется складчатость, обусловленная так называемым «эффектом стягивания», возникающим в результате «сшивки» коллагена. При этом визуализируют уплотнение волокнистых структур в строме передней и средней трети роговицы. В ходе длительного наблюдения складчатость передних слоев стромы сохраняется в том же виде [27, 194].

К шести–двенадцати месяцам после перенесенного КРК плотность кератоцитов (популяция кератоцитов) полностью восстанавливается до предоперационного уровня, и остается неизменной в течение всего периода наблюдения. Также наблюдают повышение плотности (компактизацию) коллагеновых волокон и рефлективности

экстрацеллюлярного матрикса стромы роговицы на глубине до 350 мкм, что сопровождается значительным повышением прочности тканей роговицы [27, 43, 71, 169, 179, 196, 197, 198].

Как специфическое осложнение КРК иногда в строме роговицы можно визуализировать фибропластические изменения [71, 198].

При помощи КМР может быть хорошо визуализирована зона перехода «сшитых» передних и средних слоев стромы в интактные задние отделы роговицы – как демаркационная линия на глубине приблизительно 300 мкм уже через две недели после проведения КРК. Демаркационную линию можно определять как границу между подвергшейся кросслинкингу зоной («сшитыми» тканями роговицы) и интактной зоной («несшитыми» тканями): при этом «сшитые» ткани визуализируется как область помутнения в передней и средней строме роговицы, что соответствует зоне с сотовидным лакунарным отеком и апоптозом кератоцитов. В дальнейшем демаркационная линия при КМР может быть определена как зона перехода от морфологически здоровых кератоцитов к удлинённым гиперрефлективным иглообразным образованиям и крупным гиперрефлективным полосам [169, 198, 209].

Десцеметова мембрана. По результатам исследований не было выявлено достоверных изменений в области десцеметовой мембраны [27, 43, 71, 169, 194, 198].

Эндотелий. В послеоперационном периоде наблюдают предоперационное состояние клеток в зависимости от стадии КК. Эндотелий, не подвергшийся рибофлавин-УФА-индуцированной «сшивке», в принципе остаются неизменным во все сроки наблюдения [27, 43, 71, 169, 179, 194, 198].

Нервные волокна роговицы. В результате проведения КРК наблюдают потерю поверхностных (суббазальных) нервов (уменьшение их общего количества и снижение количества отростков от основных нервных стволов) [43, 169]. Активное восстановление их плотности (реиннервация) происходит

на втором–третьем месяце наблюдения из нативных субэпителиальных нервных скоплений путем активного прорастания нервных волокон и достигает предоперационного уровня к шести–двенадцати месяцам после перенесенного КРК с восстановлением их предоперационной аномальной морфологии и архитектоники [169, 196, 198, 211].

Таким образом, после рибофлавин-индуцированного ультрафиолетового кросслинкинга наиболее выраженные изменения визуализируют при помощи КМР в передней и средней строме роговицы; именно эта зона претерпевает значительное ремоделирование межклеточного вещества, выраженную клеточную трансформацию и преобразование биомеханических свойств в результате проводимого лечения. Изменения эпителия и боуеновой мембраны, наблюдаемые после КРК, предположительно носят вторичный характер, и являются следствием модифицирования стромы. Интактность задних слоев стромы, десцеметовой мембраны и эндотелия свидетельствует о безопасности процедуры и о возможности контроля степени и глубины фотополимеризации коллагена в строме роговицы. Следует отметить, что установленные морфологические изменения объясняют механизм стабилизации кератэктазии, эффективность проводимого КРК и улучшение клинической симптоматики.

1.3.2. Побочные эффекты и послеоперационные осложнения КРК. В настоящее время эффективность КРК по стандартному протоколу уже многократно была доказана; вместе с тем, имеются сообщения о том, что данное вмешательство может приводить к появлению выраженной боли и дискомфорта (роговичный синдром), временному снижению зрения, стромальным помутнениям роговицы, риску развития инфекционных осложнений (реактивация герпетического кератита и бактериальный кератит), образование периферических стерильных инфильтратов под покровной контактной линзой, развитие эндотелиальной недостаточности, нейродермит, развитие ССГ и непереносимость контактных линз. Ряд

нежелательных побочных эффектов и послеоперационных осложнений возникает после КРК вследствие удаления эпителия; при этом в доступной литературе опубликованы достаточно противоречивые исследования, посвященные изменению глазной поверхности и прероговичной слезной пленки у пациентов, перенесших эту операцию [77, 105, 139, 151, 157, 195, 234, 268].

ССГ после КРК при КК. В результате проведенного КРК по поводу КК в послеоперационном периоде можно наблюдать явления транзиторного ССГ, связанного как с интраоперационной травмой тканей роговицы, так и с назначением инстилляций лекарственных препаратов в послеоперационном периоде, в том числе глюкокортикостероидов, снижающих репаративные способности эпителия роговицы и способствующих появлению эпителиопатии со снижением времени разрыва слезной пленки и увеличением слезопродукции. В послеоперационном периоде после проведения КРК симптомы и проявления ССГ усугубляются в связи с механическим и физико-химическим (ультрафиолет-индуцированным) повреждением тканей и иннервации роговицы [40, 149, 219, 234, 241].

Морфологически реэпителизация роговицы после КРК наступает в течение двух–пяти дней после операции, а отечность передних слоев роговицы сохраняется в течение нескольких месяцев после КРК. Явления выраженной эпителиопатии уменьшаются спустя один месяц после проведения процедуры КРК, а к третьему месяцу после КРК толщина роговичного эпителия почти достигает здоровой нормы, происходит сглаживание неровностей поверхности роговицы. В результате проведения КРК наблюдают потерю нервных волокон роговицы; их активное восстановление (реиннервация) происходит на втором–третьем месяце наблюдения и достигает предоперационного уровня к шести–двенадцати месяцам после перенесенного КРК. В отдаленном послеоперационном периоде можно наблюдать стабилизацию зрительных функций и оптических (рефракционных свойств) роговицы с уменьшением ее преломляющей силы,

снижением кератотопографических индексов, сглаживанием вершины эктазии и уменьшением аберраций волнового фронта [27, 40, 43, 71, 196, 197, 198, 211, 234]. Все вышеуказанные структурные и функциональные изменения роговицы после КРК имеют результатом явления транзиторного послеоперационного ССГ.

В соответствии с приведенными доводами можно сделать вывод о нарушении стабильности слезной пленки в послеоперационном периоде в первую очередь из-за недостаточности эпителия роговицы и муцинового слоя прероговичной слезной пленки. Муциновый слой прекорнеальной слезной пленки состоит из свободного муцина и муцинового гликокаликса – трансмембранного муцина, связанного с поверхностным эпителием роговицы и удерживающего свободные муцины на гидрофобной поверхности клеток эпителия. Молекулы свободного муцина, связываясь с водой, формируют гель. Подобный муциновый комплекс придает слезной пленке вязкость и стабилизирует ее при мигательных движениях век, в противном случае слезная пленка моментально бы скатывалась с гидрофобной поверхности роговицы [44, 52, 56, 191, 243].

Нарушение муцинового гликокаликса и соответствующее ему снижение стабильности прекорнеальной слезной пленки может быть следствием посттравматической, нейротрофической или ятрогенной эпителиопатии. При хирургических вмешательствах на роговице неизбежно происходит травматизация нервных волокон, в результате чего в послеоперационном периоде наблюдают признаки нарушения иннервации роговицы [11, 13, 16].

При этом нарушение стабильности прероговичной слезной пленки может в свою очередь приводить к замедлению восстановления эпителиального слоя роговицы: в одном из исследований была определена обратная корреляция между временем разрыва слезной пленки и сроком полной эпителизации роговицы [261].

Однако, в доступной литературе имеются сообщения об успешном лечении транзиторного послеоперационного ССГ после КРК инстилляциями слезозаместительных препаратов на основе гиалуроновой кислоты и омега-3 жирных кислот, при этом было выявлено, статистически значимое увеличение времени разрыва слезной пленки и высоты слезного мениска в группе, где применяли капли, содержащие омега-3 жирные кислоты [262]. На основании последнего можно предполагать, что нарушение стабильности прероговичной слезной пленки в послеоперационном периоде обусловлено недостаточностью липидного слоя прероговичной слезной пленки

Кроме того, существует предположение, что длительное воздействие блефаростата во время выполнения КРК может приводить к истончению липидного слоя и нарушению гомеостаза слезной пленки, что подтверждается данными тиаскопии. При этом назначение в послеоперационном периоде слезозаместительного препарата на основе наноземульсии с содержанием липидов в ядре наночастиц, позволило значительно увеличить время разрыва слезной пленки и привело к восстановлению толщины липидного слоя слезной пленки до уровня дооперационных значений [40].

Согласно результатам исследований, опубликованным в доступной литературе, некоторые авторы сообщают о том, что достоверных изменений в субъективной симптоматике и в объективных показателях ССГ через три месяца после процедуры КРК выявлено не было; все параметры сохранялись неизменными в течение первого послеоперационного года. Сохранялись практически неизменными: индекс «OSDI», время разрыва слезной пленки, результаты теста Ширмера и осмолярность слезной жидкости, а также прокрашивание эпителия роговицы лиссаминовым зеленым, бенгальским розовым и флуоресцеином [219, 241].

1.3.3. Современные протоколы КРК. Существенным недостатком стандартного протокола КРК является выраженный роговичный симптом и

риск инфекционных осложнений в послеоперационном периоде. В настоящее время с целью снижения рисков послеоперационных осложнений и степени побочных эффектов активно ведется разработка и внедрение в клиническую практику новых методик и комбинаций КРК, оказывающих более щадящее и менее травматичное действие на роговицу. Оптимизация протоколов КРК касается времени и интенсивности воздействия на роговицу УФ-излучением, а также способов введения и особенностей фотосенсибилизатора. К современным модификациям КРК, введенным в клиническую практику, относят: трансэпителиальный кросслинкинг, локальные и персонализированные техники, ускоренные (акселерированные) методики, насыщение роговицы рибофлавином путем лекарственного электрофореза, введение рибофлавина в сформированный при помощи фемтосекундного лазера интрастромальный карман, применение при КРК новых фотосенсибилизирующих составов. Вместе с тем, сохранение интактным эпителия роговицы, уменьшение операционного поля, персонализация техник КРК, сокращение времени интраоперационного воздействия, направленные на ограничение травматического воздействия на роговицу, тоже могут приводить к нежелательным эпителиальным осложнениям, а также к недостаточной эффективности процедуры КРК [20, 21, 22, 23, 24, 29, 32, 41, 58, 60, 65, 69, 70, 74, 79, 106, 107, 111, 115, 116, 124, 125, 127, 131, 149, 153, 154, 156, 163, 173, 174, 175, 184, 185, 188, 193, 204, 205, 206, 214, 217, 220, 221, 222, 228, 233, 234, 236, 239, 240, 242, 244, 248, 250, 251, 260, 264, 265, 267].

Так в 2010 г. В.S.V. Wachler и соавт. предложили метод КРК без удаления эпителия, который был назван трансэпителиальным кросслинкингом роговичного коллагена (тКРК). В дальнейшем было проведено большое количество исследований относительно эффективности тКРК в аспекте остановки или замедления прогрессирования КК, и при этом были получены весьма противоречивые результаты [154, 174, 204, 205, 228, 236]. По данным КРМ и ОКТ после выполнения тКРК максимальная глубина лечебного воздействия составляла до 140 мкм, при этом апоптоз кератоцитов

был переменным, поверхностным и неравномерным, субэпителиальные и стромальные нервы не исчезали [106, 154, 193, 244, 260]. Также было показано, что улучшение биомеханических свойств роговицы происходит в большей степени после стандартного КРК, нежели после трансэпителиального протокола [259]. В то же время передняя часть стромы обладает значительно большей прочностью, чем средняя и задняя строма, и с этой точки зрения «укрепления» передней стромы в результате трансэпителиального КРК может быть вполне достаточно для лечебного эффекта операции [218]. Считается, что в послеоперационном периоде после тКРК сохранный эпителий выполняет защитную функцию и уменьшает послеоперационную боль и ощущение дискомфорта, но по этому вопросу разными исследователями были получены противоречивые данные [124, 153, 174, 188, 240, 264, 265]. Вместе с тем при проведении КРК по трансэпителиальному протоколу следует учитывать и негативное воздействие УФ-излучения на сам эпителиальный слой роговицы, приводящее к диффузному повреждению и апоптозу эпителиоцитов [125, 198, 242, 260]. Следует, однако, иметь в виду, что сравнение результатов проведенных исследований существенно затруднено в силу того, что дизайн работ и применяемые авторами протоколы КРК значительно отличаются.

Одним из ключевых моментов для успешности КРК является насыщение роговицы фотосенсибилизатором – рибофлавином, который, кроме того, экранирует подлежащие структуры глаза от УФ-облучения, поскольку в значительной мере увеличивает абсорбцию УФО передними слоями роговицы [239]. Рибофлавин легко проникает в строму роговицы после дебридмента, однако его гидрофильные и макромолекулярные свойства лимитируют его транспорт через интактный эпителий, являющийся по сути препятствием для полноценного пропитывания фотосенсибилизатором стромы на необходимую глубину. Именно по этой причине по мнению ряда исследователей и снижена эффективность трансэпителиального протокола КРК. В связи с этим высокую актуальность

приобрели разработки, направленные на повышение насыщаемости стромы роговицы рибофлавином при сохранном эпителии.

В итоге с целью повышения эффективности трансэпителиального протокола КРК было предложено несколько принципиальных подходов, облегчающих насыщение рибофлавином стромы роговицы – изменение химического состава раствора фотосенсибилизатора, изменение проницаемости самого эпителия и изменение способа насыщения роговицы фотосенсибилизатором.

Для улучшения проникновения рибофлавина в строму роговицы через интактный эпителий было предложено варьировать концентрацию и осмолярность раствора фотосенсибилизатора. Применение 0.5% гипотонического раствора рибофлавина показало эффективность подобного подхода [217, 240].

Для повышения эффективности тКРК можно добавлять в раствор фотосенсибилизатора специальные вещества, «разрыхляющие» плотные связи между эпителиоцитами – бензалкония хлорид (БАК), этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА) и трисаминометан (ТРИС) [69, 154, 156, 174, 184]. К сожалению, в некоторых случаях такое изменение состава может индуцировать появление эпителиопатии и дефектов эпителиального слоя. В одном из исследований было предложено вместо применения содержащего БАК раствора рибофлавина на протяжении всей процедуры, что является весьма токсичным для клеток эпителия, использовать двухэтапное насыщение роговицы рибофлавином: в течение первых четырех минут закапывают раствор рибофлавина, содержащий БАК, а в дальнейшем инстиллируют обычный раствор рибофлавина [242]. В отношении эффективности подобного подхода в плане стабилизации кератэктазии также были получены неоднозначные результаты [125, 174, 184, 236]. Однако следует принимать во внимание, что составы раствора рибофлавина значительно отличались в исследованиях, а это существенно затрудняло оценку результатов, стандартизацию протоколов и проведение сравнительного анализа.

Была показана возможность введения 0,1% раствора рибофлавина методом ванночкового электрофореза (ионофореза). Приложение слабого электрического тока обеспечивает трансэпителиальное прохождение рибофлавина в строму роговицы. Однако при этом могут возникать такие негативные явления, как дискомфорт, формирование дефектов эпителия и недостаточное насыщение стромы роговицы рибофлавином [242].

Известно, что суммарная доза облучения в 5,4 Дж/см² является достаточной и нетоксичной для стандартного КРК. При этом в эксперименте было показано, что эпителий роговицы ограничивает не только проникновение фотосенсибилизатора, но и проникновение УФ-излучения [173, 175, 214]. Таким образом, сохранение интактным эпителия при тКРК приводит к уменьшению оптимальной дозы общей энергии УФО, необходимой для получения максимального эффекта операции. Еще одно современное направление совершенствования и оптимизации протоколов КРК имеет целью повышение пред- и послеоперационного комфорта пациентов с уменьшением времени проведения операции. Так был предложен акселерированный (ускоренный) протокол КРК с использованием более мощного УФ-излучения, позволяющий сократить время проведения операции до пяти минут. В настоящее время существует множество протоколов с различными вариантами мощности и времени излучения, показавших различную эффективность согласно опубликованным в доступной литературе данным [24, 115, 163, 185, 222, 244].

Теоретически выигрышной может стать комбинация трансэпителиальной и акселерированной методик, при которой происходит достаточно поверхностное, но в то же время интенсивное «укрепление» передних слоев стромы роговицы. Вместе с тем, при таком подходе возможны осложнения в виде диффузной точечной эпителиопатии, отека роговицы и замедленного заживления эпителиальных дефектов. Кроме того спорна и эффективность этой методики в отношении стабилизации КК; прогрессирование кератэктазии после операции в этом случае может быть обусловлено недостаточной для фотохимических реакций концентрацией

кислорода в строме роговицы, в связи с тем, что кислород значительно быстрее истощается при интенсивном облучении в условиях ускоренного КРК, а интактный эпителий является барьером для диффузии кислорода [131, 156, 221, 242, 264, 265].

В определенной степени компромиссным решением в свете вопроса о необходимости дебридмента во время проведения КРК может быть или частичное удаление эпителия, или нарушение целостности эпителиального слоя. Частичное нарушение целостности эпителия с помощью различных механических устройств, например скарификатора, позволяющего выполнять дозированную альтерацию эпителия при отсутствии повреждения боуменовой мембраны и подлежащих слоев стромы роговицы [69]. Частичное удаление эпителия имеет место при проведении КРК по персонифицированному (локальному, топографически ориентированному) протоколу, впервые предложенному проф. С.И. Анисимовым и соавт. в 2011 г. При таком подходе лечебному воздействию подвергается только зона деэпителизации, остальная область роговицы остается интактной. Персонифицированный протокол показал свою эффективность не только как метод стабилизации КК, но и в качестве методики хирургической коррекции аметропий [20, 21, 22, 23, 24, 111, 127]. Однако этот протокол является весьма трудоемким и энергозатратным, что в определенной степени ограничивает его широкое распространение в клинической практике. В этой связи не менее интересным и перспективным может быть комбинация локального и трансэпителиального подходов, при которой деэпителизацию роговицы осуществляют локально в области протрузии, а УФ-облучение проводят по стандартным параметрам. Таким образом имеет место сочетание локального КРК в области кератэктазии с трансэпителиальным воздействием к периферии от области протрузии.

К настоящему времени значительно усовершенствованы методы диагностики КК и лечения пациентов с этим видом кератэктазии. Однако не существует единой точки зрения в отношении оптимальной тактики ведения пациентов, спорной остается и эффективность проводимой терапии в связи с отсутствием желаемых результатов. По этой причине лечебные мероприятия, направленные на стабилизацию и оптическую коррекцию КК, требуют дальнейшего изучения и совершенствования.

В последнее время ведутся активные исследования, открывающие дополнительные возможности применения КРК. Перспективными представляются дальнейшие разработки современных модификаций и комбинаций стандартного протокола КРК. Исключение этапа дезэпитализации (трансепителиальный КРК), изменение зоны рибофлавин-индуцированного ультрафиолетового кросслинкинга (персонализированный КРК), варьирование временем, интенсивностью и дозой УФА-облучения (ускоренный КРК), применение различных фотосенсибилизирующих препаратов (КРК тонких роговиц), интраоперационное использование контактных линз (КРК тонких роговиц), различная степень пропитывания роговицы фотосенсибилизатором, изменение формы и способа насыщения стромы фотосенсибилизатором (фемтосекундный КРК) и проч. – позволяют расширить спектр показаний и сферу применения КРК.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Все клинические исследования, результаты которых представлены в настоящей работе, были проведены в период с 2019 по 2022 г. на базе ФГБНУ «НИИГБ им. М.М. Краснова» с использованием инструментально-технического оснащения института. Включенные в исследование пациенты с КК наблюдались и были прооперированы в Отделе патологии оптических сред глаза. Все хирургические вмешательства выполнены одним хирургом (врач–офтальмолог офтальмохирург ст. научный сотрудник д.м.н. Бубнова И.А.), имеющим высокую квалификацию и значительный опыт проведения (более тысячи) операций по методикам КРК.

2.1. Клинический материал диссертационного исследования

С целью изучения клинической эффективности нового комбинированного протокола кросслинкинга роговичного коллагена (кКРК) и его влияния на состояние роговицы и прероговичной слезной пленки – в качестве клинического материала в настоящее исследование с были включены **30 глаз (30 пациентов)** с прогрессирующим КК I–III стадии в возрасте от 18 до 39 лет (в среднем $29,7 \pm 6,0$ года): 76,7% (23 глаза) – мужчин, и 23,3% (7 глаз) женщин.

Критерии включения пациентов в исследование:

- прогрессирующий КК I–III стадии;
- минимальная толщина роговицы более 400 мкм;
- локальный характер эктазии (до 4–5 мм).

Критерии исключения:

- противопоказания к проведению КРК (непереносимость рибофлавина, минимальная толщина роговицы менее 400 мкм, возраст менее 15 лет, низкая острота зрения с максимальной коррекцией, наличие рубцов роговицы, аллергический конъюнктивит);
- сопутствующие заболевания глазной поверхности;
- травмы глаза или офтальмологические операции в анамнезе;
- инстилляций лекарственных препаратов;
- ношение контактных линз;
- сопутствующие общесоматические заболевания, заболевания системного характера и применение лекарственных средств, которые имеют возможное влияние на результаты настоящего исследования.

2.2. Комбинированный протокол кросслинкинга роговичного коллагена

Всем пациентам была выполнена операция КРК по новому комбинированному протоколу (кКРК) – см. *Рисунок 1*.

Первым этапом после инстилляций местноанестезирующих капель раствора Проксиметакаина 0,5% («Алкаин», Alcon) механически **деэпителизировали роговицу в пределах 4–5 мм** (дебридмент) в области вершины кератэктазии в зависимости от ее расположения для обеспечения более щадящего воздействия на роговицу.

Вторым этапом строму роговицы **активно насыщали фотосенсибилизатором** – раствором Рибофлавина 0,1% (витамин В2) с раствором Декстрана 20% (протектор роговицы для кросслинкинга «Декстралинк», ГУ «Уфимский НИИГБ») путем инстилляций с **двухминутным интервалом** в течение 30 минут.

При этом, в области «*epi-off*» происходило насыщение рибофлавином на стандартной для классического КРК глубине – передние две трети стромы

роговицы. В области «*epi-on*» также происходило насыщение стромы роговицы рибофлавином, но более поверхностно – что характерно для трансэпителиального протокола КРК.

На третьем этапе зону роговицы диаметром 9 мм **облучали ультрафиолетовым светом по стандартным параметрам** в течение последующих 30 минут, продолжая инстилляцию раствора фотосенсибилизатора с двухминутным интервалом; в качестве источника УФО использовали «UV-X 1000» («IROC», Швейцария), излучающие УФ-диоды («LED») которого создают ультрафиолет спектра А (UV-A) с длиной волны 365 нм и мощностью 3,0 мВт/см² с общей дозой облучения 5,4 Дж/см²).

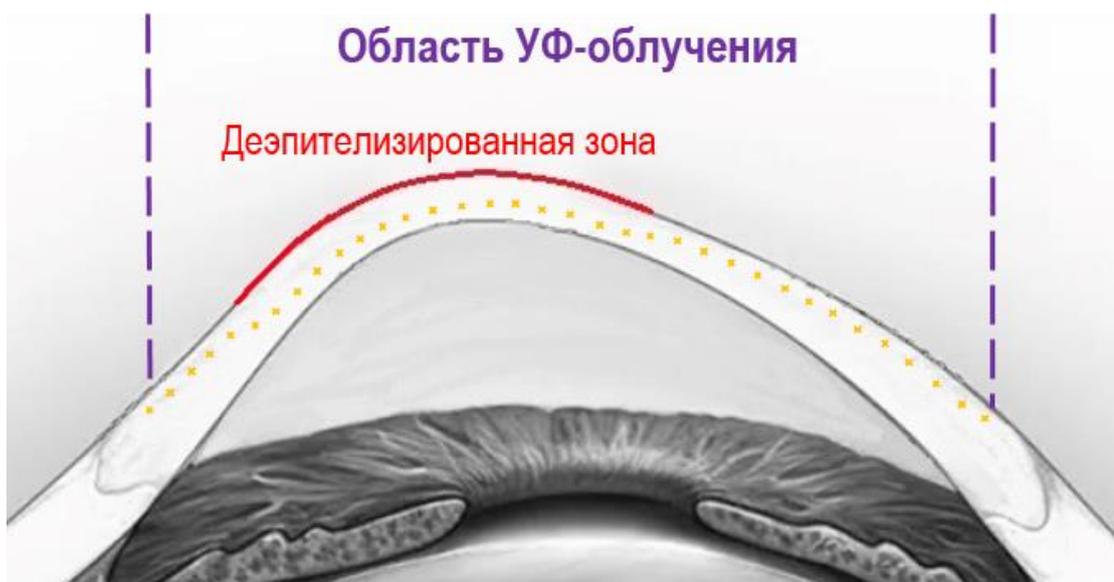


Рисунок 1. Схематическое пояснение методики КРК
Желтым пунктиром условно обозначена глубина фотохимического воздействия (демаркационная линия).

При этом на протяжении всей процедуры (30 минут до облучения и 30 минут УФ-воздействия) **каждые 5 минут продолжали инстилляцию анестетика, содержащего Бензалкония хлорид** в качестве вспомогательного вещества, с целью облегчения проникновения фотосенсибилизатора в строму роговицы в зоне с сохранным эпителием.

Операцию завершали инстилляцией раствора Хлорамфеникола 0,25% («Левомецетин», Лекко) и наложением бандажной мягкой контактной линзы.

В послеоперационном периоде назначали инстилляцию раствора Хлорамфеникола 0,25% («Левомецетин», Лекко) 4 р/сут 7 сут. Линзу удаляли после завершения эпителизации роговицы (в течение 2–5 дней); далее назначали глазной гель с Декспантенолом 5% («Корнерегель», Bausch&Lomb) 2 р/сут 7 сут и инстилляцию раствора Дексаметазона 0,1% («Офтан Дексаметазон», Santen) 4 р/сут 7 сут с последующей постепенной отменой в течение одной недели.

В отличие от «локальной (персонализированной)» методики КРК по Анисимову С.И. и соавт. [23], в предложенной нами методике не применяются авторские диафрагмы (паттерны) с различными персонифицированными контурами (паттернами). Во-первых, технически это облегчает выполнение операции КРК. Во-вторых, УФ-облучению подвергается не только открытая для освещения зона (доступная в паттерне), а вся роговица (зона освещения диаметром 9 мм, ограниченная диафрагмой УФ-облучателя). Таким образом, в зоне «*epi-off*» (деэпителизованная область), по сути, происходит воздействие сопоставимое по глубине и интенсивности со стандартным протоколом КРК, а в области «*epi-on*» (зона с интактным эпителием) – воздействие сопоставимое с трансэпителиальным протоколом КРК (см. *Рисунок 2*). Это позволяет сочетать преимущества обеих методик: хороший стабилизирующий кератэктазию эффект, ранее заживление, меньшие риски развития побочных эффектов и осложнений, скорейшая реабилитация, возможность назначения контактной коррекции зрения в более раннем периоде после перенесенного хирургического вмешательства и более комфортный период послеоперационного восстановления.

Дополнительной отличительной особенностью нового протокола кКРК является активное насыщение стромы роговицы фотосенсибилизатором за счет его форсированных инстилляций (каждые две минуты в течение шестидесяти минут), а также за счет потенцирования его трансэпителиального проникновения в зоне «*epi-on*» путем инстилляций

Бензалкония хлорида (каждые пять минут в течение шестидесяти минут). Этот прием позволяет увеличивать содержание фотосенсибилизатора и интенсифицировать фотохимические реакции в строме роговицы преимущественно в области с интактным эпителием.

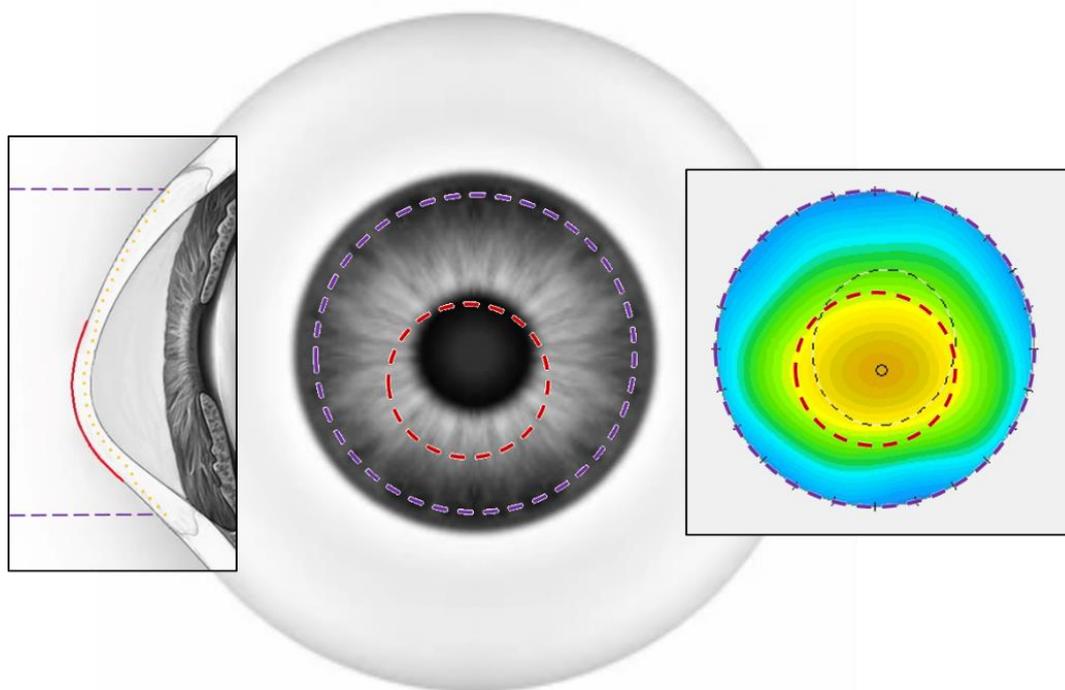


Рисунок 2. Графическое пояснение методики кКРК

*Фиолетовым пунктиром условно обозначена граница зоны УФ-облучения (Ø 9 мм – зона «epi-on» и «epi-off»);
красным пунктиром условно обозначена граница зоны дебридмента (Ø 4–5 мм – зона «epi-off»);
зона «epi-off» – область внутри от красного пунктира;
зона «epi-on» – область между красным и фиолетовым пунктиром;
желтым пунктиром условно обозначена глубина фотохимического воздействия (демаркационная линия).*

2.3. Клинические методы диссертационного исследования

Всем пациентам в ходе настоящего исследования была выполнена операция КРК по новой комбинированной методике (кКРК). Период послеоперационного наблюдения составил один год: плановые осмотры проводили спустя одну неделю, через один, три, шесть и двенадцать месяцев после проведения кКРК.

Пациентам проводили опрос со сбором анамнеза и жалоб. Каждый осмотр включал проведение *стандартного офтальмологического обследования*:

- визометрия;
- авторефрактокератометрия;
- пневмотонометрия;
- кинетическая периметрия;
- биомикроскопия;
- обратная офтальмоскопия.

Кроме стандартного офтальмологического комплекса диагностических мероприятий, всем пациентам дополнительно проводили

диагностические исследования с целью определения особенностей роговицы и прероговичной слезной пленки в послеоперационном периоде после проведения кКРК

Специальные офтальмологические методы диагностики включали:

- компьютерная кератотопотомография («Pentacam»);
- оптическая когерентная томография (ОКТ) переднего отдела глазного яблока (роговицы);
- конфокальная лазерная сканирующая микроскопия роговицы (КМР);
- функциональные «слезные» тесты (пробы Норна, Ширмера и Джонеса);
- лакримальная ОКТ-менискометрия;
- интерференционная тиаскопия по усовершенствованной методике.

Состояние роговицы оценивали методами компьютерной кератотопотомографии, оптической когерентной томографии (ОКТ) переднего отдела глаза (роговицы) и лазерной сканирующей конфокальной микроскопии роговицы (КМР). Состояние прероговичной слезной пленки оценивали при помощи функциональных слезных проб (тесты Норна, Ширмера и Джонеса), лакримальной ОКТ-менискометрии и интерференционной тиаскопии по усовершенствованной методике.

Визометрию проводили при помощи проектора опто типов «AP250» (Reichert, США) и набора корригирующих линз «MSD s.r.l. Meniscus Trial Lenses» (Frastema S.R.L., Италия). Остроту зрения определяли по стандартной общепринятой методике, без и с максимальной очковой коррекцией (с определением некорригированной и максимально корригированной остроты зрения – НКОЗ и МКОЗ, соответственно), в том числе в условиях диафрагмирования \varnothing 1,5 и 2 мм.

В начальном периоде послеоперационного наблюдения исследование отличалось низкой информативностью в связи с выраженными послеоперационными явлениями. Через год после проведения кКРК результаты визометрии стабилизировались и подлежали анализу с целью оценки клинической эффективности хирургического вмешательства.

Авторефрактокератометрию выполняли при помощи авторефрактокератометра «RC-5000» (Tomey, Япония), в том числе в условиях медикаментозной циклоплегии раствором Тропикамида 0,8% с Фенилэфрином 5,0% («Феникарид», Solopharm), с целью базового офтальмологического осмотра.

Пневмотонометрию осуществляли при помощи пневмотонометра «FT-1000» (Tomey, Япония), в качестве метода базового офтальмологического скрининга.

Кинетическую периметрию выполняли на проекционном периметре с полусферическим экраном (периметр Гольдмана) (Carl Zeiss, Германия), в качестве метода базового офтальмологического скрининга.

Биомикроскопию проводили при помощи щелевой лампы «SL-7F» (Tomey, Япония). Предоперационно при осмотре пациентов с КК при помощи щелевой лампы визуализировали характерные клинические симптомы КК, а в послеоперационном периоде после кКРК наблюдали особенности заживления роговицы.

При помощи щелевой лампы можно визуализировать характерные клинические симптомы КК, такие как: симптом «гаснувшей звезды» или

симптом «фейерверка», пигментное кольцо Флейшера в основании эктазии, локальное истончение роговицы в области верхушки эктазии, стрии Вогта (складки десцеметовой мембраны), проминирующие нервные волокна, разрывы десцеметовой мембраны, отечность, помутнение и рубцевание стромы роговицы в области вершины протрузии. При исследовании на щелевой лампе в послеоперационном периоде после КРК особое внимание уделяют оценке состояния эпителия роговицы, наблюдают процессы реэпителизации, отслеживают транзиторную отечность роговицы и псевдохейз в передних и средних слоях стромы, осматривают глазную поверхность на предмет возможных послеоперационных осложнений.

Офтальмоскопию проводили по общепринятой методике обратной бинокулярной офтальмоскопии на щелевой лампе «SL-7F» (Tomey, Япония) при помощи бесконтактной высокодиптрийной диагностической линзы «MaxField High Mag 78D» (Ocular Instruments, США), в том числе в условиях медикаментозного мидриаза раствором Тропикамида 0,8% с Фенилэфрином 5,0% («Феникамид», Solopharm), с целью базового офтальмологического осмотра.

Компьютерную кератотопотографию проводили на компьютерном оптическом анализаторе переднего отрезка глаза «Pentacam» (Oculus, Германия), основанном на ротационной Шаймпфлюг-камере. Комплексное исследование роговицы сочетает в себе сканирующее исследование роговицы монохроматическим источником света синей части спектра и оригинальное программное обеспечение. В результате одна диагностическая платформа позволяет проводить кератометрию, кератотопографию, кератотомографию, абберрометрию, кератопахиметрию и денситометрию. Программное обеспечение анализатора моделирует карты толщины роговицы, ее формы и преломляющей силы, а также рассчитывает кератотопографические индексы, вероятность наличия КК и его стадию. По результатам комплексной кератотопографии осуществляют диагностику

кератэктазии и мониторинг прогрессирования заболевания, а также оценивают результаты проведенного лечения. Послеоперационно по результатам проведения КРК можно наблюдать уменьшение преломляющей силы роговицы, снижение кератотопографических индексов, сглаживание вершины эктазии и уменьшение aberrаций волнового фронта.

В процессе диссертационной работы комплексное исследование роговицы на диагностической платформе «Pentacam» проводили для определения следующих показателей:

- преломляющая сила роговицы в слабом меридиане «K1», дптр;
- преломляющая сила роговицы в сильном меридиане «K2», дптр;
- средняя преломляющая сила роговицы «Km», дптр;
- сила роговичного астигматизма «Astig», дптр;
- максимальная преломляющая сила роговицы «Kmax», дптр;
- минимальная толщина роговицы «Th» (пахиметрия), мкм.

Согласно результатам измерения минимальной толщины роговицы «Th» и средней преломляющей силы роговицы «Km» и в соответствии с классификацией Amsler–Krumeich (1998):

- I стадия КК была определена на 17 глазах (56,67%);
- II стадия – на девяти глазах (30,00%);
- III стадия – на четырех глазах (13,33%).

Оптическую когерентную томографию (ОКТ) роговицы проводили на оптическом когерентном томографе для исследования переднего отдела глаза «Visante» (Carl Zeiss, Германия). Физическая основа метода заключается в интерферометрическом анализе оптических свойств (отражательная способность) биологических объектов с использованием низкокогерентного излучения инфракрасного спектра. Программное обеспечение прибора позволяет получить оптические срезы различных структур глаза и осуществляет их последующую цифровую обработку. ОКТ роговицы позволяет оценивать прозрачность (оптическую плотность) роговицы (денситометрия), визуализировать слои роговицы

(кератотомография) благодаря разнице в их оптической плотности, измерять толщину роговицы (кератопахиметрия) и анализировать форму ее поверхности (кератотопография). При КК ОКТ дает возможность визуализировать локальное истончение роговицы, ее отечность, нарушение прозрачности, стромальные помутнения в передних отделах роговицы и топографическую карту ее передней и задней поверхностей. После КРК при помощи ОКТ можно наблюдать демаркационную линию на глубине фотодинамического воздействия (от двух недель до нескольких месяцев после операции), явления транзиторного отека и псевдохейза с увеличением толщины роговицы в передних и средних ее отделах (несколько месяцев после КРК) и последующее уменьшение толщины роговицы, вызванное уплотнением (компактизация) ее стромы (после исчезновения явлений псевдохейза). Стромальная демаркационная линия отграничивает области, подвергшиеся УФ-облучению (с признаками апоптоза и отсутствием кератоцитов, и с лакунарным отеком) и фотополимеризации при КРК, от подлежащих интактных тканей; линия формируется к месяцу после хирургического вмешательства, когда она и визуализируется наиболее четко и ярко. Глубина залегания и характеристики демаркационной линии являются одним из аспектов оценки успешности проведенного КРК. В среднем глубина залегания демаркационной линии после проведения КРК по стандартному протоколу находится в диапазоне 200–300 мкм [180, 181, 206, 209, 226, 263].

В ходе диссертационной работы глубину демаркационной линии оценивали в центральной точке – точка в области вершины протрузии, точка с минимальной толщиной роговицы (деэпителизованная зона «*epi-off*») и на периферии (периферические зоны протрузии) – на расстоянии 3 мм от центральной точки (зона с сохранным интактным эпителием «*epi-on*», не подвергшаяся дебридменту). Усредненное значение глубины залегания демаркационной линии на периферии рассчитывали как среднее значение из измерений в четырех направлениях – в верхнем, нижнем, медиальном и

латеральном (по осям 0–180° и 90–270°). Схематически методика измерения проиллюстрирована на *Рисунке 3*.

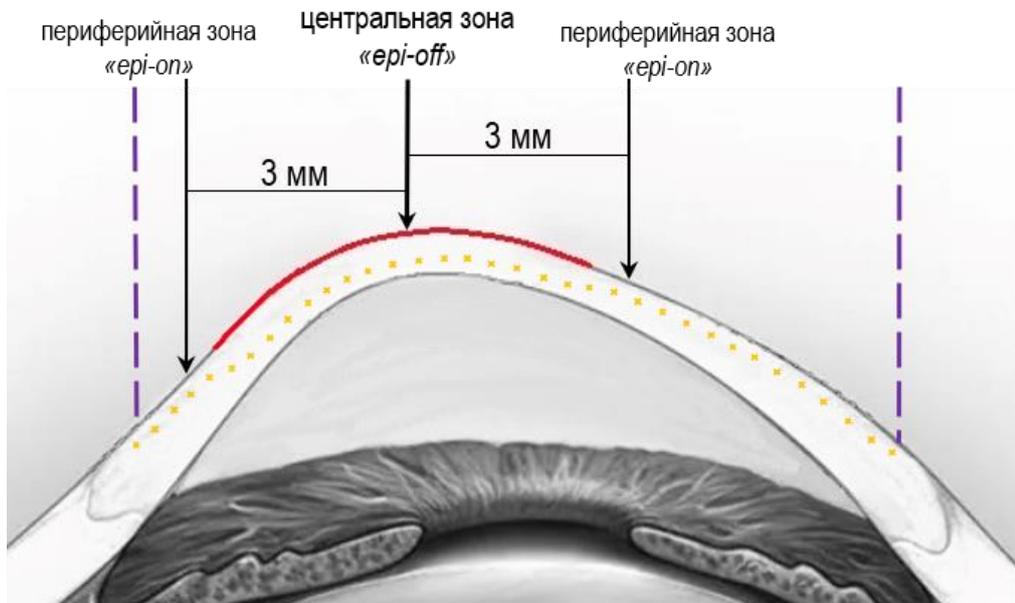


Рисунок 3. Методика измерения глубины залегания демаркационной линии при помощи оптической когерентной томографии роговицы
 Стрелками условно обозначены точки осуществления замеров (точки восстановления перпендикуляров);
 фиолетовым пунктиром условно обозначена граница зоны УФ-облучения (Ø 9 мм);
 красной линией условно обозначена зона дебридмента (Ø 4–5 мм);
 желтым пунктиром условно обозначена глубина фотохимического воздействия (демаркационная линия).

Конфокальную лазерную сканирующую микроскопию роговицы (КМР) выполняли на базе лазерного сканирующего Гейдельбергского ретинального томографа «HRT III» (Heidelberg Retina Tomograph, Heidelberg Engineering, Германия) с использованием специальной роговичной насадки (модуль) «Rostock Cornea Module».

Конфокальная микроскопия – метод прижизненного неинвазивного исследования морфологии тканей роговицы на ультраструктурном уровне, позволяющий получать изображения высокого оптического разрешения, визуализировать структуры роговицы в норме и при различных патологических состояниях *in vivo*, проводить качественную и количественную оценку морфологических характеристик. Конфокальный микроскоп работает по типу классического светового оптического микроскопа, однако отличительной особенностью его конструктива является реализация оптического принципа конфокальности, за счет чего прибор

отсекает потоки фонового рассеянного света, излучаемого не из фокальной (предметной, заданной, изучаемой) плоскости роговицы. В результате конфокальная микроскопия обладает значительным контрастом и пространственным разрешением по сравнению с классической световой микроскопией: контролируемое ограничение глубины фокуса оптической системы формирует изображения очень тонких срезов изучаемого объекта на различных уровнях глубины. Наиболее современным методом конфокальной микроскопии роговицы является лазерная сканирующая конфокальная микроскопия, выполняемая на платформе «HRT III». Особенности работы HRT-томографа с роговичным модулем аналогичным образом базируются на том же оптическом принципе конфокальности, однако в качестве источника света используется специально сфокусированный лазерный луч, благодаря чему лазерная сканирующая конфокальная микроскопия обладает более высокой визуализирующей способностью, что дает возможность получать реалистичные изображения с максимально возможным разрешением. КМР позволяет визуализировать морфологические особенности слоев роговицы при КК, изучать альтерацию тканей вследствие проведения КРК с их последующим восстановлением [7, 8, 10, 11, 12, 15, 17, 82, 95, 96, 103, 119].

КМР проводят под местной анестезией путем предварительной инстиляции в конъюнктивальную полость раствора Проксиметакаина 0,5% («Алкаин», Alcon). На стерильный колпачок роговичного модуля в качестве иммерсионной среды наносили каплю геля Декспантенола 5,0% («Корнерегель», Bausch&Lomb). После контакта поверхности роговицы с гелем осуществляли последовательное послойное сканирование тканей роговицы. Площадь анализируемой зоны составляет до 400x400 мкм. Учитывая техническую невыполнимость стандартизации положения роговичного модуля (невозможность прецизионной топографической точности), при обследовании пациентов оценивали состояние тканей в центральной области роговицы, фокусируясь на области вершины протрузии.

При выполнении диссертационной работы гистологическую оценку полученных конфокальных изображений осуществляли по стандартным алгоритмам в соответствии с глубиной анализируемой плоскости. Кроме того, последующий анализ конфокальных снимков производили с применением авторского алгоритма анализа «Liner 1.2S» с целью количественной оценки состояния нервных волокон роговицы (НВР).

Традиционно оценку состояния НВР на конфокальных снимках проводят при помощи программы «Liner Calculate», позволяющей количественно оценить основные показатели состояния нервов роговицы: NFD (Nerve Fibre Density) – плотность основных нервных стволов, NBD (Nerve Branch Density) – плотность нервных ответвлений от основных нервных стволов, NFL (Nerve Fibre Length) – общая длина всех нервных волокон, NFT (Nerve Fibre Tortuosity) – коэффициент извитости нервов роговицы, а также определять количество макрофагов. Однако в связи с тем, что мала площадь анализируемого участка роговицы и велика вероятность получения изображения одновременно нескольких слоев НВР, вышеперечисленные параметры могут давать ложные значения. Более того, дополнительные погрешности могут быть связаны с созависимостью общей длины НВР и их извитости. По этой причине было разработано оригинальное программное обеспечение «Liner 1.2S» (ФГБНУ «НИИГБ», Патент RU2014142571), позволяющее рассчитывать коэффициенты состояния нервных волокон: коэффициент анизотропии «*Kaniz*» («*KAL*») и коэффициент симметричности направленности «*Ksym*». «*Kaniz*» количественно отражает оценку структурного состояния нервных волокон роговицы (степень их извитости). На полученных при КМР снимках роговицы нервы имеют определенную направленность и располагаются под определенным углом, что отражено в виде розы-диаграммы. При преимущественном расположении нервных волокон под одинаковым углом (в одном направлении) роза-диаграмма имеет вытянутую в одном направлении (с одним вектором) форму овала. Коэффициент «*Kaniz*»

описывает в числовом виде наличие общего преобладающего (генерального) направления (вектора, луча) НВР на конфокальном снимке. В случае же, если таких направлений много (два и более), то форма диаграммы искажается и становится несимметричной относительно основного направления. Степень искажения формы розы-диаграммы и отражает коэффициент симметричности «*Ksym*». «*Kaniz*», по сути, характеризует степень однонаправленности хода НВР (величина обратно пропорциональная извитости и ветвистости). «*Ksym*», по сути, отражает степень разновекторности направленности хода НВР (величина прямо пропорциональная извитости и ветвистости). Для нейропатии различного генеза характерна патологическая чрезмерная извитость НВР [7, 8, 95, 96].

Функциональные «слезные» тесты – пробы Норна, Ширмера и Джонеса выполняли по стандартным общепринятым методикам [19, 85, 86].

Пробу Норна проводили для оценки стабильности прероговичной слезной пленки. Тест выполняли при помощи щелевой лампы «SL-7F» (Tomey, Япония) с синим кобальтовым светофильтром, окрашивание роговицы (прероговичной слезной пленки) осуществляли диагностическими полосками с флуоресцеином «FluoStrips» (Contacare Ophthalmics and Diagnostics, Индия). Нормой считали время разрыва слезной пленки более 10 сек. после последнего моргания.

Пробу Ширмера (Ширмер-I) проводили для оценки общей (суммарной) слезопродукции. Нормой считали длину увлажнения диагностической полоски «TearStrips/Flo» (Contacare Ophthalmics and Diagnostics, Индия) более 15 мм в течение пяти минут.

Пробу Джонеса выполняли для оценки базальной (основной) слезопродукции. Местную анестезию проводили при помощи инстилляцией местноанестезирующих капель раствора Проксиметакаина 0,5% («Алкаин», Alcon). Нормой считали длину увлажнения диагностической полоски

«TearStrips/Flo» (Contacare Ophthalmics and Diagnostics, Индия) более 10 мм в течение пяти минут.

Лакримальную ОКТ-менискометрию выполняли на оптическом когерентном томографе для исследования переднего отрезка глаза «Visante» (Carl Zeiss, Германия). Биометрия слезных менисков позволяет измерять условные высоту и глубину нижнего и верхнего слезных менисков, а также изучать их форму при помощи определения коэффициента слезного мениска (соотношение условных высоты и глубины) – см. *Рисунок 4*. Условной высотой слезного мениска принимают отрезок между точкой соприкосновения слезной жидкости с роговицей и точкой соприкосновения слезной жидкости с краем века (отрезок *АС*). Условной глубиной слезного мениска считают отрезок между точкой соприкосновения роговицы с краем века и точкой посередине интерфейса «слеза–воздух» (отрезок *BD*). Коэффициент слезного мениска отражает радиус его кривизны: чем больше коэффициент, тем более выражен изгиб интерфейса, тем меньше радиус кривизны мениска [25, 87, 167, 230].

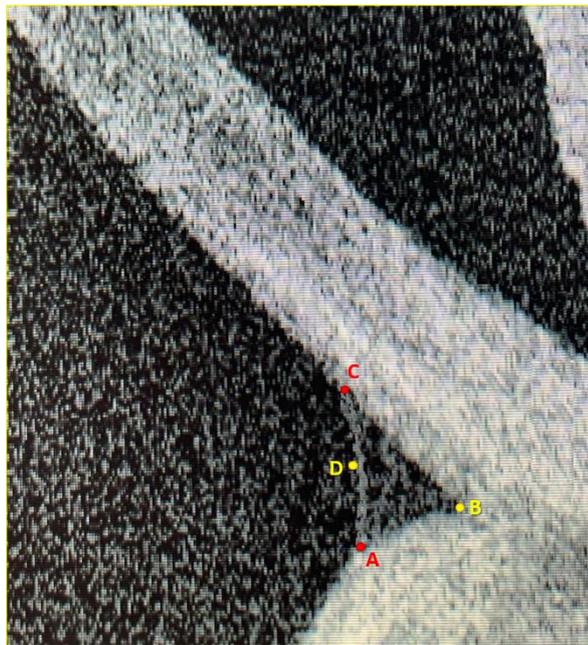


Рисунок 4. Методика лакримальной менискометрии (нижний слезный мениск)

*АС – условная высота слезного мениска;
BD – условная глубина слезного мениска.*

Интерференционную тиаскопию проводили на приборе «Тиаскоп параболический» (ФГБНУ «НИИГБ», Патент RU121434U1) по усовершенствованной методике с помощью оригинального программного обеспечения «Lacrima» (ФГБНУ «НИИГБ», Регистрационный номер 2010613451). Интерференционный тиаскоп позволяет визуализировать липидный слой прероговичной слезной пленки, а компьютерная программа объективизирует полученные результаты путем расчета коэффициента распределения липидов (КРЛ) и интегральной толщины липидного слоя (ИТЛС) как наиболее объективных критериев состояния липидного слоя прероговичной слезной пленки.

Липиды секрета мейбомиевых желез при каждом моргании под действием сил поверхностного натяжения равномерно распределяются на поверхности слезной пленки в виде тончайшего липидного слоя. Этот слой может быть визуализирован и исследован с помощью метода интерференционной тиаскопии. Метод основан на фоторегистрации феномена интерференции лучей света, возникающего при прохождении лучей света через слой липидов с разной толщиной пленки. Интерференция света – оптическое физическое явление, возникающее в результате наложения когерентных световых пучков, и, приводящее к образованию в пространстве картин с чередованием областей повышенной и пониженной интенсивности света разных длин волн. В итоге цвет интерференционной зоны зависит от толщины липидного слоя в ней, в виду того, что лучи света частично лучи отражаются от его границ, рассеиваются, взаимодействуют между собой. По специальной цветовой шкале можно судить о толщине липидного слоя в каждой анализируемой зоне, что схематически представлено на *Рисунке 5*. Таким образом интерференционная тиаскопия позволяет визуализировать зоны распределения слоя липидов по поверхности водного слоя прероговичной слезной пленки. В норме интерференционная картина стабилизируется через одну секунду после

моргания и сохраняется стабильной вплоть до разрыва слезной пленки и следующего акта моргания. Интерференционная картина липидного слоя, равно как и стабильность прероговичной слезной пленки в целом, зависят от толщины и состава слоя липидов, от объема и свойств водно-муцинового слоя, от состояния роговичного эпителия и гликокаликса [48, 51, 55].

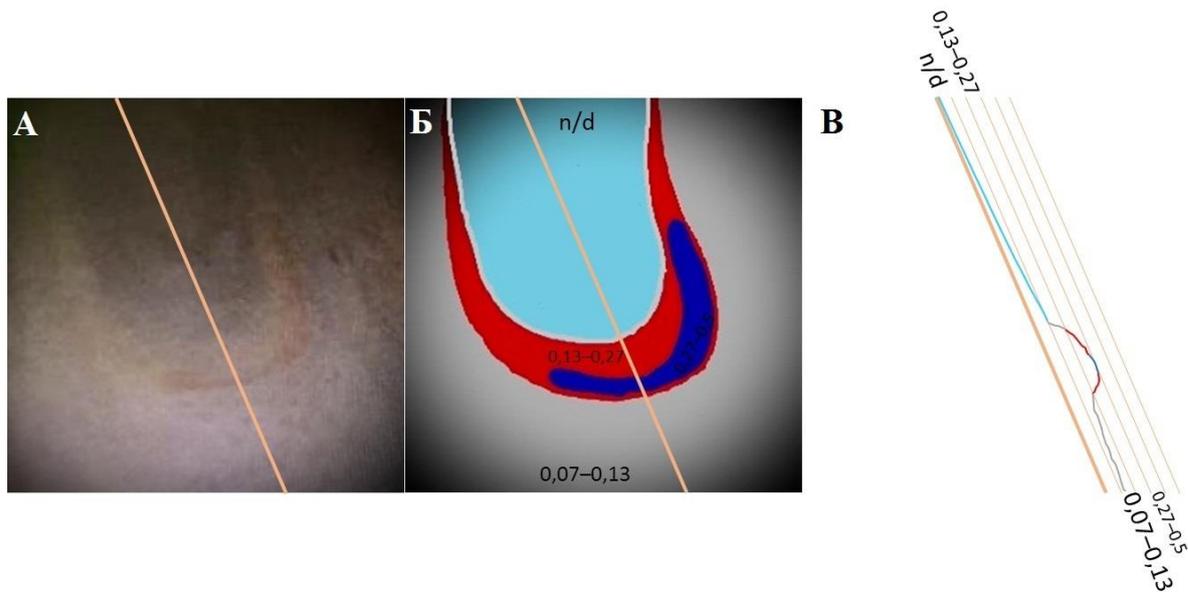


Рисунок 5. Графическое пояснение к методике интерференционной тиаскопии

- А – Тиаскопическая картина липидного слоя прероговичной слезной пленки;
 Б – Графическая интерпретация тиаскопической картины в соответствии с цветовой шкалой, отражающей толщину липидного слоя (в нм);
 В – Схематическое изображение профиля липидного слоя с различной его толщиной (в нм) в соответствии с цветовой шкалой

С внедрением в научно-клиническую практику параболического тиаскопа появилась возможность визуализировать интерференционные картины липидного слоя прероговичной слезной пленки пациентов. Однако оценка и интерпретация интерференционных тиаскопических картин оставалась в значительной мере субъективной и во многом зависела от опыта и навыков оператора тиаскопа. Для объективизации результатов исследования тиаскопию проводили по усовершенствованной методике, дополненной разработанной в ФГБНУ «НИИГБ» компьютерной программой «Lacrima». Метод основан на анализе цифровых изображений интерференционной картины липидного слоя прероговичной слезной пленки. Оригинальное программное обеспечение позволяет проводить

компьютерный анализ цифрового изображения интерференционной картины и в результате получать относительную площадь зон с различной толщиной липидного слоя в них. Результат исследования представлен в виде диаграммы, каждый столбик которой отражает относительную площадь исследуемой зоны прероговичной слезной пленки с определенной толщиной липидного слоя. На основании результатов компьютерного анализа оригинальное программное обеспечение рассчитывает коэффициент распределения липидов (КРЛ). КРЛ отражает степень равномерности распределения липидов (толщины липидного слоя) по поверхности водного слоя прероговичной слезной пленки. При недостаточной слезопродукции, нарушенном биохимическом составе слезной жидкости или патологических изменениях роговичного эпителия или его гликокаликса (муциновый слой прероговичной слезной пленки) – липиды не могут равномерно распределиться по всей поверхности роговицы (водного слоя прероговичной слезной пленки), что снижает стабильность прероговичной слезной пленки.

В процессе проведения диссертационной работы методика тиаскопии была дополнена расчетом еще одного параметра – интегральной толщины липидного слоя (ИТЛС). Вся анализируемая площадь может быть условно разделена на пять зон в зависимости от толщины липидного слоя прероговичной слезной пленки: n/d ($<0,07$ мкм), $0,07-0,13$ мкм, $0,013-0,27$ мкм, $0,27-0,5$ мкм, и $>0,5$ мкм. На анализируемой площади программа позволяет рассчитывать процентное соотношение площади каждой зоны:

$$\begin{aligned} \text{ИТЛС} = & \\ & (0,035\text{мкм} * \%_{<0,07} + 0,1\text{мкм} * \%_{0,07-0,13} + 0,2\text{мкм} * \%_{0,013-0,27} + 0,335\text{мкм} * \%_{0,27-0,5} + 0,7\text{мкм} * \\ & \%_{>0,5}) \\ & / 100\% \\ & = \text{«результат» в мкм (x1000 = «результат» в нм)} \end{aligned}$$

(среднюю толщину липидного слоя в каждой из пяти зон умножить на площадь этой зоны в процентах; суммировать полученные значения по каждой зоне; разделить на 100% для

выражения итогового результата в мкм; итоговый результат традиционно представляют в нм)

ИТЛС представляет усредненную толщину слоя липидов в нанометрах (нм). При недостаточной толщине липидного слоя также снижается стабильность прероговичной слезной пленки.

Данные разных авторов в отношении толщины липидного слоя прероговичной слезной пленки в достаточной степени варьируют, как и применяемые авторами экспериментальные методики. Так М.А. Isreb и соавт. (2003) считали нормальной широкий диапазон в 60–120 нм [168]. R.C. Scaffidi и соавт. (2005) и D Finis и соавт. (2013) в своих работах применяли следующие критерии: толщину менее 60 нм считали недостаточной, 75 нм – пограничным значением, а 90 нм и более – здоровой нормой; при этом результаты варьировали от 45 до 180 нм [155, 225]. С.А. Blackie и соавт. (2009) установили, что выраженные симптомы ССГ наблюдаются при толщине липидного слоя менее 60 нм, при 75 нм и более – признаков ССГ они не наблюдали [121]. Согласно результатам, полученным Р.Е. King-Smith и соавт. (2010) Толщина липидного слоя прероговичной слезной пленки в среднем составляет 42 нм, находясь в диапазоне от 15 до 157 нм [171]. Н. Hwang и соавт. (2017) установили, что в норме этот показатель составляет 68.3 ± 13.7 нм. При снижении секреторной функции мейбомиевых желез толщина липидного слоя была снижена до 45.2 ± 11.6 нм. А при вододефицитной форме ССГ и при сохранной функции мейбомиевых желез параметр не отличался от здоровой нормы – 69.0 ± 9.4 нм [166]. J. Li и соавт. (2020) провели исследование толщины липидного слоя прероговичной слезной пленки в зависимости от возраста. Согласно их данным, в среднем этот показатель составил 57 нм, в возрасте 20–39 лет – 51 нм, в 40–59 лет – 59.5 нм и в возрасте старше 60 лет – 62 нм [187].

На клинических примерах можно проиллюстрировать суть вышеуказанных показателей, что представлено на *Рисунках 6–8*.

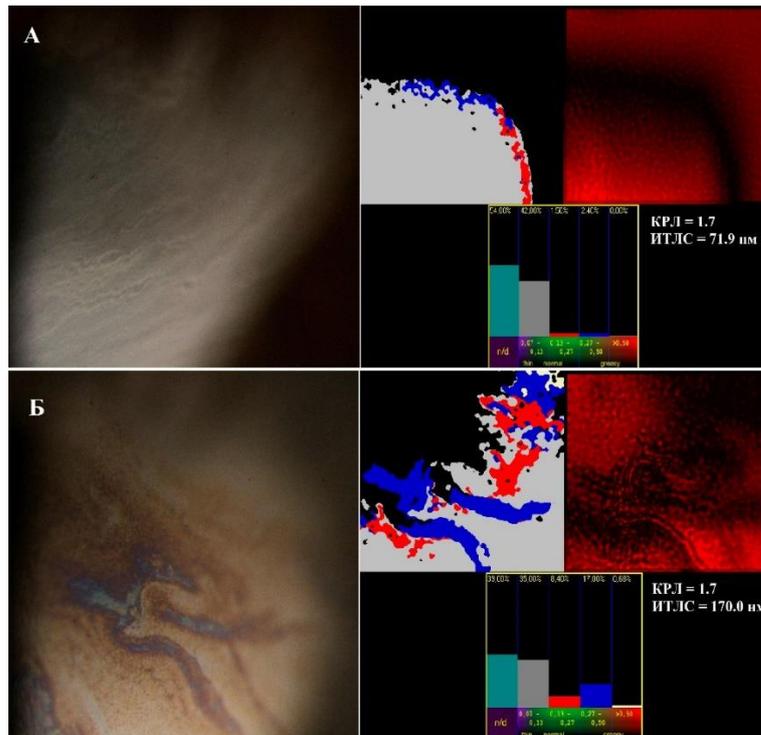


Рисунок 6. Клинические примеры, отражающие суть коэффициента распределения липидов и интегральной толщины липидного слоя (слева – тиаскопическая картина, справа – графическая интерпретация с результатами расчета КРЛ и ИТЛС)
 В обоих клинических случаях КРЛ = 1.7, что говорит о достаточно равномерной толщине липидного слоя у обоих пациентов. При этом толщина липидного слоя отличается у пациентов почти в два с половиной раза: А – ИТЛС = 71.9 нм, Б – ИТЛС = 170.0 нм.

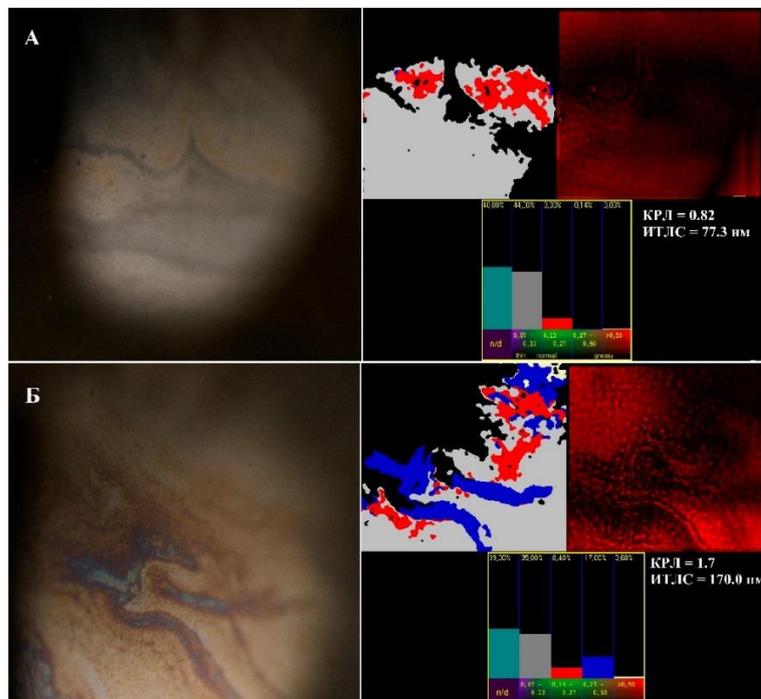


Рисунок 7. Практическое применение интерференционной тиаскопии: клинический пример 1 Пациент с ССГ. А – до лечения. Б – после курса терапии; увеличение КРЛ и ИТЛС свидетельствует об увеличении толщины липидного слоя прероговичной слезной пленки и о повышении равномерности распределения липидов.

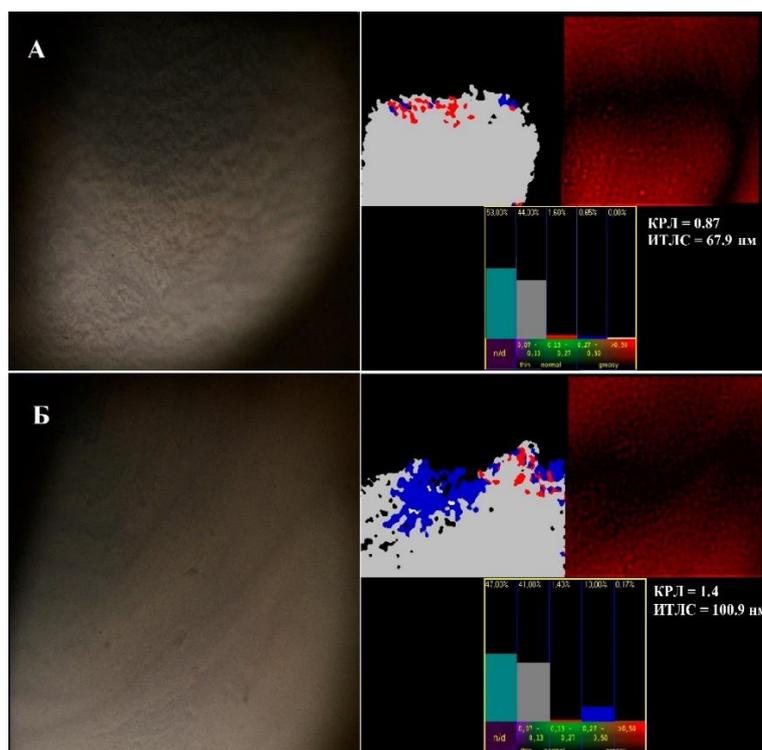


Рисунок 8. Практическое применение интерференционной тиаскопии: клинический пример 2 Пациент с ССГ. А – до лечения. Б – после курса терапии; увеличение КРЛ и ИТЛС свидетельствует об увеличении толщины липидного слоя прероговичной слезной пленки и об улучшении распределения липидов по поверхности слезной пленки.

Методика анализа и интерпретации количественных параметров интерференционной тиаскопии была апробирована на пациентах с ССГ. Низкие значения КРЛ свидетельствуют о неравномерности распределения липидов по поверхности водного слоя прероговичной слезной пленки, что может быть вызвано измененным составом и свойствами липидов, недостаточностью водно-муцинового компонента, эпителиопатией роговицы и потерей муцинового гликокаликса эпителия роговицы (преимущественно качественная характеристика состоятельности прероговичной слезной пленки). Низкие значения ИТЛС свидетельствуют об уменьшении количества липидов в составе слезной жидкости, что может отражать дисфункцию мейбомиевых желез и снижение уровня их секреции (количественная характеристика состава прероговичной слезной пленки). При ССГ в зависимости от его этиопатогенетических особенностей может наблюдаться как снижение одного из расчетных показателей, так и обоих. Для максимально объективной оценки состояния липидного слоя

прероговичной слезной пленки необходимо комплексно оценивать оба показателя. В зависимости от параметров КРЛ и ИТЛС можно судить о характере нарушения прероговичной слезной пленки с целью назначения этиопатогенетически ориентированной терапии в виде местнодействующих лекарственных препаратов – репарантов, корнеопротекторов и слезозаменителей. В результате проводимого лечения у пациентов с ССГ наблюдали повышение КРЛ и увеличение ИТЛС прероговичной слезной пленки – в разной степени в зависимости от назначаемой терапии. Согласно полученным нами данным, расчетные показатели КРЛ и ИТЛС в достаточной степени достоверно отражают состояние прероговичной слезной пленки у пациентов, страдающих ССГ различной формы и природы, позволяют проводить объективную оценку эффективности и качества проводимого лечения, и могут успешно применяться в клинической практике и научно-исследовательской работе по теме ССГ.

2.4. Методы информационной обработки данных

Информационная обработка полученных в результате обследований данных была выполнена с применением современных статистических методов накопления и оценки данных. Результаты исследований сводили в единую базу данных на основе таблиц MS Office Excel 2019. Статистическую обработку полученных данных и оценку достоверности полученных результатов проводили с использованием программного обеспечения MS Office Excel 2019 и IBM SPSS Statistics Version 26.

Оцениваемые параметры подлежали статистическому описанию с оценкой характера распределения. Характер распределения полученных значений в выборке оценивали по критерию Колмогорова-Смирнова: нулевую гипотезу о том, что исследуемая совокупность распределена согласно закону нормального распределения Гаусса, принимали при уровне

значимости $p > 0,05$. Распределение значений всех рассматриваемых параметров соответствовало кривой Гаусса, или было приближено к нормальному. Потому, центральную тенденцию распределения представляли путем расчета среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$), а для информационной обработки применяли параметрические статистические методы.

Первым этапом анализ значимости различий в средних значениях на разных сроках наблюдения проводили методом дисперсионного анализа (ANOVA) для связанных выборок: при уровне значимости $p > 0,05$ принимали, что динамика изучаемого показателя статистически не значима. Для подтверждения достоверности отличий применяли парные сравнения – t-критерий парных (зависимых, связанных) выборок Стьюдента: нулевую гипотезу об отсутствии различий между подвыборками принимали при уровне значимости $p > 0,05$.

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ
И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Визометрия

Предоперационно *НКОЗ* составила $0,35 \pm 0,26$, через год после операции – $0,41 \pm 0,37$ (*t*-критерий Стьюдента; $p=0,287$). Предоперационно *МКОЗ* составила $0,65 \pm 0,23$, через год после операции – $0,74 \pm 0,25$ (*t*-критерий Стьюдента; $p=0,072$). Статистически достоверных отличий по остроте зрения выявлено не было, что свидетельствует об отсутствии отрицательной динамики и прогрессирования кератэктазии – см. *Рисунок 9*.

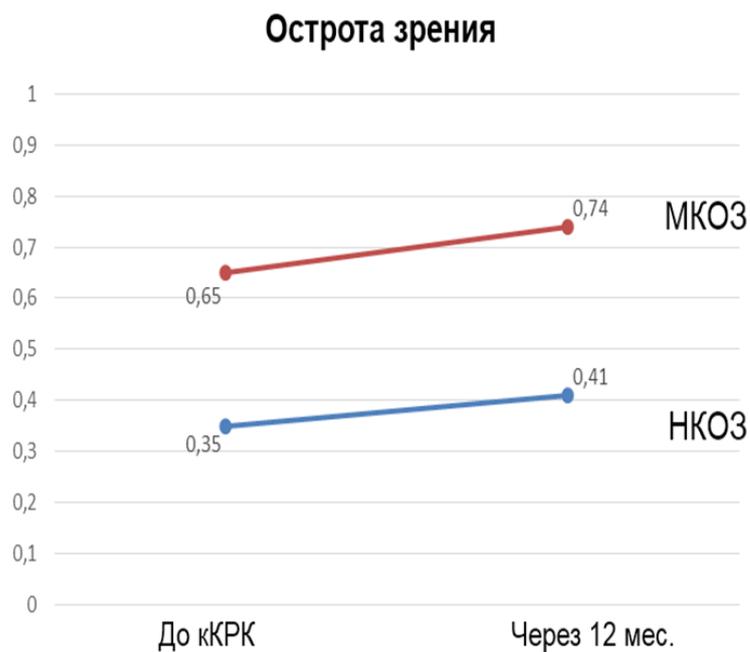


Рисунок 9. Динамика остроты зрения до и после кКРК

Несмотря на то, что статистически острота зрения через год наблюдения сохранялась стабильной, можно отметить незначительное повышение результатов визометрии через год после проведенного кКРК.

Улучшение зрительных функций может носить в некоторой степени субъективный характер. Однако, повышение остроты зрения после КРК может быть обусловлено «разравниванием» передней поверхности роговицы за счет «уплощения» роговицы в центральной оптической зоне в результате «усадки» ее стромы – вследствие УФ-фотополимеризации и уплотнения (компактизация) коллагеновых волокон.

3.2. Биомикроскопия

Биомикроскопически послеоперационный период протекал без осложнений и существенных особенностей. При осмотрах в послеоперационном периоде наблюдали реэпителизацию роговицы в пределах операционной зоны в течение двух–пяти дней после операции.

Послеоперационное помутнение роговицы (транзиторная отечность и псевдохейз в передних и средних слоях стромы) визуализировалось в течение нескольких месяцев после кКРК, полное разрешение видимых проявлений фотохимической реакции в строме роговицы наблюдали к шести месяцам после вмешательства.

3.3. Компьютерная кератотопотомография

Преломляющая сила роговицы в слабом меридиане «*K1*» в течение всего периода послеоперационного наблюдения статистически значимо не изменялась (дисперсионный анализ; $p=0,821$).

Преломляющая сила роговицы в сильном меридиане «*K2*» через год после проведения кКРК статистически достоверно уменьшилась с $50,0\pm 5,0$ дптр предоперационно до $48,9\pm 5,1$ дптр к концу послеоперационного наблюдения (t -критерий Стьюдента; $p=0,000$) – см. *Рисунок 10*.

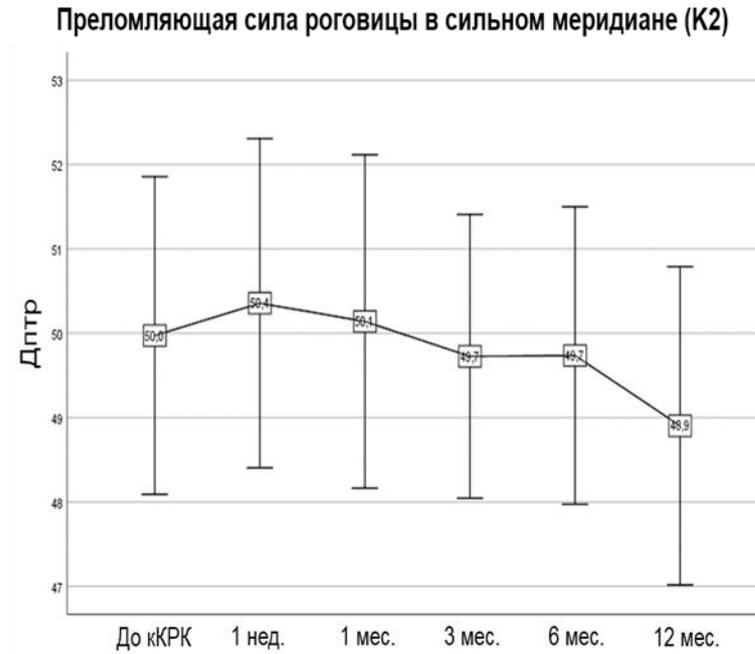


Рисунок 10. Динамика преломляющей силы роговицы в сильном меридиане до и после кКРК

Средняя преломляющая сила роговицы «*Km*» через год после проведения кКРК статистически достоверно уменьшилась с $48,1 \pm 4,7$ дптр предоперационно до $47,3 \pm 4,7$ дптр к концу послеоперационного наблюдения (*t*-критерий Стьюдента; $p=0,006$) – см. Рисунок 11.

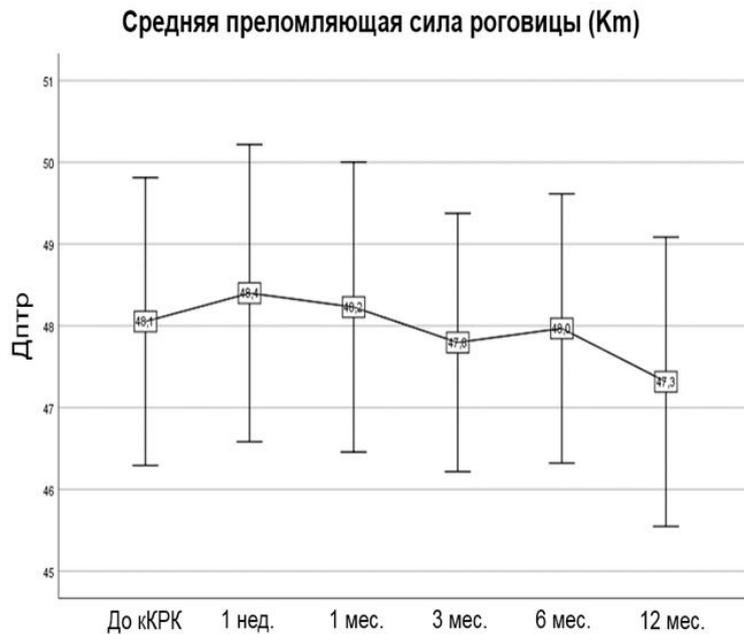


Рисунок 11. Динамика средней преломляющей силы роговицы до и после кКРК

Сила роговичного астигматизма «*Astig*» через год после проведения кКРК статистически достоверно уменьшилась с $3,65 \pm 2,23$ дптр предоперационно до $3,13 \pm 2,21$ дптр к концу послеоперационного наблюдения (*t*-критерий Стьюдента; $p=0,000$) – см. *Рисунок 12*.

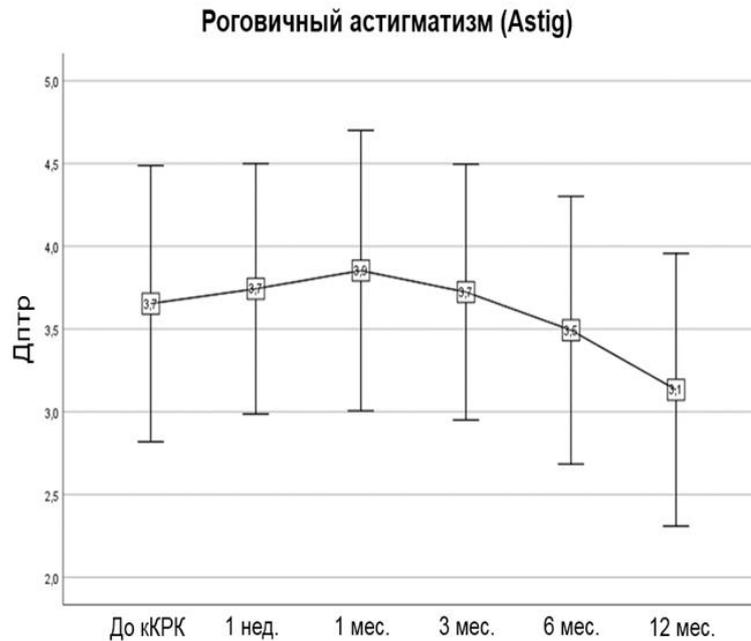


Рисунок 12. Динамика силы роговичного астигматизма до и после кКРК

Максимальная преломляющая сила роговицы «*Kmax*» через год после проведения кКРК статистически достоверно уменьшилась с $58,1 \pm 7,3$ дптр предоперационно до $55,4 \pm 6,5$ дптр к концу послеоперационного наблюдения (*t*-критерий Стьюдента; $p=0,001$) – см. *Рисунок 13*.

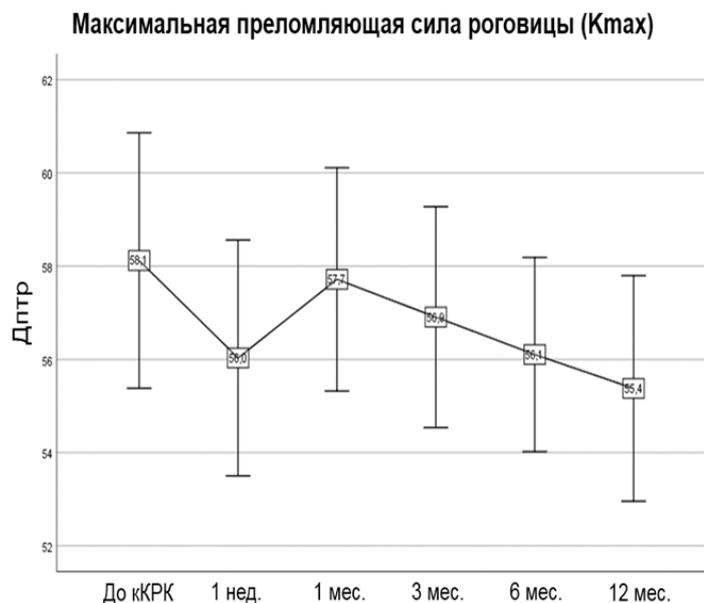


Рисунок 13. Динамика максимальной преломляющей силы роговицы до и после кКРК

Минимальная толщина роговицы «*Th*» (пахиметрия) через год после проведения кКРК статистически достоверно уменьшилась с $451,7 \pm 28,8$ мкм предоперационно до $441,1 \pm 26,7$ мкм к концу послеоперационного наблюдения (*t*-критерий Стьюдента; $p=0,001$) – см. Рисунок 14.

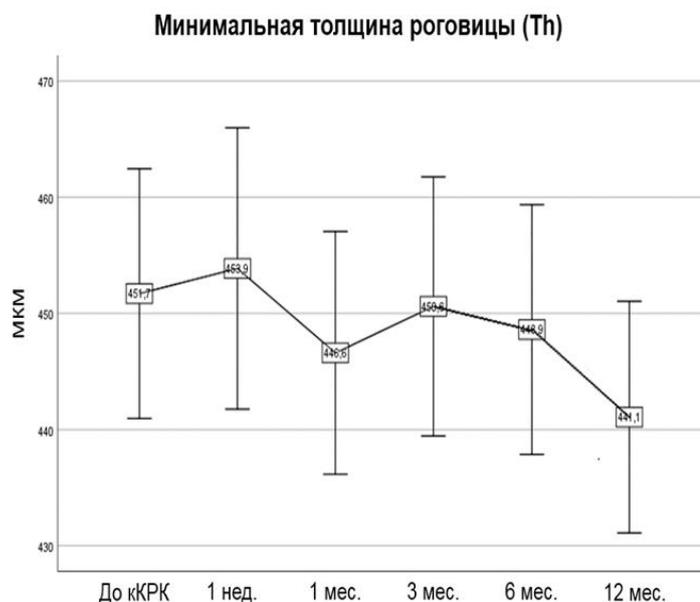


Рисунок 14. Динамика минимальной толщины роговицы до и после кКРК

Таким образом, наиболее клинически значимые изменения по данным компьютерного анализатора «Pentacam» роговица претерпевала в период от шести до двенадцати месяцев после кКРК. Уменьшение параметров кривизны роговицы и небольшое уменьшение ее толщины объяснимы морфологическими изменениями в ее строме в области кератэктазии – процессами компактизации коллагеновых волокон в результате фототерапевтического эффекта КРК. УФ-фотополимеризация и уплотнение коллагеновых волокон приводит не только к повышению биомеханической прочности стромы роговицы, но и к ее «усадке», что способствует «разравниванию» (уменьшению иррегулярности) передней поверхности роговицы с «уплощением» ее центральной оптической зоны.

Транзиторные изменения, регистрируемые при помощи диагностической платформы «Pentacam» в начальном периоде послеоперационного наблюдения (до трех месяцев), вероятнее всего,

вызваны послеоперационными изменениями (отек и нарушение прозрачности) центральной оптической зоны роговицы. Кроме того, необходимо учитывать погрешность результатов измерений прибора при нарушении идеальной прозрачности роговицы в этот период времени.

Результаты комплексного исследования роговицы при помощи компьютерного анализатора «Pentacam» обобщены в *Таблице 2*.

Таблица 2. Результаты кКРК по данным кератотопотографии

Показатель кератотопотографии «Pentacam»	Предоперационно	Послеоперационно				
		1 неделя	1 месяц	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев
Преломляющая сила роговицы в слабом меридиане «K1», дптр	46,3±4,7	46,6±4,7	46,4±4,5	46,0±4,2	46,3±4,4	45,8±4,7
Преломляющая сила роговицы в сильном меридиане «K2», дптр	50,0±5,0 *	50,4±5,2	50,1±5,3	49,7±4,5	49,7±4,7	48,9±5,1 *
Средняя преломляющая сила роговицы «Km», дптр	48,1±4,7 *	48,4±4,9	48,2±4,7	47,8±4,2	48,0±4,4	47,3±4,7 *
Роговичный астигматизм «Astig», дптр	3,65±2,23 *	3,74±2,03	3,85±2,27	3,72±2,07	3,49±2,17	3,13±2,21 *
Максимальная преломляющая сила роговицы «Kmax», дптр	58,1±7,3 *	56,0±6,8	57,7±6,4	56,9±6,3	56,1±5,6	55,4±6,5 *
Минимальная толщина роговицы «Th» (пахиметрия), мкм	451,7±28,8 *	453,9±32,4	446,6±28,0	450,6±29,9	450,6±29,9	441,1±26,7 *

Прим.: * – $p < 0,05$ (t -критерий Стьюдента)

3.4. Оптическая когерентная томография роговицы

Методом ОКТ через месяц после проведения кКРК в строме роговицы хорошо визуализировалась демаркационная линия, отграничивающая области фотохимического воздействия от подлежащих интактных тканей.

Глубина залегания демаркационной линии в области вершины конуса (деэпителизованная зона «*epi-off*») составляла 263 ± 39 мкм. Периферическое зоны протрузии (область с сохранным эпителием «*epi-on*», не подвергшаяся деэпителизации при кКРК), демаркационная линия располагалась на глубине 147 ± 23 мкм. Демаркационная линия визуализировалась в проекции деэпителизованной зоны отчетливо и ярко, а по направлению к периферии выглядела более тонкой и прерывистой – см. *Рисунок 15*. Характер залегания и морфологические особенности демаркационной линии отражают особенности проведения КРК по новому комбинированному протоколу: традиционная степень воздействия в области протрузии («*epi-off*», стандартно), более поверхностное и щадящее воздействие в периферийной области («*epi-on*», трансэпителиально).

Глубина залегания демаркационной линии

центральная зона «*epi-off*»
 263 ± 39 мкм

периферийная зона «*epi-on*»
 147 ± 23 мкм

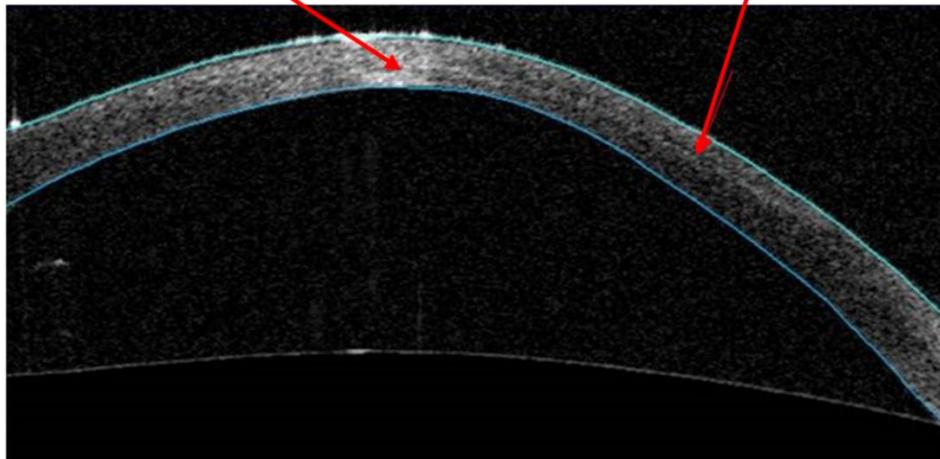


Рисунок 15. Демаркационная линия, визуализируемая при помощи оптической когерентной томографии роговицы, через один месяц после кКРК

Спустя три месяца после кКРК, демаркационная линия становилась менее видимой и более прерывистой в центре, и подвергалась резорбции на периферии. К шести месяцам после операции демаркационная линия не визуализировалась.

3.5. Конфокальная микроскопия роговицы

Эпителий. Методом КМР на седьмой день после кКРК визуализировалась эпителиопатия в виде незначительного полиморфизма и полимегатизма эпителиоцитов – см. *Рисунок 16*. Морфология эпителия восстанавливалась через месяц после операции.

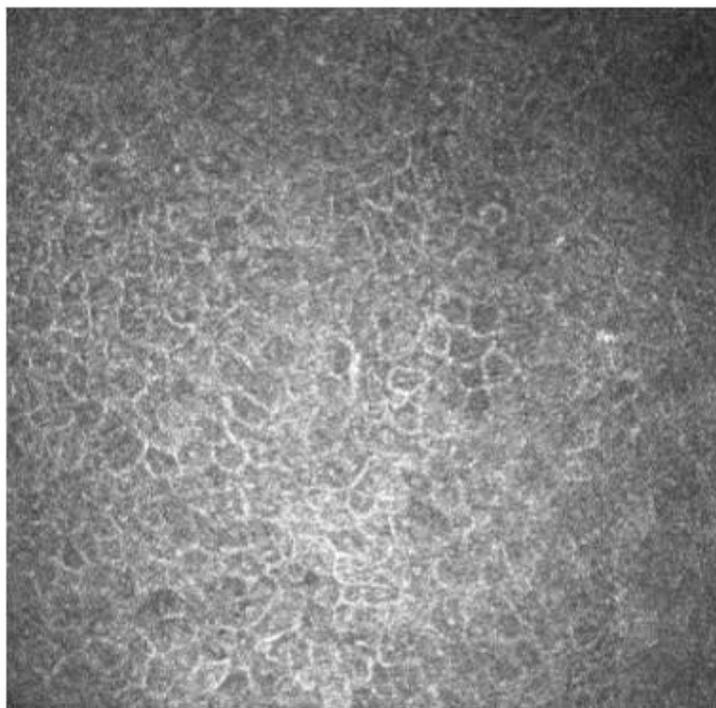


Рисунок 16. Конфокальное изображение эпителия роговицы через неделю после кКРК

Строма. На седьмой день после кКРК на конфокальных снимках наблюдали выраженный послеоперационный стромальный отек роговицы.

Спустя один месяц после операции, отмечали снижение плотности и апоптоз кератоцитов, нечеткие и разрозненные границы ядер кератоцитов, лакунарный («сотовидный») отек передней и средней стромы в форме «пчелиных сот» (соответствует псевдохейзу при биомикроскопии) – на глубине до 269 ± 44 мкм (соответствует демаркационной линии по данным ОКТ роговицы).

К третьему месяцу наблюдения начинался процесс репопуляции кератоцитов, начинали разрешаться явления лакунарного отека стромы.

На сроке в шесть месяцев происходило почти полное восстановление плотности кератоцитов, разрешение лакунарного отека.

Восстановление плотности кератоцитов до предоперационного уровня и полный регресс всех признаков лакунарного отека наблюдали в период от шести до двенадцати месяцев. В течение этого периода времени в строме нарастала так называемая «складчатость», обусловленная эффектом стягивания и уплотнения (компактизация) коллагеновых волокон и межклеточного вещества стромы роговицы вследствие фототерапевтического воздействия проведенного КРК. «Усадка» стромы роговицы приводит к повышению ее биомеханической прочности, чем достигается основной лечебный эффект КРК – остановка прогрессирования кератэктазии и стабилизация зрительных функций. Кроме того, «усадка» стромы роговицы сопровождается некоторым «уплощением» ее центральной оптической зоны – клинически это проявляется «разравниванием» передней поверхности роговицы с незначительным улучшением зрения (вероятно, вследствие уменьшения силы роговичного астигматизма, иррегулярности роговицы и аббераций оптической системы глаза).

Характерные конфокальные снимки стромы роговицы при КК до и после кКРК представлены на *Рисунках 17–19*.

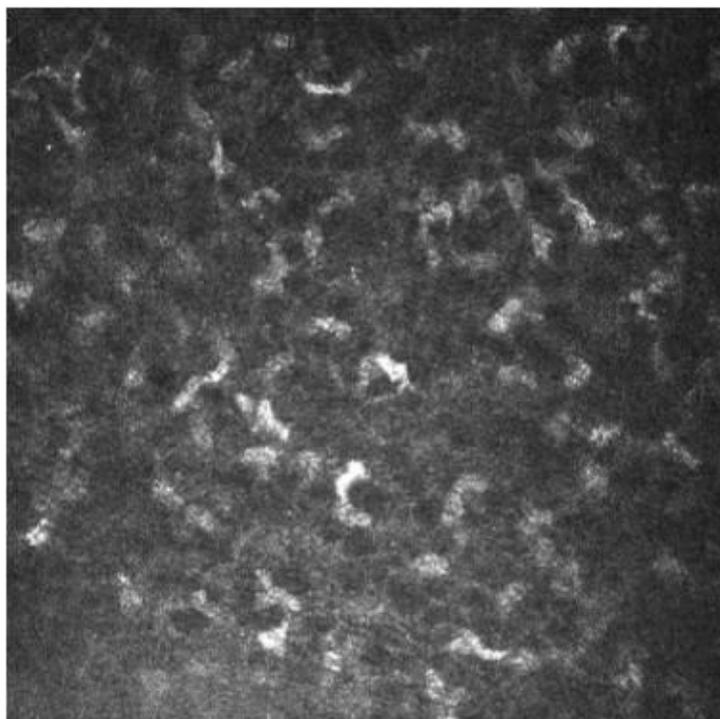


Рисунок 17. Конфокальное изображение стромы роговицы при КК до кКРК: ядра кератоцитов

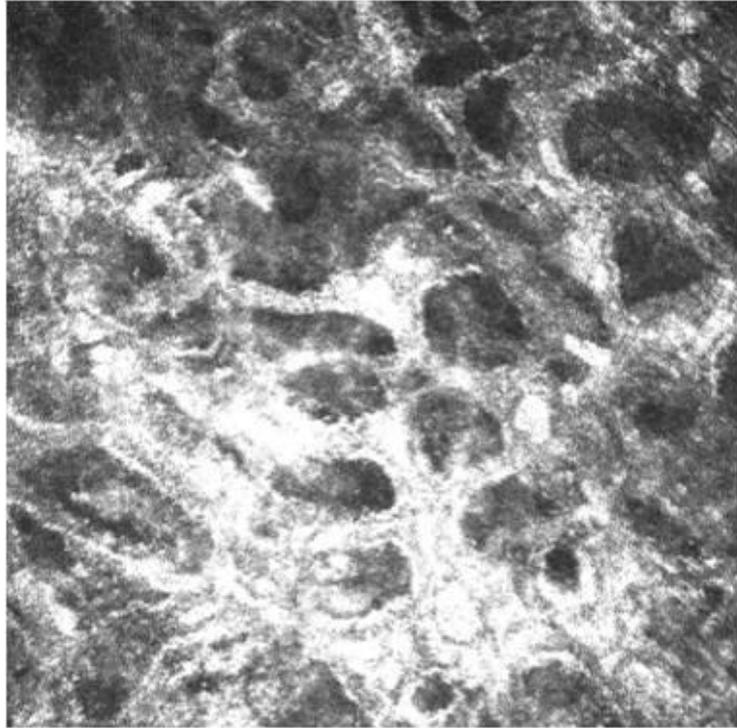


Рисунок 18. Конфокальное изображение стромы роговицы через месяц после кКРК: лакунарный отек

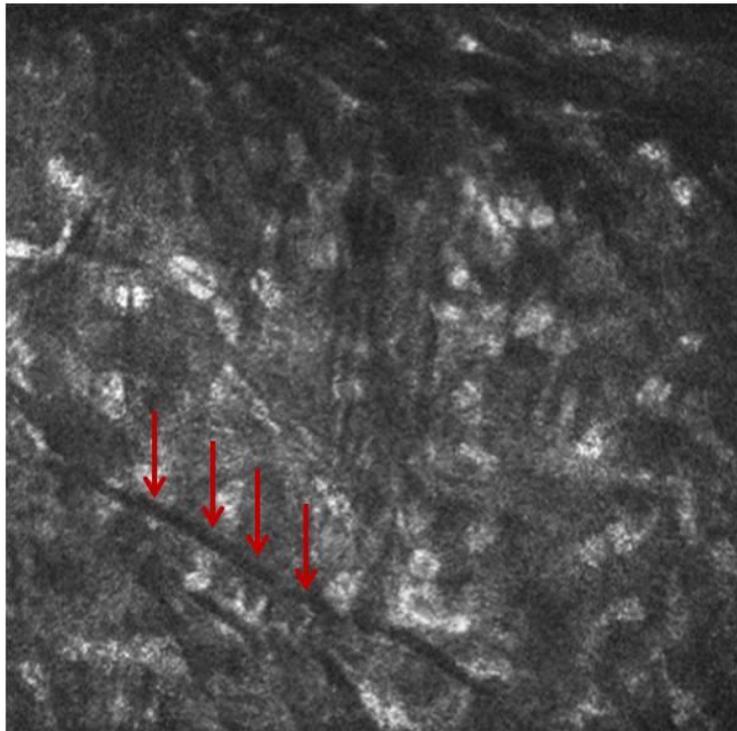


Рисунок 19. Конфокальное изображение стромы роговицы через год после кКРК: складки

Нервные волокна роговицы. По данным конфокальных снимков на седьмой день после операции НВР становились «четкообразными» и изогнутыми.

На сроке в один и три месяца после проведения кКРК наблюдали выраженное нарушение хода и структуры НВР, множественные участки поврежденных нервов (в результате фотохимической травматизации и гибели нервных волокон).

Через три месяца после операции было значительно снижено количество основных нервных стволов и их ветвей, их длина и плотность, отмечали наличие единичных невром (признак начинающегося восстановления НВР).

Постепенное восстановление длины, плотности и извитости НВР происходило, начиная с шести месяцев после кКРК и вплоть до двенадцати месяцев послеоперационного наблюдения, отмечали наличие множественных невром.

Восстановление нервных волокон до предоперационного состояния происходило к году после перенесенного хирургического вмешательства.

Характерные конфокальные снимки НВР при КК до и после кКРК представлены на *Рисунках 20–22*.

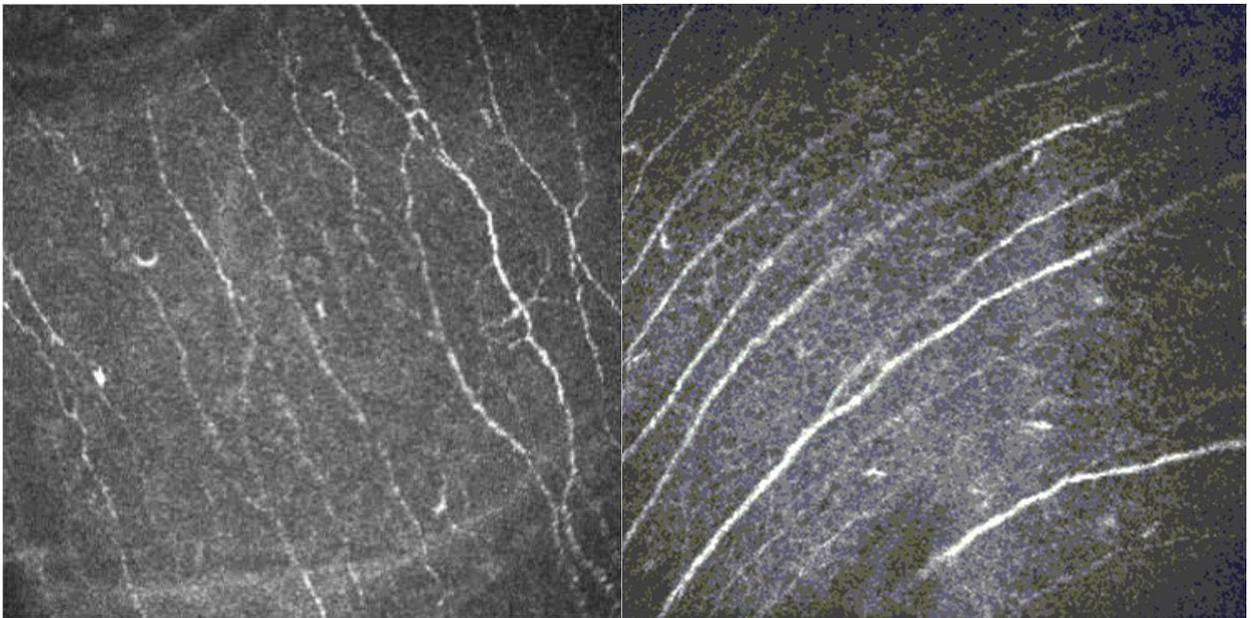


Рисунок 20. Конфокальные изображения суббазальных нервных волокон роговицы при КК до кКРК

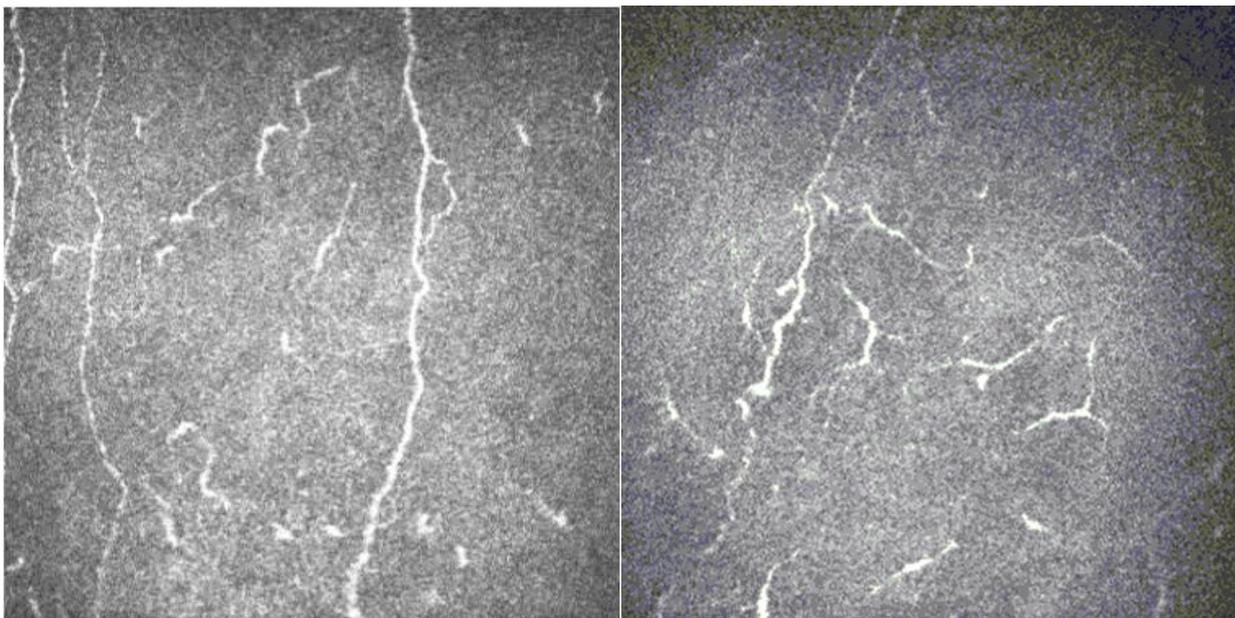


Рисунок 21. Конфокальные изображения суббазальных нервных волокон роговицы через три месяца после кРК: участки поврежденных нервов, нарушение хода и структуры

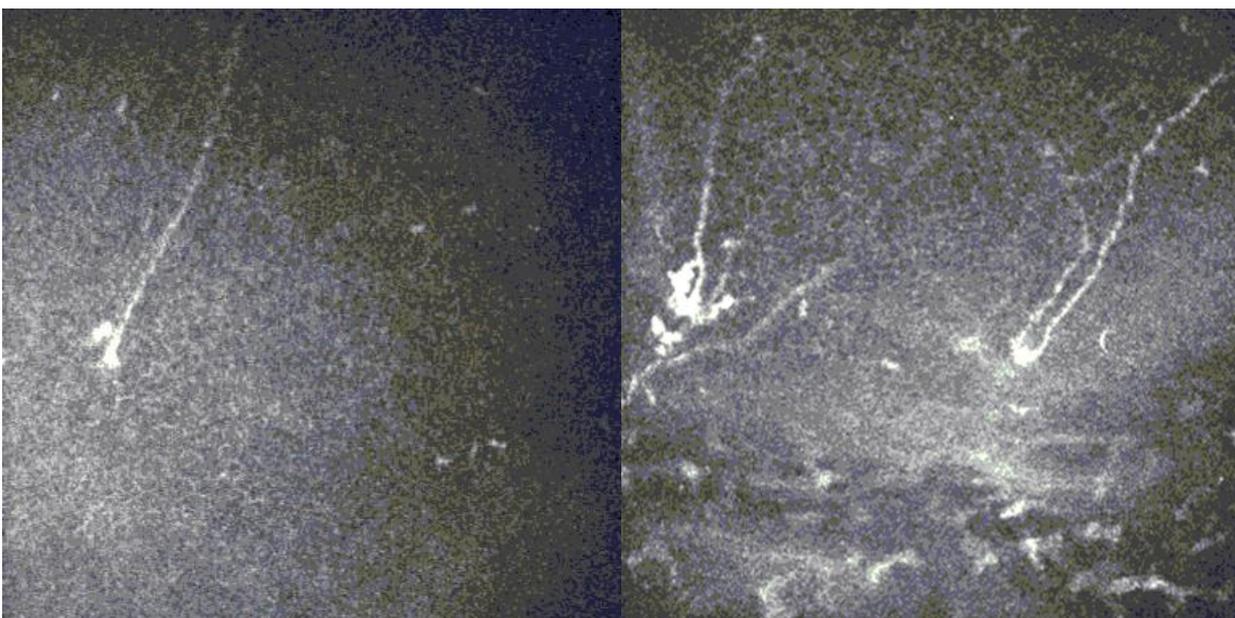


Рисунок 22. Конфокальное изображение суббазальных нервных волокон роговицы через три месяца после кРК: невромы

Клетки Лангерганса. На седьмой день после операции в субэпителиальном слое роговицы визуализировалось множество макрофагальных дендритических клеток Лангерганса, мигрировавших в операционное поле (очаг воспаления) в ответ на интраоперационную травматизацию. Определялись крупные клетки с несколькими (в среднем три–четыре) длинными отростками.

Характерные конфокальные снимки клеток Лангерганса после кКРК при КК представлены на *Рисунке 23*.

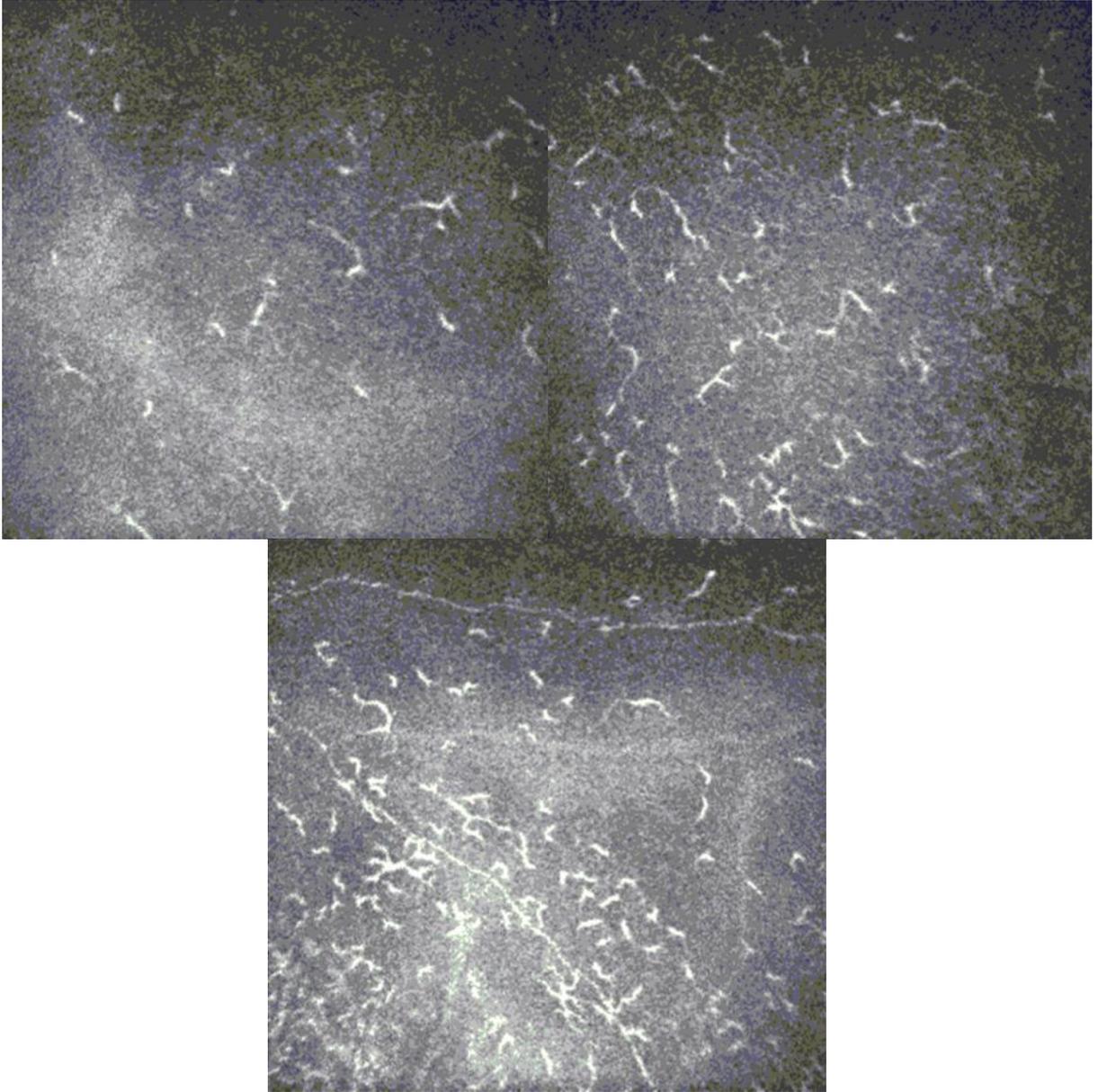


Рисунок 23. Конфокальные изображения клеток Лангерганса в субэпителиальном слое роговицы на седьмой день после кКРК

Результаты анализа конфокальных снимков роговицы в разные сроки после выполненного КРК по новому комбинированному протоколу обобщены в *Таблице 3*.

Таблица 3. Влияние кКРК на ткани роговицы по данным конфокальной микроскопии

Морфологическая единица	Послеоперационно				
	1 неделя	1 месяц	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев
Эпителий	Эпителиопатия				
Кератоциты		Апоптоз, снижение плотности	Начало репопуляции	Восстановление плотности кератоцитов	Восстановление плотности кератоцитов до предоперационного уровня
Строма	Выраженный отек	Лакунарный отек на глубине до 269 ± 44 мкм	Начало разрешения лакунарного отека	Разрешение лакунарного отека	Полный регресс всех признаков лакунарного отека, «складчатость»
Нервные волокна	Четкообразность и изогнутость	Выраженное нарушение хода и структуры Множественные участки поврежденных нервов	Выраженное нарушение хода и структуры Множественные участки поврежденных нервов Значительно снижено количество основных нервных стволов и их ветвей, их длина и плотность Наличие единичных невром	Множественные участки поврежденных нервов Значительно снижено количество основных нервных стволов и их ветвей, их длина и плотность Постепенное восстановление длины, плотности и извитости нервных волокон Наличие множественных невром	Восстановление хода и структуры, длины, плотности и извитости до предоперационного состояния
Клетки Лангерганса	Множественные, с длинными отростками				

Коэффициенты состояния НВР. Коэффициент анизотропии «*Kaniz*» и коэффициент симметричности направленности «*Ksym*» в течение всего периода послеоперационного наблюдения статистически значимо не изменялись (дисперсионный анализ; $p=0,608$ и $p=0,342$, соответственно). Результаты расчетов коэффициентов по данным КМР представлены в *Таблице 4* и отражены на *Рисунках 24* и *25*.

Таблица 4. Динамика коэффициентов, отражающих состояния нервных волокон роговицы, после кРК по данным конфокальной микроскопии роговицы

Коэффициент	Предоперационно	Послеоперационно				
		1 неделя	1 месяц	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев
Kaniz	3,340±1,298	2,780±0,745	2,587±0,593	3,056±1,189	3,353±1,180	3,457±1,092
Ksym	0,895±0,063	0,913±0,042	0,919±0,054	0,896±0,072	0,900±0,064	0,896±0,063

Коэффициент анизотропии (Kaniz)

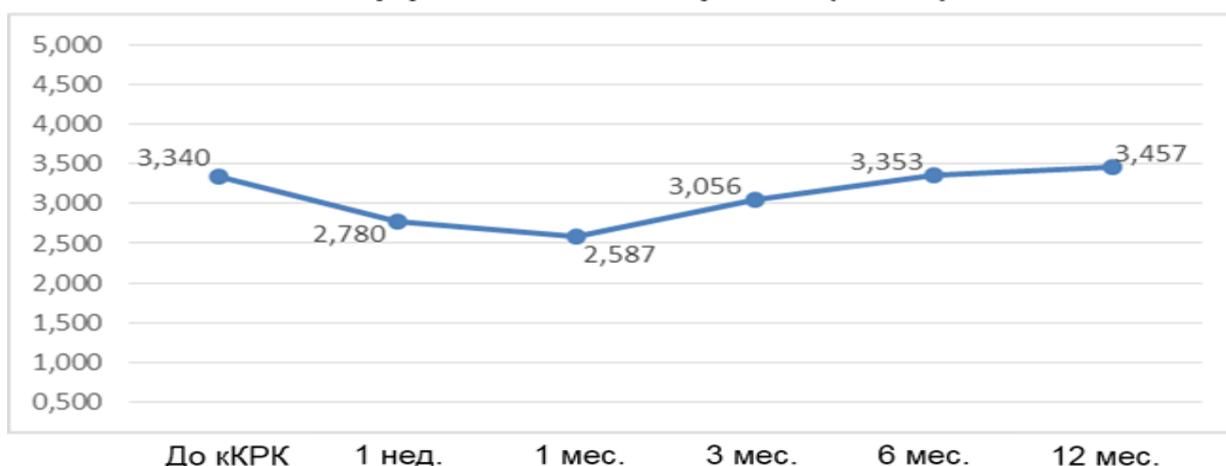


Рисунок 24. Динамика коэффициента анизотропии НВР до и после кРК

Коэффициент симметричности (Ksym)

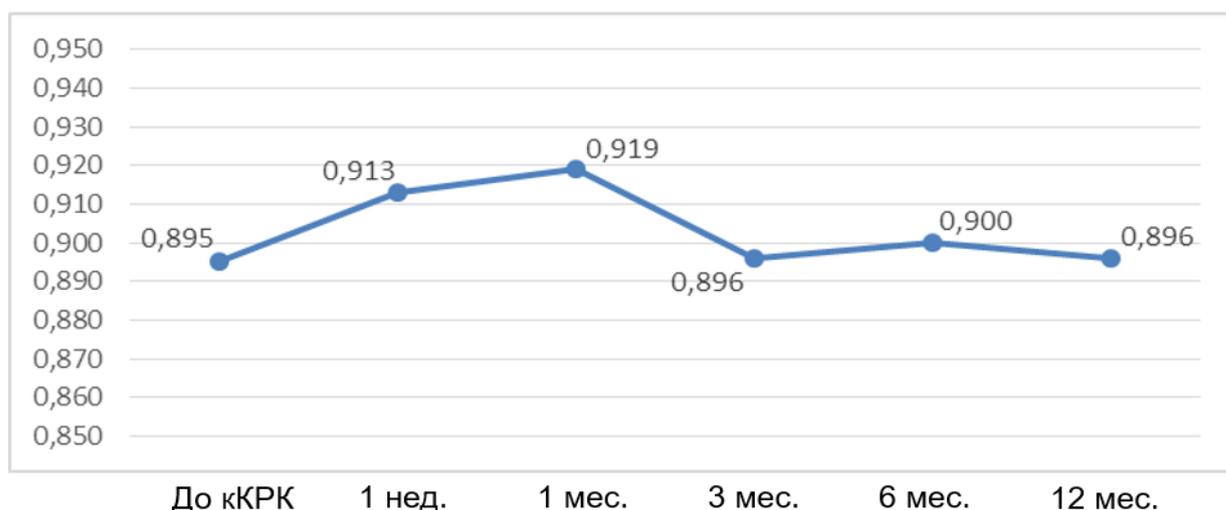


Рисунок 25. Динамика коэффициента симметричности направленности НВР до и после кРК

Несмотря на отсутствие статистически значимых изменений коэффициентов состояния НВР, в первые месяцы после кРК коэффициент анизотропии транзиторно снижен (до шести месяцев), а коэффициент

симметричности транзиторно повышен (до трех месяцев). Принимая во внимание то, что коэффициент анизотропии характеризует степень однонаправленности хода НВР (величина обратно пропорциональная извитости и ветвистости), а коэффициент симметричности, по сути, отражает степень разновекторности направленности хода НВР (величина прямо пропорциональная извитости и ветвистости), полученные данные свидетельствуют о некоторой патологической чрезмерной извитости НВР (увеличение извитости и степени ветвлений НВР) до трех–шести месяцев после кКРК. Такого рода изменения в принципе характерны для нейропатии; в настоящем исследовании они могут быть обусловлены фотохимической травматизацией нервных волокон в результате проведенного КРК. К году послеоперационного наблюдения происходило восстановление коэффициентов к предоперационным значениям, что говорит о восстановлении структуры НВР с уменьшением их чрезмерной извитости.

Таким образом, по данным КМР основные грубые морфологические послеоперационные изменения, являющиеся результатом интраоперационной травматизации (дебридмент роговицы и фотохимическое повреждение ее стромы), визуализировались преимущественно в период до шести месяцев после проведения кКРК. Разрешение остаточных явлений в строме роговицы и полное восстановление НВР наблюдались вплоть до двенадцати месяцев после кКРК.

3.6. Функциональные «слезные» тесты

Время разрыва прероговичной слезной пленки по результатам пробы *Норна* возвращалось к предоперационным значениям через три месяца после кКРК (t -критерий Стьюдента; $p_{до-3мес}=0,102$) – см. *Рисунок 26*. Выраженное снижение стабильности прероговичной слезной пленки в начальном периоде послеоперационного наблюдения (дисперсионный анализ; $p=0,000$), наиболее вероятно, обусловлено несостоятельностью новообразованного эпителия

(эпителиопатия и недостаточность гликокаликса эпителиоцитов, то есть дефицит муцинового слоя прероговичной слезной пленки) и нарушением иннервации роговицы в результате фотохимической травматизации НВР при выполнении КРК, а также недостаточностью липидного слоя прероговичной слезной пленки (по результатам интерференционной тиаскопии – см. ниже). В первые недели послеоперационного периода нельзя исключать влияния инстилляций глюкокортикостероидов, которые снижают репаративные способности эпителия роговицы и способствуют появлению ятрогенной эпителиопатии со снижением времени разрыва слезной пленки и увеличением рефлекторной и базальной слезопродукции. По мере восстановления эпителия роговицы, и благодаря адаптационным механизмам, поддерживающим гомеостаз глазной поверхности, на сроке в три месяца после проведения кКРК наблюдалось увеличение времени разрыва прероговичной слезной пленки до исходных значений.

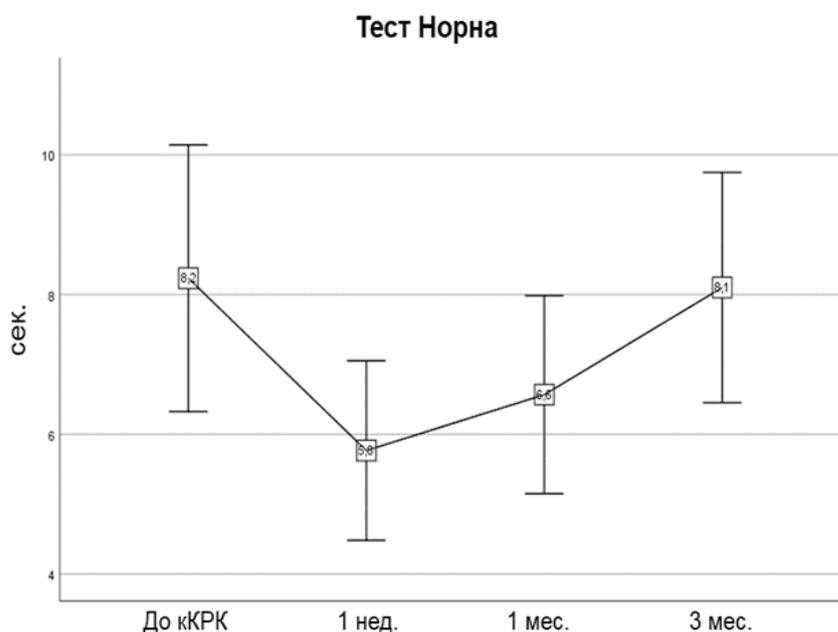


Рисунок 26. Динамика результатов пробы Норна до и после кКРК

Уровень общей слезопродукции согласно значениям теста *Ширмера* восстанавливался к предоперационным параметрам через месяц после кКРК (t -критерий Стьюдента; $p_{до-1мес}=0,841$) – см. Рисунок 27. Выраженное увеличение общей слезопродукции через неделю после проведенного

хирургического вмешательства (дисперсионный анализ; $p=0,004$), скорее всего, обусловлено несостоятельностью новообразованного эпителия, послеоперационной раздраженностью глазной поверхности, сниженной стабильностью прероговичной слезной пленки и нарушением иннервации в системе функциональной слезной единицы.

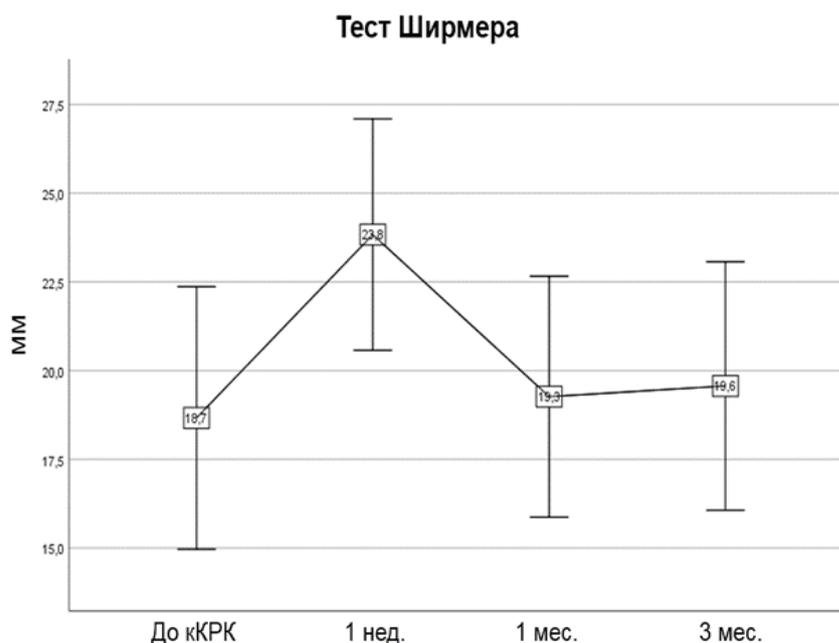


Рисунок 27. Динамика результатов пробы Ширмера до и после кКРК

Уровень базальной слезопродукции по данным пробы *Джонеса* в послеоперационном периоде статистически значимо не изменялся (дисперсионный анализ; $p=0,630$) – см. Рисунок 28. Однако, можно отметить, что в начальном периоде послеоперационного наблюдения имело место незначительное увеличение уровня базальной секреции слезной жидкости, что, скорее всего, сопряжено с продолжительной раздраженностью глазной поверхности в послеоперационном периоде. Кроме того, исходя из полученных данных касательно пробы *Джонеса*, можно заключить, что повышение уровня общей слезопродукции, определяемой методом Ширмера, через неделю после кКРК преимущественно обусловлено рефлекторным компонентом секреции слезной жидкости в ответ на операционную травму, в том числе как реакция на эпителиопатию и сниженную стабильность прероговичной слезной пленки.

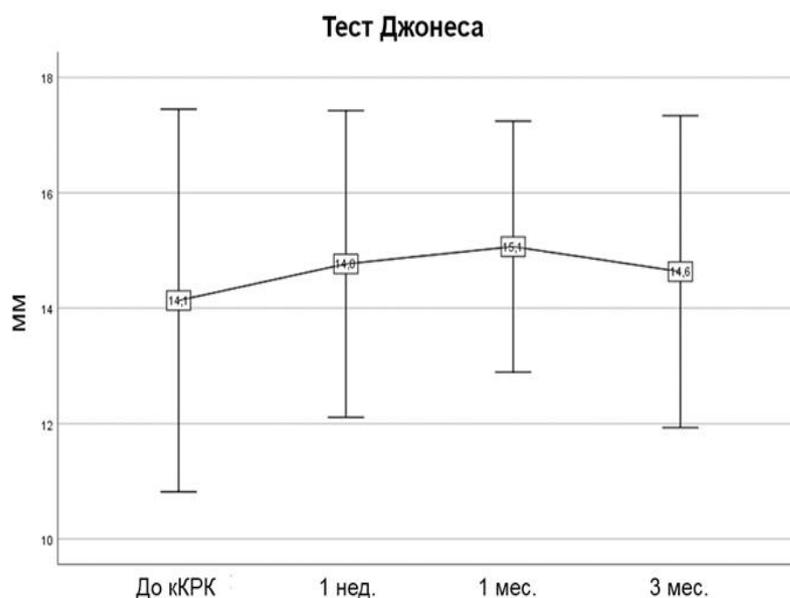


Рисунок 28. Динамика результатов пробы Джонеса до и после кКРК

Таким образом, клинически значимые изменения состояния прероговичной слезной пленки и уровня слезопродукции по данным функциональных «слезных» тестов имели место в начальном периоде послеоперационного наблюдения (до трех месяцев после кКРК) и носили транзиторный характер. Восстановление показателей к исходным предоперационным значениям происходило самостоятельно – в отсутствие слезозаместительной и корнеопротекторной терапии.

Результаты функциональных «слезных» тестов отражены в *Таблице 5*.

3.7. Лакримальная менискометрия

Лакримальная ОКТ-менискометрия позволила установить, что в начальном периоде послеоперационного наблюдения (до трех месяцев после кКРК) статистически достоверно повышались условные высота и глубина нижнего слезного мениска, а также коэффициент нижнего слезного мениска (дисперсионный анализ; $p=0,000$, $p=0,007$ и $p=0,009$, соответственно). Результаты биометрии нижнего слезного мениска восстанавливались до предоперационных значений к трем месяцам после хирургического вмешательства (t -критерий Стьюдента; $p_{до-3мес}=0,294$, $p_{до-3мес}=0,368$ и $p_{до-1мес}=0,920$, соответственно) – см. *Рисунки 29–31*.

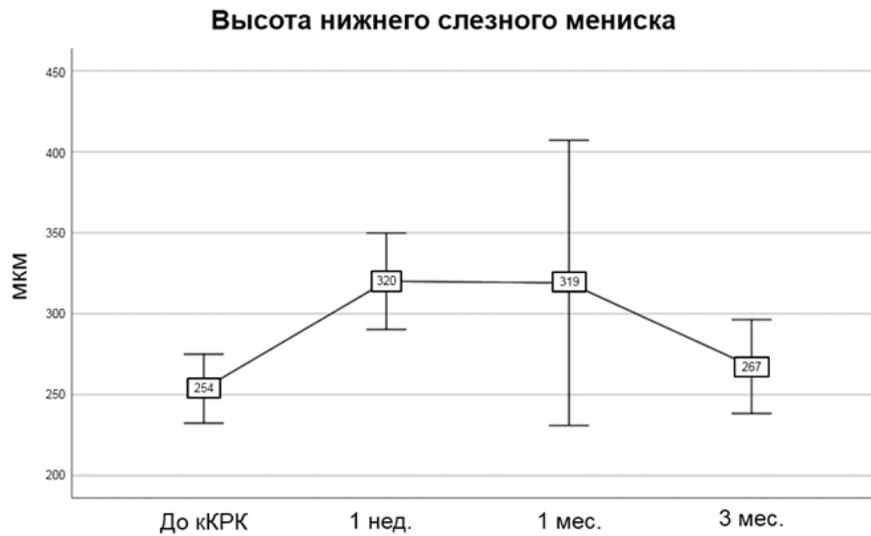


Рисунок 29. Динамика высоты нижнего слезного мениска до и после кРК

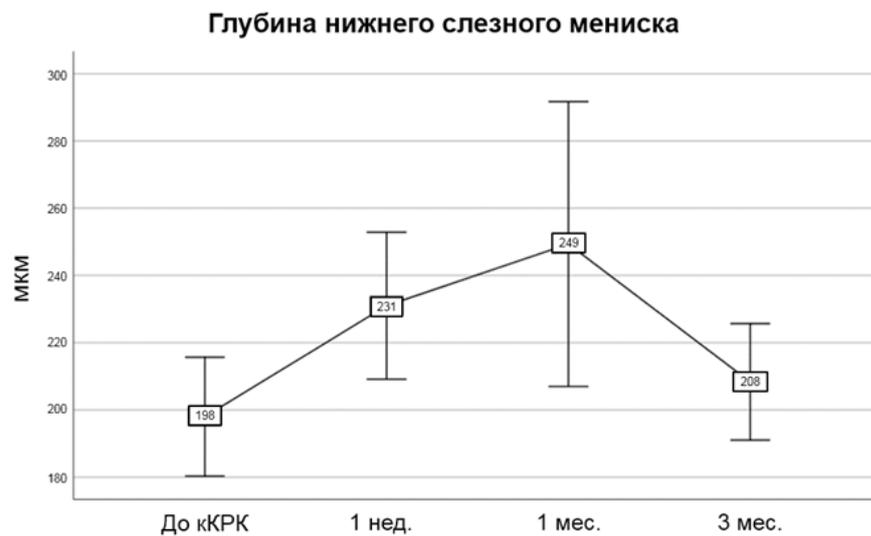


Рисунок 30. Динамика глубины нижнего слезного мениска до и после кРК

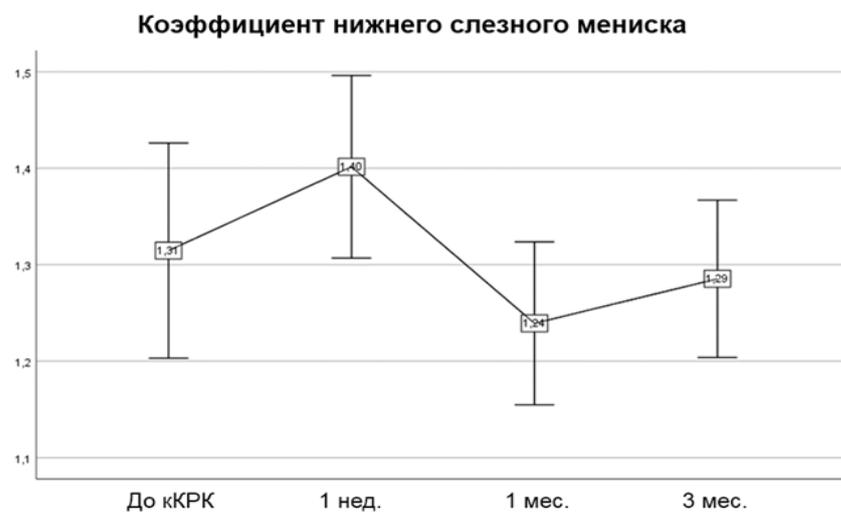


Рисунок 31. Динамика коэффициента нижнего слезного мениска до и после кРК

Биометрические показатели верхнего слезного мениска (условные высота и глубина верхнего слезного мениска, а также коэффициент верхнего слезного мениска) в течение всего периода наблюдения статистически значимо не изменялась (дисперсионный анализ; $p=0,840$, $p=0,973$ и $p=0,981$, соответственно).

Таким образом, результаты лакримальной ОКТ-менискометрии подтверждают данные, полученные по итогам функциональных «слезных» тестов: восстановление состояния прероговичной слезной пленки и уровня слезопродукции происходит к трем месяцам после проведенного кКРК. Показатели верхнего слезного мениска не являются в достаточной степени информативными; в то время как высота и глубина нижнего слезного мениска отражают транзиторное повышение слезопродукции.

Рядом авторов принято считать, что величина слезного мениска отражает объем базальной (основной) слезопродукции без рефлекторной стимуляции. Таким образом лакримальную ОКТ-менискометрию можно рассматривать как альтернативу пробе Джонеса. Согласно другому мнению, биометрию слезных менисков считают альтернативой пробе Ширмера, отражающей преимущественно состояние водной составляющей прероговичной слезной пленки. В большей степени именно высота слезного мениска характеризует общий объем слезопродукции и коррелирует с результатами теста Ширмера. Изменение биометрических параметров преимущественно нижнего слезного мениска, как правило, является более наглядным и достоверным признаком, отражающим уровень секреции слезы [25, 35, 66, 67, 84, 86, 87, 167, 208, 230]. В обоих случаях лакримальную ОКТ-менискометрию можно рассматривать как более прецизионный аналог тестов на слезопродукцию (ближайший аналог пробам Ширмера и Джонеса), при этом биометрические характеристики (высота и глубина) могут в разной степени отражать как общую (включая рефлекторный компонент), так и базальную секрецию слезной жидкости.

Коэффициент нижнего слезного мениска, представляющий соотношение его высоты и глубины, увеличивается через неделю после кКРК за счет большего увеличения высоты нижнего слезного мениска, а возвращается к исходным предоперационным значениям через месяц после кКРК за счет большего увеличения глубины нижнего слезного мениска. Это может отражать изменение качественных и количественных характеристик слезной жидкости и прероговичной слезной пленки, в том числе силу поверхностного натяжения.

Результаты ОКТ-менискометрии обобщены в *Таблице 5*.

3.8. Интерференционная тиаскопия

Расчет объективных тиаскопических показателей: коэффициента распределения липидов «*КРЛ*» и интегральной толщины липидного слоя «*ИТЛС*» – подтвердил статистически достоверные изменения состояния прероговичной слезной пленки в начальном периоде послеоперационного наблюдения (до трех месяцев после кКРК) (дисперсионный анализ; $p=0,019$ и $p=0,036$, соответственно). Эти параметры возвращались к исходным значениям к трем месяцам после операции (t -критерий Стьюдента; $p_{до-3мес}=0,099$ и $p_{до-3мес}=0,653$, соответственно) – см. *Рисунки 32* и *33*. Незначительное повышение КРК через три месяца после кКРК, по-видимому, является следствием «разравнивания» передней поверхности роговицы и моделирования ее эпителия в послеоперационном периоде.

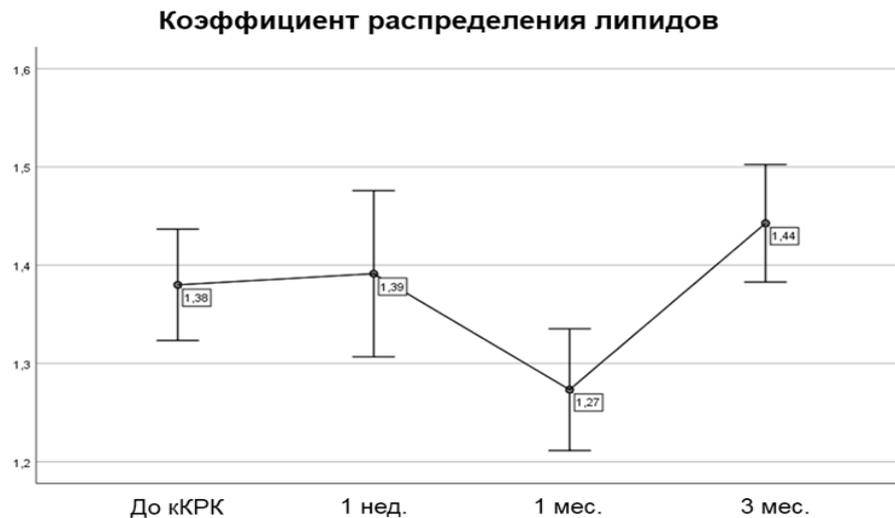


Рисунок 32. Динамика коэффициента распределения липидов до и после кКРК

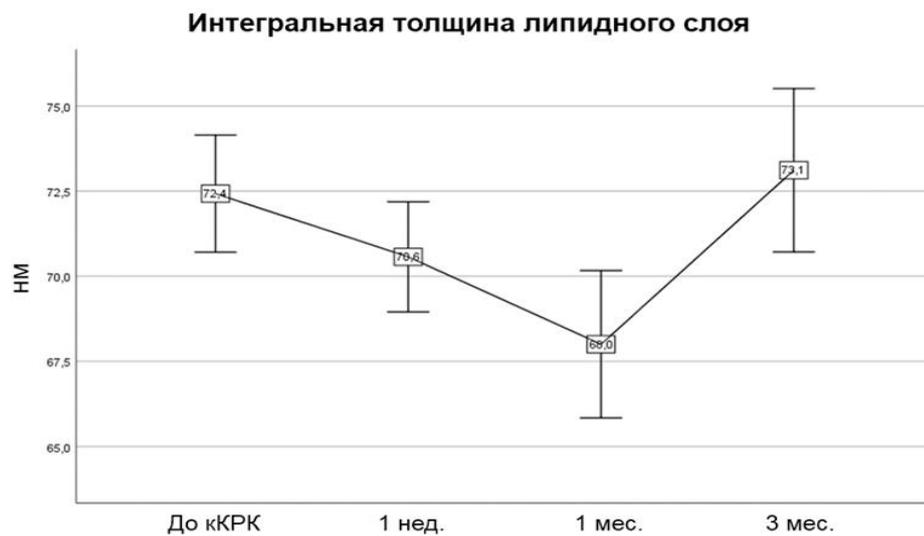


Рисунок 33. Динамика интегральной толщины липидного слоя до и после кКРК

Таким образом, интерференционная тиаскопия с расчетом оригинальных показателей состояния липидного слоя прероговичной слезной пленки дополняет данные, полученные по итогам функциональных слезных тестов: восстановление состояния прероговичной слезной пленки и уровня слезопродукции происходит к трем месяцам после проведенного кКРК. Снижение равномерности распределения липидов по поверхности водного слоя в начальном периоде послеоперационного наблюдения, по-видимому, вызвано изменениями количества и качества водного компонента слезной жидкости, несостоятельностью новообразованного эпителия и его гликокаликса (муциновый компонент прероговичной слезной пленки) и

изменениями количеств и качества липидов слезы. Уменьшение интегральной толщины липидного слоя прероговичной слезной пленки может быть следствием длительного наложения блефаростата при проведении КРК, инстилляций глюкокортикостероидов в послеоперационном периоде и нарушения иннервации глазной поверхности в результате фотохимической травматизации НВР.

Результаты тиаскопии отражены в *Таблице 5*.

Таблица 5. Влияние кКРК на состояние прероговичной слезной пленки и уровень слезопродукции

Показатель состояния прероговичной слезной пленки или уровня слезопродукции	Предоперационно	Послеоперационно		
		1 неделя	1 месяц	3 месяца
Функциональные «слезные» тесты				
Проба Норна, сек	8,2±5,1 *	5,8±3,4	6,6±3,8	8,1±4,4*
Проба Ширмера, мм	18,7±9,9 *	23,8±8,7	19,3±9,1*	19,6±9,4*
Проба Джонеса, мм	14,1±8,9	14,8±7,1	15,1±5,8	14,6±7,2
Лакримальная ОКТ-менискометрия				
Высота нижнего мениска, мкм	254±57 *	320±80	319±236	267±78 *
Глубина нижнего мениска, мкм	198±47 *	231±59	249±113	208±46 *
Коэффициент нижнего мениска	1,31±0,30 *	1,40±0,25	1,24±0,23	1,29±0,22 *
Высота верхнего мениска, мкм	220±35	222±38	220±30	218±39
Глубина верхнего мениска, мкм	197±41	197±44	196±46	196±52
Коэффициент верхнего мениска	1,17±0,29	1,16±0,27	1,16±0,25	1,17±0,32
Интерференционная тиаскопия				
КРЛ	1,38±0,15 *	1,39±0,23 *	1,27±0,17	1,44±0,16 *
ИТЛС, нм	72,4±4,6 *	70,6±4,3	68,0±5,8	73,1±6,4 *

Прим.: * – $p > 0,05$ (t -критерий Стьюдента)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повышение эффективности лечения и совершенствование существующих лечебных методов являются концептуальными задачами современной офтальмологии. Оптимизация хирургических техник в первую очередь направлена на снижение рисков развития побочных эффектов и осложнений в офтальмологической практике. Рибофлавин-сенсibilизированный ультрафиолетовый кросслинкинг роговичного коллагена (КРК) в настоящее время признан в мировой офтальмологии единственным патогенетически ориентированным методом лечения при прогрессирующем кератоконусе (КК), выполняемым с целью стабилизации кератэктазии. Стандартный Дрезденский протокол КРК получил наиболее широкое распространение при лечении пациентов КК в связи с высокой клинической эффективностью; однако, этот способ, как и любой метод лечения, не лишен побочных эффектов и возможных осложнений. Оптимизация стандартного протокола КРК имеет своей целью уменьшение интраоперационной травматизации тканей глазной поверхности, снижение рисков развития послеоперационных осложнений, уменьшение периода восстановления и реабилитации, минимизация длительности и степени выраженности явлений послеоперационного ССГ, снижение лекарственной нагрузки на пациентов и повышение их комфорта в послеоперационном периоде.

На базе ФГБНУ «НИИГБ им. М.М. Краснова» был предложен и разработан, а по итогам диссертационной работы апробирован на репрезентативном материале и внедрен в клиническую практику новый протокол КРК – *комбинированный кросслинкинг роговичного коллагена «кКРК»*. У пациентов на начальных стадиях КК и/или с локальным характером кератэктазии возможно более щадящее по сравнению со

стандартным протоколом КРК воздействие. Разработанная техника совмещает преимущества стандартного и трансэпителиального протоколов: в области протрузии осуществляется дезэпителизация – и максимально возможное фототерапевтическое воздействие, при этом периферичнее зоны эктазии фототерапевтическое воздействие происходит трансэпителиально – более мягко. В зоне «*epi-off*» локально происходит глубокое насыщение стромы роговицы фотосенсибилизатором, в зоне «*epi-on*» трансэпителиальное проникновение фотосенсибилизатора интенсифицировали форсированными инстилляциями фотосенсибилизатора и Бензалкония хлорида.

Сокращение площади дебридмента при проведении операции по новой комбинированной методике кКРК позволяет уменьшить площадь и глубину повреждения тканей роговицы, при этом сохранить клиническую эффективность проводимого лечения за счет максимальной степени терапевтического воздействия на патологически измененную область. Уменьшение зоны роговицы, подвергшейся дезэпителизации с последующим глубоким фототерапевтическим воздействием, способствует сокращению сроков послеоперационного заживления тканей роговицы и времени реабилитации пациентов молодого трудоспособного возраста после операции. Уменьшение степени интраоперационной травматизации тканей роговицы способствует снижению выраженности явлений ССГ в послеоперационном периоде и медикаментозной нагрузки в виде слезозаместительной терапии и репаративной терапии.

Клиническая **эффективность и безопасность** нового протокола были оценены по результатам двенадцати месяцев послеоперационного наблюдения за пациентами, перенесшими кКРК по поводу прогрессирующего КК. Безопасность кКРК в офтальмологической практике была подтверждена отсутствием осложнений в раннем и отдаленном послеоперационном периоде. Эффективность разработанного протокола в клинической практике была показана отсутствием прогрессирования

кератэктазии в течение одного года после перенесенного кКРК. Остановка прогрессирования кератэктазии была подтверждена отсутствием отрицательной динамики по данным визометрии и кератотопотографии. Показатели *визометрии* статистически достоверно сохранились через год после кКРК на дооперационном уровне; отмечено незначительное повышение остроты зрения с коррекцией и без – с $0,65 \pm 0,23$ до $0,74 \pm 0,25$ и с $0,35 \pm 0,26$ до $0,41 \pm 0,37$, соответственно. По данным *кератотопотографии* через год после операции уменьшились показатели средней преломляющей силы роговицы, роговичного астигматизма и максимальной преломляющей силы роговицы – с $48,1 \pm 4,7$ до $47,3 \pm 4,7$ дптр, с $3,65 \pm 2,23$ до $3,13 \pm 2,21$ дптр и с $58,1 \pm 7,3$ до $55,4 \pm 6,5$ дптр, соответственно.

Таким образом, проведение КРК по комбинированному протоколу может быть *рекомендовано* для лечения пациентов с прогрессирующим КК на ранних стадиях, когда зона эктазии не превышает 4–5 мм, поскольку позволяет провести эффективную и при этом щадящую процедуру.

Тем не менее, принимая во внимание новизну комбинированного протокола КРК, отсутствие обширной выборки и многолетнего периода наблюдения, необходимо отметить, что пациенты, перенесших вмешательство по новой методике, должны находиться под наблюдением врача-офтальмолога с прицельным мониторингом показателей кератометрии и пахиметрии роговицы.

Пациенты с КК предрасположены к развитию *синдрома «сухого глаза»* (ССГ), и в ряде случаев имеют проявления этого состояния только в субклинической форме. В процессе настоящего диссертационного исследования пациенты были обследованы на предмет ССГ: по результатам функциональных «слезных» тестов было установлено, что в большинстве случаев наблюдалась субклиническая форма «сухого глаза». У пациентов с КК (до проведения КРК), несмотря на отсутствие субъективных характерных для ССГ жалоб, в 63,33% (19 глаз из 30) случаев наблюдается нестабильность

прероговичной слезной пленки (тест Норна) и снижение общей (тест Ширмера) и основной (тест Джонеса) слезопродукции относительно физиологической нормы в 36,67% (11 глаз из 309) и 33,33% (10 глаз из 30) случаев, соответственно.

При КК после проведения КРК симптомы ССТ, как правило, клинически проявляются или усиливаются. Изучение состояния прероговичной слезной пленки и уровня слезопродукции в послеоперационном периоде после кКРК показало, что в первые три месяца после операции наблюдалось транзиторное изменение состояния глазной поверхности в следствие интраоперационной травматизации тканей: наблюдалось уменьшение времени разрыва прероговичной слезной пленки с $8,2 \pm 5,1$ до $5,8 \pm 3,4$ сек. (тест Норна), рефлекторное увеличение общей слезопродукции с $18,7 \pm 9,9$ до $23,8 \pm 8,7$ мм (тест Ширмера) и компенсаторное увеличение основной слезопродукции с $14,1 \pm 8,9$ до $15,1 \pm 5,8$ мм (тест Джонеса); увеличение биометрических параметров нижнего слезного мениска (лакримальная ОКТ-менискометрия) – условной высоты и глубины с 254 ± 57 до 320 ± 80 мкм и с 198 ± 47 до 249 ± 113 мкм, соответственно; уменьшение интегральной толщины липидного слоя прероговичной слезной пленки (ИТЛС) и равномерности распределения ее липидного слоя (коэффициент КРЛ) с $72,4 \pm 4,6$ до $68,0 \pm 5,8$ нм и с $1,38 \pm 0,15$ до $1,27 \pm 0,17$), соответственно (интерференционная тиаскопия по усовершенствованной методике). Исследования глазной поверхности и переднего отрезка глазного яблока показали, что к трем месяцам после проведения кКРК значения функциональных слезных проб, лагримальной ОКТ-менискометрии и интерференционной тиаскопии возвращались к предоперационным значениям, что свидетельствует о восстановлении состояния глазной поверхности, прероговичной слезной пленки и уровня слезопродукции.

Выявленные транзиторные изменения состояния прероговичной слезной пленки и уровня слезопродукции могут приводить к ухудшению заживления роговицы после хирургического вмешательства, ощущениям

дискомфорта, раздражения и «инородного тела» (симптомы ССГ) даже после полной эпителизации роговицы. При возникновении у пациентов выраженных субъективных жалоб и симптомов ССГ возникает потребность в адекватной медикаментозной коррекции «сухого глаза». Офтальмологическим сообществом так и не были установлены этиопатогенетические особенности ССГ после КРК при КК, не были конкретизированы механизмы его развития, также как и не были унифицированы рекомендации по назначению слезозаместительной, корнеопротекторной и репаративной терапии в таких клинических ситуациях.

Проведение КРК при прогрессирующем КК приводит к нарушению гомеостаза глазной поверхности с развитием симптомов ССГ по ряду возможных причин. Благодаря усовершенствованной методике интерференционной тиаскопии по результатам настоящего исследования было установлено, что наблюдаемое увеличение симптоматики «сухого глаза» после проведения КРК ассоциировано с недостаточностью (уменьшением толщины) липидного слоя прероговичной слезной пленки, что проявляется снижением стабильности прероговичной слезной пленки с рефлекторным компенсаторным усилением слезопродукции. Можно предполагать, что длительное воздействие блефаростата во время проведения процедуры способствует нарушению иннервации мейбомиевых желез и их дисфункции, приводящей к истончению липидного слоя прероговичной слезной пленки. Следует принимать во внимание, что фотохимическое повреждение нервных волокон роговицы во время проведения операции приводит к нарушению иннервации в системе функциональной слезной единицы, что тоже может способствовать дисфункции мейбомиевых желез со снижением секреции липидов слезной жидкости. Кроме того, следует иметь в виду, что назначение инстилляций местнодействующих лекарственных средств с глюкокортикостероидами также способствует снижению секреции липидов мейбомиевыми железами.

Снижение выраженности и длительности симптомов ССГ в послеоперационном периоде после выполнения КРК возможно не только путем оптимизации протокола проведения хирургического вмешательства, но и посредством подбора наиболее эффективной слезозаместительной терапии. На основании проведенного исследования можно сформулировать патогенетически ориентированный подход к назначению медикаментозной коррекции морфофункционального состояния прероговичной слезной пленки и роговицы у пациентов с КК, перенесших процедуру КРК. Принимая во внимание нарушение стабильности и снижение толщины липидного слоя прероговичной слезной пленки после КРК, оптимальной группой препаратов для коррекции ССГ в послеоперационном периоде можно считать лекарственные средства, механизм действия которых восстанавливает липидный слой прероговичной слезной пленки.

Комплексное изучение влияния кКРК на *морфологическое состояние роговицы* было проведено методами ОКТ и КМР. Особенности топографии и характер демаркационной линии, визуализируемой при помощи ОКТ в строме роговицы, отражают глубину проникновения фотосенсибилизатора и интенсивность фототерапевтического воздействия при проведении КРК по комбинированному протоколу. В зоне «*epi-off*» в области протрузии профиль отчетливой яркой демаркационной линии свидетельствует о стандартной глубине прохождения интенсивных фотохимических реакций под воздействием УФ-облучения – 263 ± 39 мкм. В зоне «*epi-on*» к периферии от протрузии глубина залегания тонкой прерывистой демаркационной линии соответствует более мягкому и более поверхностному трансэпителиальному воздействию – 147 ± 23 мкм. Морфологические изменения, визуализируемые при помощи КМР, отражают интенсивность и глубину фототерапевтического эффекта в виде лакунарного отека и апоптоза кератоцитов в строме – в области протрузии в зоне «*epi-off*» на глубине до 269 ± 44 мкм. Разрешение грубых послеоперационных изменений, вызванных интраоперационным

воздействием кКРК, наблюдали преимущественно в сроки до шести месяцев после хирургического вмешательства. В период от шести до двенадцати месяцев после операции в строме роговицы визуализировали остаточные явления, полное разрешение которых происходило к году послеоперационного наблюдения, как и полное восстановление нервных волокон роговицы.

КРК имеет своим морфологическим результатом уплотнение (компактизация) коллагеновых волокон и межклеточного вещества стромы роговицы как следствие каскада фотохимических реакций и фотополимеризации коллагеновых волокон. Уплотнение («усадка») стромы роговицы приводит к повышению ее биомеханической прочности, чем достигается основной лечебный эффект КРК – остановка прогрессирования кератэктазии и стабилизация зрительных функций. Такая «усадка» роговицы находит свое отражение в виде некоторых изменений по данным кератотопографии и кератопахиметрии: незначительное уменьшение минимальной толщины роговицы с $451,7 \pm 28,8$ до $441,1 \pm 26,7$ мкм и «уплощение» («разравнивание») передней поверхности роговицы в центральной оптической зоне, что клинически проявляется улучшением остроты зрения с коррекцией с $0,65 \pm 0,23$ до $0,74 \pm 0,25$ и уменьшением средней преломляющей силы роговицы $48,1 \pm 4,7$ до $47,3 \pm 4,7$ дптр.

Актуальной клинической задачей остается объективизация и автоматизация диагностических методов. В ходе диссертационного исследования при интерференционной тиаскопии в качестве объективного количественного способа оценки состояния прероговичной слезной были использованы расчетные показатели, получаемые по результатам цифрового анализа интерференционных изображений при помощи оригинального ПО, – коэффициент распределения липидов (КРЛ) и *интегральная толщина липидного слоя (ИТЛС)*. Объективная интерпретация интерференционной тиаскопии с количественным определением толщины липидного слоя

прероговичной слезной пленки (ИТЛС) позволяет верифицировать этиопатогенетические особенности различных форм ССГ, подбирать адекватную слезозаместительную или корнепротекторную терапию, оценивать успешность проводимого лечения и разрабатывать оптимальные схемы медикаментозной коррекции «сухого глаза». Результаты применения КРЛ и ИТЛС показали высокую практическую информативность усовершенствованной методики интерференционной тиаскопии после КРК у пациентов с КК: недостаточность липидного слоя прероговичной слезной пленки симптоматически проявляется признаками ССГ у пациентов по причине снижения стабильности прероговичной слезной пленки и рефлекторного усиления слезопродукции. В связи с чем, оптимальным выбором медикаментозной коррекции ССГ после КРК при КК можно считать препараты, способствующие восстановлению липидного слоя прероговичной слезной пленки.

Разработанные в процессе диссертационной работы методики и полученные по ее итогам результаты используются в клинической практике и в научных интересах ФГБНУ «НИИГБ им. М.М. Краснова», а также могут иметь широкое применение как в лечебно-профилактических учреждениях, так и в научно-исследовательских центрах.

Апробированный в ходе диссертационной работы новый протокол кКРК может быть рекомендован к применению в офтальмологической практике пациентам с начальными и/или локальными формами прогрессирующего КК – с целью остановки прогрессирования кератэктазии и с целью снижения рисков развития послеоперационных осложнений, сокращения времени реабилитационного периода, уменьшения выраженности и длительности побочных явления и симптомов ССГ в послеоперационном периоде. Выбор оптимального протокола КРК при различных формах кератэктазии и разных стадиях протрузии обеспечивает индивидуализацию подхода к пациентам в каждом конкретном клиническом

случае, что также является одним из приоритетных направлений развития современной медицины.

По результатам диссертационного исследования была показана возможность уменьшения зоны дебридмента при проведении КРК у пациентов с КК. Перспективной представляется дальнейшая работа по совершенствованию вариаций и методик КРК, что позволит дифференцированно вести пациентов с разными формами и стадиями КК. Приоритетными можно считать разработки, направленные на минимизацию интраоперационной травматизации тканей роговицы, в виду того, что более щадящее воздействие на глазную поверхность обеспечит снижение рисков осложнений и выраженности побочных явлений после перенесенного КРК, уменьшение степени выраженности явлений ССГ в послеоперационном периоде, сокращение сроков восстановления, медикаментозной коррекции и реабилитации, что повышает комфорт и удовлетворенность пациентов качеством проводимого лечения.

Комплексное обследование позволило выявить признаки ССГ при КК даже при субклиническом его течении, а также определить преимущественные механизмы развития его развития. По результатам диссертационной работы была определена роль липидного слоя прероговичной слезной пленки в развитии ССГ после КРК; в дальнейшие исследования в этом направлении позволят определить препарат выбора из группы слезозаместительных и корнеопротекторных препаратов, восстанавливающих липидный слой прероговичной слезной пленки. Сформулированные принципы медикаментозной коррекции ССГ после КРК при КК могут быть рекомендованы к применению в офтальмологической практике.

Представляется перспективным внедрение в широкую офтальмологическую практику, а также применение в научных интересах, усовершенствованной методики интерференционной тиаскопии,

позволяющей объективно оценивать состояние (количественно определять толщину) липидного слоя прероговичной слезной пленки

Усовершенствованная методика интерференционной тиаскопии с определением расчетных показателей КРЛ и ИТЛС может быть в перспективе использована в научной и клинической работе с целью диагностики «сухого глаза», верификации патогенетических особенностей различных форм ССГ, подбора оптимальной медикаментозной коррекции, мониторинга эффективности проводимого лечения, дополнения существующих схем терапии, конкретизации препаратов выбора, объективной оценки клинической эффективности лекарственных средств при различных формах и стадиях ССГ.

Результаты диссертационной работы имеют научную и клиническую значимость для развития теоретической и практической офтальмологии, и находятся на мировом уровне исследований, проводимых в области изучения КК и методов его стабилизации.

Полученные по результатам диссертационной работы данные подтвердили клиническую безопасность и эффективность нового комбинированного протокола кКРК, что выражается в стабилизации патологического процесса и отсутствии осложнений в течение всего периода двенадцатимесячного послеоперационного наблюдения. Разработанная методика кКРК сочетает преимущества стандартного и трансэпителиального подходов: проведение операции по новому протоколу у пациентов с прогрессирующим КК на начальных стадиях патологического процесса позволяет эффективно стабилизировать прогрессирование кератэктазии и при этом сократить сроки послеоперационной реабилитации, повысить комфорт пациентов, минимизировать риски развития послеоперационных осложнений и побочных эффектов, в том числе уменьшить длительность и степень выраженности транзиторного ССГ.

Комплексное изучение характеристик прероговичной слезной пленки, слезопродукции, эпителия, нервных волокон и стромы роговицы в послеоперационном периоде позволили раскрыть особенности апробированного в ходе настоящей работы протокола кКРК и дать объективную характеристику его влиянию на морфофункциональное состояние роговицы и прероговичной слезной пленки, а также сформулировать практические рекомендации по применению новой техники кКРК и по ведению пациентов после перенесенной операции.

В виду того, что при КК часто присутствует ССГ в субклинической форме, а его проявления в значительной степени усиливаются после проведения КРК – в послеоперационном периоде требуется назначение адекватной слезозаместительной терапии. При этом, предпочтение следует отдавать тем лекарственным средствам, механизм действия которых позволяет восстанавливать и стабилизировать липидный слой прероговичной слезной пленки.

ВЫВОДЫ

1. Впервые предложен и на репрезентативном материале (30 глаз с прогрессирующим кератоконусом) апробирован в клинической практике комбинированный метод кросслинкинга роговичного коллагена с применением стандартного и трансэпителиального протоколов для стабилизации процесса прогрессирования кератоконуса. Комбинированный протокол позволяет уменьшить интраоперационную травматизацию роговицы за счет сокращения площади деэпителизированной поверхности и максимального воздействия на зону эктазии в результате избирательного глубокого насыщения рибофлавином стромы роговицы в зоне деэпителизации.

2. Доказаны безопасность и эффективность разработанного комбинированного протокола кросслинкинга роговичного коллагена, подтвержденные отсутствием осложнений в послеоперационном периоде и прогрессирования кератоконуса в сроки наблюдения до двенадцати месяцев, соответственно.

3. В результате применения комбинированного протокола кросслинкинга роговичного коллагена в сроки наблюдения до двенадцати месяцев отмечены стабилизация показателей некорригированной и максимальной корригированной остроты зрения и статистически значимое уменьшение средней преломляющей силы роговицы (с $48,1 \pm 4,7$ до $47,3 \pm 4,7$ дптр; $p=0,006$), роговичного астигматизма (с $3,65 \pm 2,23$ до $3,13 \pm 2,21$ дптр; $p=0,000$) и максимальной преломляющей силы роговицы (с $58,1 \pm 7,3$ до $55,4 \pm 6,5$; $p=0,001$).

4. Усовершенствовано оригинальное программное обеспечение для интерпретации метода интерференционной тископии, позволяющее не только рассчитывать коэффициент распределения липидов, но и

количественно оценивать интегральную толщину липидного слоя прероговичной слезной пленки.

5. Изменения состояния прероговичной слезной пленки и уровня слезопродукции имели место в первые три месяца после проведения комбинированного кросслинкинга роговичного коллагена и заключались в транзиторном снижении времени разрыва слезной пленки (проба Норна, с $8,2 \pm 5,1$ до $5,8 \pm 3,4$ сек.; $p=0,000$), рефлексорном увеличении слезопродукции (тест Ширмера, с $18,7 \pm 9,9$ до $23,8 \pm 8,7$ мм; $p=0,003$) и уменьшении интегральной толщины (с $72,4 \pm 4,6$ до $68,0 \pm 5,8$ нм; $p=0,000$) и равномерности распределения липидного слоя (коэффициент, с $1,38 \pm 0,15$ до $1,27 \pm 0,17$; $p=0,000$) прероговичной слезной пленки.

6. По данным оптической когерентной томографии роговицы через месяц после проведения комбинированного кросслинкинга роговичного коллагена демаркационную линию в строме роговицы визуализировали в дезэпителизированной зоне на глубине 263 ± 39 мкм в виде отчетливой яркой линии, а к периферии в зоне трансэпителиального воздействия – на глубине 147 ± 23 мкм в виде тонкой прерывистой линии. Резорбцию демаркационной линии наблюдали через шесть месяцев после вмешательства.

7. Структурные особенности роговицы после проведения комбинированного кросслинкинга роговичного коллагена были проанализированы с помощью конфокальной лазерной сканирующей микроскопии роговицы:

А) через месяц глубина фототерапевтического воздействия (области лакунарного отека и апоптоза кератоцитов в строме) составила 269 ± 44 мкм в центральной дезэпителизированной зоне, что соответствует значениям глубины залегания демаркационной линии, полученным в те же сроки наблюдения с помощью оптической когерентной томографии;

Б) разрешение лакунарного отека и репопуляцию кератоцитов наблюдали преимущественно до 6 мес., а полностью – на сроке 6–12 месяцев после вмешательства; в отдаленные сроки в строме роговицы визуализировали остаточные изменения в виде уплотнения коллагеновых

волокон и межклеточного вещества в результате фотохимической реакции кросслинкинга;

В) в первые три месяца после вмешательства отмечено выраженное нарушение хода и структуры нервных волокон роговицы; восстановление структуры нервных волокон происходило в течение 12 месяцев.

8. На основании полученных данных сформулированы практические рекомендации по применению и мониторингу результатов комбинированного кросслинкинга роговичного коллагена с применением стандартного и трансэпителиального протоколов для лечения прогрессирующего кератоконуса.

Практические рекомендации

1. Разработанный комбинированный метод кросслинкинга роговичного коллагена с применением стандартного и трансэпителиального протоколов может быть рекомендован для лечения пациентов с прогрессирующим кератоконусом, особенно на ранних стадиях, когда зона эктазии не превышает 4–5 мм, поскольку позволяет провести эффективную и при этом щадящую процедуру.

2. Предложенная новая методика интерпретации интерференционной тиаскопии, обеспечивающая возможность оценки интегральной толщины липидного слоя прероговичной слезной пленки, может быть использована для подбора оптимальной слезозаместительной терапии у пациентов с кератоконусом, а также медикаментозной коррекции синдрома «сухого глаза» после процедуры кросслинкинга роговичного коллагена по комбинированному протоколу.

3. Принимая во внимание новизну комбинированного метода кросслинкинга роговичного коллагена, отсутствие обширной выборки и многолетнего периода наблюдения, необходим тщательный мониторинг показателей кератометрии и пахиметрии роговицы у пациентов, перенесших вмешательство по новому протоколу.

Список литературы

1. Абугова Т.Д. Клиническая классификация первичного кератоконуса // Современная оптометрия. – 2010. – № 5. – С. 17–20.
2. Аветисов С.А. и соавт. Конфокальная микроскопия роговицы. Сообщение 2. Морфологические изменения при кератоконусе // Вестник офтальмологии. – 2008. – Т. 124. – № 3. – С. 6–10.
3. Аветисов С.Э., Мамиконян В.Р., Новиков И.А. Роль кислотности слезы и Си-кофактора активности фермента лизилоксидазы в патогенезе кератоконуса // Вестник офтальмологии. – 2011. – Т. 127. – № 2. – С. 3-8.
4. Аветисов С.Э. и соавт. Биометрические параметры фиброзной оболочки и биомеханические показатели. Сообщение 2. Влияние топографических особенностей кератоконуса // Вестник офтальмологии. – 2011. – Т. 127. – № 3. – С. 5-7.
5. Аветисов С.Э. Кератоконус: современные подходы к изучению патогенеза, диагностике, коррекции и лечению // Вестник офтальмологии. – 2014. – Т. 130. – № 6. – С. 37-43.
6. Аветисов С.Э., Новиков И.А., Патеюк Л.С. Кератоконус: этиологические факторы и сопутствующие проявления // Вестник офтальмологии. – 2014. – Т. 130. – № 4. – С. 110–116.
7. Аветисов С.Э. и соавт. Вычисление коэффициентов анизотропии и симметричности направленности нервов роговицы на основе автоматизированного распознавания цифровых конфокальных изображений // Медицинская техника. – 2015. – Т. 291. – № 3. – С. 23–25.
8. Аветисов С.Э. и соавт. Новый принцип морфометрического исследования нервных волокон роговицы на основе конфокальной биомикроскопии при сахарном диабете // Вестник офтальмологии. – 2015. – Т. 131. – № 4. – С. 5–14.
9. Аветисов С.Э. и соавт. Перераспределение минеральных элементов в роговице при кератоконусе // Вестник офтальмологии. – 2015. – Т. 131. – № 6. – С. 34-42.

10. Аветисов С.Э., Черненкова Н.А., Сурнина З.В. Клинические особенности и диагностика диабетической полинейропатии // Вестник офтальмологии. – 2017. – Т. 133. – № 5. – С. 98-102.

11. Аветисов С.Э., Черненкова Н.А., Сурнина З.В. Анатомо-функциональные особенности и методы исследования нервных волокон роговицы // Вестник офтальмологии. – 2018. – Т. 134. – № 6. – С. 102-106.

12. Аветисов С.Э. и соавт. Результаты лазерной конфокальной микроскопии роговицы при вирусных увеитах (предварительное сообщение) // Вестник офтальмологии. – 2019. – Т. 135. – № 1. – С. 53-58.

13. 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.

14. Аветисов С.Э., Сурнина З.В., Новиков И.А., и др. Влияние слезной пленки на результаты прямой оценки чувствительности роговицы // Вестник офтальмологии. – 2020. – Т. 136. – № 2. – С. 81-85.

15. Аветисов С.Э., Черненкова Н.А., Сурнина З.В., и др. Возможности ранней диагностики диабетической полинейропатии на основе исследования нервных волокон роговицы // Вестник офтальмологии. – 2020. – Т. 136. – № 5. – С. 155-162.

16. Аветисов С.Э., Сурнина З.В., Аветисов К.С., и др. Влияние факохирургии на состояние нервных волокон роговицы // Вестник офтальмологии. – 2020. – Т. 136. – № 5. – С. 283-288.

17. Аветисов С.Э., Страхов В.В., Сурнина З.В., и др. Изменение клеток Лангерганса и структуры нервных волокон роговицы у пациентов с глаукомой по данным лазерной конфокальной микроскопии / Точка зрения. Восток–Запад. – Уфа, 2021.

18. Аветисов С.Э., Гридин В.Н., Бубнова И.А., и др. Перспективы раннего выявления кератоконуса на основе построения систем машинной диагностики структурных изменений роговицы // Вестник офтальмологии. – 2022. – Т. 138. – № 1. – С. 100-106.

19. Аветисов С.Э., под ред. Офтальмология. Национальное руководство / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022.

20. Анисимов С.И., Трубилин В.Н., Золотаревский К.А. Результаты проведения персонализированного кросслинкинга для лечения кератоэктазий / Точка зрения. Восток–Запад. – Уфа, 2011.

21. Анисимов С.И., Анисимова С.Ю. Локальный кросслиндинг – новая возможность коррекции аномалий рефракции // Российская офтальмология онлайн. – 2012. – С. 5.

22. Анисимов С.И., Анисимова С.Ю., Мистрюков А.С. Эра кросслинкинга: былое и грядущее // Катарактальная и рефракционная хирургия. – 2016. – Т. 16. – № 4. – С. 4-10.

23. Анисимов С.И., Анисимова С.Ю., Мистрюков А.С. Персонализированный (локальный) уф-кросслиндинг в лечении кератоконуса и эктазий роговицы // Офтальмология. – 2017. – Т. 14. – № 3. – С. 195-199

24. Анисимова Н.С., Анисимов С.И., Шилова Н.Ф. и др. Ультрафиолетовый кросслиндинг в лечении кератоконуса при существенном уменьшении толщины роговицы // Вестник офтальмологии. – 2020. – Т. 136. – № 2. – С. 99-106

25. Атькова Е.Л. Ярцев В.Д., Краховецкий Н.Н. и др. Применение лакримальной менискометрии на основе оптической когерентной томографии в дакриологии // Вестник офтальмологии. – 2016. – Т. 132. – № 6. – С. 101-107.

26. Бикбов М.М., Бикбова Г.М., Хабибуллин А.Ф. Кросслиндинг роговичного коллагена в лечении кератоконуса // Вестник офтальмологии. – 2011. – № 5. – С. 21-25.

27. Бикбова Г.М., Заболотная В.А. Гистоморфология роговицы в отдаленный период после кросслинкинга по поводу кератоконуса / Точка зрения. Восток–Запад. – Уфа, 2011.

28. Бикбов М.М., Бикбова Г.М. Эктазии роговицы (патогенез, патоморфология, клиника, диагностика, лечение) / М.: Изд-во «Офтальмология», 2011.

29. Бикбов М.М., Халимов А.Р., Усубов Э.Л. Ультрафиолетовый кросслиндинг роговицы // Вестник РАМН. – 2016. – Т. 71. – № 3. – С. 224–232.

30. Бикбов М.М., Суркова В.К., Усубов Э.Л., и др. Оценка значимости показателей проекционного сканирующего кератотопографа в диагностике

субклинического кератоконуса // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2017. – № 3. – С. 145-149.

31. Бикбов М.М. и соавт. Эктазии роговицы (избранные лекции) / М.: Апрель, 2018.

32. Бикбова М.М., Суркова В.К. Метод перекрестного связывания коллагена роговицы при кератоконусе. Обзор литературы // Офтальмология. – 2014. – Т. 11. – № 3. – С. 13-19.

33. Бобкова Д.О. Кератоконус: современные диагностические аспекты и вопросы классификации // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2022. – № 3. – С. 13-18.

34. Бобровских Н.В. Оптические аберрации при кератоконусе и изучение возможностей их компенсации / Дисс...канд. мед. наук. – М., 2009.

35. Бржеский В.В, Егорова Г.Б., Егоров Е.А. Синдром «сухого глаза» и заболевания глазной поверхности: клиника, диагностика, лечение / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.

36. Бржеский В.В., Сомов Е.Е. Синдром сухого глаза / СПб: Аполлон, 1998.

37. Бржеский В.В., Сомов Е.Е. Роговично-конъюнктивальный ксероз (диагностика, клиника, лечение) / СПб: Сага, 2002.

38. Бубнова И.А., Кузнецова А.В., Зелянина Е.В. Исследование эффективности процедуры «перекрестной сшивки» коллагеном роговицы у пациентов с прогрессирующим кератоконусом в отдаленные сроки наблюдения // Вестник офтальмологии. – 2015. – Т. 131. – № 5. – С. 38-42.

39. Бубнова И.А., Егорова Г.Б., Митичкина Т.С., и др. Вторичный синдром «сухого глаза» после кераторефракционных вмешательств и подходы к лечению и профилактике // Вестник офтальмологии. – 2018. – Т. 134. – № 5. – С. 294-298.

40. Бубнова И.А., Егорова Г.Б., Аверич В.В., и др. Медикаментозная коррекция синдрома «сухого глаза» у пациентов с кератоконусом, перенесших процедуру кросслинкинга // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2020. – Т. 20. – № 2. – С. 67-71.

41. Гамидов Г.А., Мушкова И.А., Костенев С.В. Модификации кросслинкинга роговичного коллагена в лечении кератоконуса // Практическая медицина. – 2018. – Т. 3. – № 114. – С. 52-56.

42. Григорян А.В., Торопыгин С.Г., Чащина Е.С. Этиология и патогенез различных форм эктазий роговицы // Катарактальная и рефракционная хирургия. – 2012. – Т. 12. – № 4. – С. 11-15.

43. Гумерова С.Г., Зайнуллина Н.Б., Гарипова Е.М. и др. Морфологические аспекты эффективности кросслинкинга роговичного коллагена на основании данных НРТ роговицы / Точка зрения. Восток–Запад. – Уфа, 2014.

44. Джонсон Б., Полл Б., Скейлз Ч. Современный научный взгляд на физиологию слезной пленки // Вестник оптометрии. – 2016. – № 5. – С. 14-17.

45. Егорова Г.Б., Бородина Н.А., Бубнова И.А. Аберрации человеческого глаза, способы их измерения и коррекции // Русский медицинский журнал. – 2003. – Т. 4. – № 4. – С. 4.

46. Егорова Г.Б., Федоров А.А. Кератоконус и синдром сухого глаза // Клиническая офтальмология. – 2004. – Т. 5. – № 1. – С. 29-31.

47. Егорова Г.Б. и соавт. Исследование морфологических изменений роговицы и интенсивность светорассеяния при кератоконусе // Вестник офтальмологии. – 2010. – Т. 126. – № 4. – С. 16-20.

48. Егорова Г.Б., Новиков И.А., Митичкина Т.С. Совершенствование и оценка возможностей метода тиаскопии // Вестник офтальмологии. – 2011. – Т. 127. – № 6. – С. 35-39.

49. Егорова Г.Б., Рогова А.Я., Митичкина Т.С. Диагностические возможности конфокальной микроскопии первичных эктазий роговицы // Вестник офтальмологии. – 2012. – Т. 128. – № 6. – С. 25-29.

50. Егорова Г.Б., Рогова А.Я. Кератоконус. Методы диагностики и мониторинга // Вестник офтальмологии. – 2013. – Т. 129. – № 1. – С. 61-66.

51. Егорова Г.Б., Митичкина Т.С., Шамсудинова А.Р. Корнеопротекция при применении контактных линз // Вестник офтальмологии. – 2014. – Т. 130. – № 2. – С. 59-67.

52. Егорова Г.Б., Федоров А.А., Митичкина Т.С., и др. Влияние слезозаместительной и корнеопротекторной терапии на состояние глазной поверхности при синдроме «сухого глаза» // Клиническая офтальмология. – 2015. – Т. 15. – № 1. – С. 15-21.

53. Егорова Г.Б., Митичкина Т.С., Рогова А.Я. Ранняя диагностика латентного кератоконуса // X Съезд Офтальмологов России. – 2015. – С. 184.

54. Егорова Г.Б., Федоров А.А., Новиков И.А. Морфологические изменения при кератоконусе: интерпретация результатов конфокальной микроскопии роговицы // Современные технологии в медицине. – 2018. – Т. 10. – № 3. – С. 130-138.

55. Егорова Г.Б., Митичкина Т.С., Новиков И.А. Возможности использования методик конфокальной микроскопии и тиаскопии для оценки состояния роговицы и прекорнеальной слезной пленки / Изд-во «Апрель», Лекции.

56. Ермакова Н.А. Лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми, и поражение поверхности глаза // Практическая медицина. – 2012. – Т. 4. – № 59. – С. 61-63.

57. Золоторевский А.В., Золоторевский К.А. Опыт лечения больных кератоконусом и кератоэктазиями // Современные технологии в медицине. – 2013. – Т. 5. – № 1. – С. 40-44.

58. Зотов В.В., Паштаев Н.П., Поздеева Н.А. Кросслинкинг роговичного коллагена в лечении кератоконуса // Вестник офтальмологии. – 2015. – Т. 131. – № 4. – С. 88-93.

59. Измайлова С.Б., Малюгин Б.Э., Сахнов С.Н., и др. Десятилетний опыт применения оригинального алгоритма хирургического лечения пациентов с начальными стадиями кератоконуса // Офтальмохирургия. – 2021. – № 3. – С. 28-39.

60. Казакбаева Г.М. Лечение кератоконуса методами имплантации интрастромальных колец MyoRing и ультрафиолетового кросслинкинга роговицы / Дисс...канд. мед. наук. – Уфа, 2021.

61. Калинин Ю.Ю., Иошин И.Э., Григорян А.Р., и др. Клинико-функциональные результаты использования кольцевидных интрастромальных роговичных имплантов при кератоконусе // Катарактальная и рефракционная хирургия. – 2017. – Т. 17. – № 2. – С. 31-38.

62. Карамян А.А., Юсеф Н.Ю., Махмуд М.И. Имплантация интрастромальных роговичных сегментов при кератоконусе // Вестник офтальмологии. – 2012. – № 1. – С. 47-51.

63. Каспарова Е.А. Современные представления об этиологии и патогенезе кератоконуса // Вестник офтальмологии. – 2002. – Т. 118. – № 3. – С. 50-53.

64. Куликов А.Н., Чурашов С.В., Камилова Т.А., и др. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза кератоконуса // Офтальмологические ведомости. – 2017. – Т. 2. – № 10. – С. 62-71.

65. Летникова К.Б., Ханджян А.Т., Оганесян О.Г., и др. Фемтосекундный кросслинкинг роговичного коллагена в лечении пациентов с прогрессирующим кератоконусом I–II стадии // Современные технологии в медицине. – 2016. – Т. 8. – № 1. – С. 128–133.

66. Лобанова О.С., Слонимский Ю.Б. Ранняя диагностика симптома «сухого глаза» при кератоконусе методом ОКТ-менискометрия // Вестник ОГУ. – 2012. – Т. 12. – № 148. – С. 122-127.

67. Луцевич Е.Э., Лабиди А. Биометрия слезного ручья – альтернатива пробе Ширмера // Рефракционная хирургия и офтальмология. – 2007. – Т. 7. – № 3. – С. 52-56.

68. Майчук Д.Ю., под ред. Синдром «красного глаза»: практическое руководство для врачей-офтальмологов / М., 2010.

69. Малюгин Б.Э., Измайлова С.Б., Мерзлов Д.Е., и др. Отдаленные результаты использования различных технологий УФ-кросслинкинга у пациентов с прогрессирующим кератоконусом // Офтальмохирургия. – 2014. – № 4. – С. 42-49.

70. Мамиконян В.Р., Кузнецов А.В., Бубнова И.А. и др. Экспериментальное исследование «перекрестного сшивания» коллагена роговицы // Бюллетень Сибирского отделения РАМН. – 2009. – Т. 138. – № 4. – С. 34–36.

71. Мороз З.И., Измайлова С.Б., Легких С.Л., и др. Кросслинкинг как метод лечения прогрессирующего кератоконуса // Практическая медицина. – 2012. – Т. 1. – № 4. – С. 104-106.

72. Мягков А.В., Федотова К., Митичкина Т.С., и др. Современные возможности "нехирургической" коррекции кератоконуса // Вестник офтальмологии. – 2020. – № 5. – С. 289-295.

73. Нероев В.В., Ханджян А.Т., Зайцева О.В., и др. Современные возможности прогнозирования послеоперационных осложнений и точного измерения ВГД у пациентов, оперированных методом ЛАСИК // Рефракционная хирургия и офтальмология. – 2006. – Т. 7. – № 1. – С. 5-9.

74. Нероев В.В., Ханджян А.Т., Пенкина А.В., Складорова А.С. Применение кросслинкинга роговичного коллагена в лечении кератоконуса I–II стадии // Российский офтальмологический журнал. – 2012. – Т. 5. – № 1. – С. 62–64.

75. Нероев В.В., Ханджян А.Т., Оганесян О.Г. и др. Сравнительный анализ клиничко-функциональных и морфологических результатов фемтосекундного, трансэпителиального и стандартного кросслинкинга роговичного коллагена // Российский офтальмологический журнал. – 2017. – Т. 10. – № 2. – С. 47–53.

76. Оганисян К.Х., Сайфутдинова Э.В. Проекционный сканирующий кератотопограф в диагностике «forme fruste» кератоконуса / Точка зрения. Восток–Запад. – Уфа, 2016.

77. Осипян Г.А., Шелудченко В.М., Храйстин Х. Современные хирургические методы лечения кератэктазий // Вестник офтальмологии. – 2019. – № 2. – С. 138-143.

78. Патеюк Л.С. Кольцо Флейшера при «субклиническом» кератоконусе (клинический случай) // Офтальмология. Восточная Европа. – 2022. – Т. 4. – № 12. – С. 490-499.

79. Паштаев Н.П., Поздеева Н.А., Сеницын М.В. Сравнительный анализ влияния различных вариантов кросслинкинга на биохимическую стабильность роговицы // Вестник офтальмологии. – 2016. – № 2. – С. 38-46.

80. Подтынных Е.В., Басинская Л.А., Комаровских Е.Н. Современные представления об этиопатогенезе и методах диагностики кератоконуса (обзор литературы) // Вестник ОГУ. – 2015. – Т. 187. – № 12. – С. 188-196.

81. Поздеева Н.А., Маслова Н.А., Лебедь Л.В. и др. Современные методы диагностики и хирургического лечения кератоконуса / Чебоксары: Чебоксарский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова», 2020.

82. Разумова И.Ю., Сурнина З.В., Агаева Л.М. Конфокальная микроскопия роговицы в диагностике увеитов неинфекционной этиологии // Медицинский Совет. – 2023. – Т. 17. – № 6.

83. Рогова А.Я. Разработка и обоснование комплексного подхода к ранней диагностике и мониторингу субклинической стадии кератоконуса / Дисс...канд. мед. наук. – М., 2013.

84. Сафонова Т.Н., Луцевич Е.Э., Лабиди А. Сравнительный анализ диагностической эффективности пробы Ширмера и метода биометрии слезного мениска при нарушении слезопродукции // Вестник офтальмологии. – 2008. – Т. 124. – № 1. – С. 28-32.

85. Сафонова Т.Н., Лихванцева В.Г., Гонтюрова О.А., и др. Функциональные показатели слезопродукции при эндокринной офтальмопатии // Вестник офтальмологии. – 2013. – Т. 129. – № 3. – С. 78-81.

86. Сафонова Т.Н., Васильев В.И., Лихванцева В.Г. Синдром Шегрена / М.: МГУ, 2013.

87. Сафонова Т.Н., Атькова Е.Л., Кинтюхина Н.П., и др. Современные методы исследования морфофункционального состояния век при дисфункции мейбомиевых желез // Вестник офтальмологии. – 2018. – Т. 134. – № 5. – С. 276-281.

88. Семенова А.Л. Клинико-лабораторная диагностика ранних стадий кератоконуса / Дисс...канд. мед. наук. – М., 2009.

89. Ситник Г.В., Слонимский А.Ю., Слонимский Ю.Б. Фемтолазерная рефракционная аутокератопластика: первые результаты и перспективы // Офтальмология. – 2015. – Т. 12. – № 3. – С. 22-29.

90. Ситник Г.В. и соавт. Эффективность фемтолазерной рефракционной аутокератопластики при кератоконусе // Современные технологии в офтальмологии. – 2017. – № 3. – С. 250-252.

91. Скородумова Л.О., Белодедова А.В., Шарова Е.И., и др. Поиск генетических маркеров для уточняющей диагностики кератоконуса // Биомедицинская химия. – 2019. – Т. 65. – № 1. – С. 9-20.

92. Скородумова Л.О., Белодедова А.В., Захарова Е.С., и др. Изучение ассоциации с кератоконусом однонуклеотидных вариантов в гене COL5A1 и прилегающем межгенном пространстве в когорте пациентов из России // Офтальмохирургия. – 2020. – № 1. – С. 6-13.

93. Слонимский Ю.Б., Герасимов А.С. Рефракционная сквозная пересадка роговицы. Хирургия кератоконуса. Расчетные таблицы / М., 1992.

94. Суббот А.М., Аветисов С.Э., Новиков И.А. и др. Клеточная модель для экспериментального изучения патогенеза кератоконуса // Гены и Клетки. – 2023. – Т. 18. – № 1. – С. 1-14.

95. Сурнина З.В. Возможности световой и лазерной биомикроскопии нервов роговицы в ранней диагностике диабетической полинейропатии // Вестник офтальмологии. – 2015. – Т. 131. – № 1. – С. 104-108.

96. Сурнина З.В. Состояние нервных волокон роговицы при сахарном диабете по данным световой и лазерной конфокальной микроскопии / Дисс...канд. мед. наук. – М., 2015.

97. Сурнина ЗВ. Методы и клиническое значение оценки состояния нервных волокон роговицы // Вестник офтальмологии. – 2021. – Т. 137. – № 2. – С. 108-113.

98. Титаренко З.Д. О классификации кератоконуса // Офтальмологический журн. – 1982. – № 3. – С. 169-171.

99. Фабрикантов О.Л., Манаенкова Г.Е. Этиология, патогенез, клиника, классификация, лечение кератоконуса // Сибирский научный медицинский журнал. – 2017. – Т. 37. – № 4. – С. 64-72.

100. Фисенко Н.В., Осипян Г.А. Оптическая когерентная томография в диагностике и лечении заболеваний роговицы // Офтальмология. – 2021. – Т. 18. – № 3S. – С. 703-711.

101. Шаргородская И. В. Изучение биомеханических свойств роговицы при субклиническом кератоконусе // Вестник проблем биологии и медицины. – 2016. – Т. 4. – № 1-133. – С. 239-246.

102. Шелудченко В.М. и соавт. Методы хирургического лечения кератэктазии и анализ послеоперационного качества зрения // Вестник офтальмологии. – 2020. – Т. 136. – № 5-2. – С. 308-316.

103. Штейн Г.И. Руководство по конфокальной микроскопии / СПб.: ИНЦ РАН, 2007.

104. Щуко А.Г., Гребенюк Т.Н., Ивлева Е.П., и др. Факторы риска и методы прогнозирования индуцированных кератэктазий // Катарактальная и рефракционная хирургия. – 2013. – Т. 13. – № 4. – С. 53-56.

105. Agarwal R, Jain P, Arora R. Complications of corneal collagen cross-linking // Indian J Ophthalmol. – 2022. – V. 70. – № 5. – P. 1466-1474.

106. Al-Aqaba M., Calienno R., Fares U. et al. The effect of standard and transepithelial ultraviolet collagen cross-linking on human corneal nerves: an ex vivo study // American journal of ophthalmology. – 2012. – V. 153. – № 2. – P. 258-266.

107. Alio JL. Keratoconus: Recent Advances in Diagnosis and Treatment / Springer, 2016.
108. Ambrósio RJr et al. Evaluation of Corneal Shape and Biomechanics Before LASIK // *Int Ophthalmol Clin.* – 2011. – V. 51. – № 2. – P. 11-38.
109. Amsler M. Keratocone classique et keratocone fruste, arguments unitaires // *Ophthalmologica.* – 1946. – V. 111. – № 2-3. – P. 96-101.
110. Amsler M. The “forme fruste” of keratoconus // *Wien Klin Wochenschr.* – 1961. – № 73. – P. 842-843.
111. Anisimov S, Anisimova SY, Mistryukov A, Anisimova NJ. Technology of the Local Cross-linking (Part 1): Keratensotopography and Vacuum-compression Topographic Test – New Diagnostic Possibilities for Studying the Local Biomechanical Properties of Cornea // *Int J Kerat Ect Cor Dis.* – 2017. – V. 6. – № 1. – P. 14-16.
112. Asher R et al. Etiology of Keratoconus: proposed biomechanical pathogenesis // *In silico cell tissue sci.* – 2014. – № 1. – P. 3.
113. Avetisov S et al. Experimental study on the mechanical strain of corneal collagen // *Journal of biomechanics.* – 2013. – V. 46. – № 10. – P. 1648-1654.
114. Awad KS, Aljarousha MA. Comparison of dry eye parameters between keratoconus patients and control subjects in Gaza Strip, Palestine. *IUG Journal of Natural Studies // Peer-reviewed Journal of Islamic University-Gaza.* – 2017. – V. 25. – № 2. – P. 325-328.
115. Bao F et al. Changes in corneal biomechanical properties with different corneal cross-linking irradiances // *Journal of Refractive Surgery.* – 2018. – V. 34. – № 1. – P. 51-58.
116. Barbara A, Rabinowitz YS. Textbook on keratoconus: New insights. JP Medical Ltd; 2011.
117. Belin MW, Villavicencio OF, Ambrósio JrRR. Tomographic parameters for the detection of keratoconus: suggestions for screening and treatment parameters // *Eye Contact Lens.* – 2014. – V. 40. – № 6. – P. 326-330.
118. Belin MW et al. ABCD: A new classification for keratoconus // *Indian J Ophthalmol.* – 2020. – V. 68. – № 12. – P. 2831-2834.
119. Bille JF. High resolution imaging in microscopy and ophthalmology. *New frontiers in biomedical optics / Springer, 2019.*

120. Bitirgen G et al. In vivo corneal confocal microscopic analysis in patients with keratoconus // *Int J Ophthalmol.* – 2015. – V. 8. – № 3. – P. 534-539.
121. Blackie CA et al. The relationship between dry eye symptoms and lipid layer thickness // *Cornea.* – 2009. – V. 28. – № 7. – P. 789-794.
122. Bron AJ et al. TFOS DEWS II Pathophysiology Report // *The Ocular Surface.* – 2017. – V. 15. – № 3. – P. 438-510.
123. Buxton JN. Contact lenses in keratoconus // *Contact Intraocular Lens Med J.* – 1978. – № 4. – P. 74-85.
124. Buzzonetti L, Petrocelli G. Transepithelial corneal cross-linking in pediatric patients: early results // *Journal of Refractive Surgery.* – 2012. – V. 28. – № 11. – P. 763-767.
125. Caporossi A et al. Transepithelial corneal collagen crosslinking for keratoconus: qualitative investigation by in vivo HRT II confocal analysis // *European journal of ophthalmology.* – 2012. – V. 22. – № 7_suppl. – P. 81–88.
126. Cassagne M, El Hout S, Malecaze F. *Cornea* / Karger Publishers, 2015.
127. Cassagne M et al. Customized Topography-Guided Corneal Collagen Cross-linking for Keratoconus // *J Refract Surg.* – 2017. – V. 33. – № 5. – P. 290-297
128. Carracedo G et al. Signs and Symptoms of Dry Eye in Keratoconus Patients: A Pilot Study // *Curr Eye Res.* – 2015. – V. 40. – № 11. – P. 1088-1094.
129. Carracedo G et al. The influence of rigid gas permeable lens wear on the concentrations of dinucleotides in tears and the effect on dry eye signs and symptoms in keratoconus // *Cont Lens Anterior Eye.* – 2016. – V. 39. – № 5. – P. 375-379.
130. Carracedo G et al. Signs and Symptoms of Dry Eye in Keratoconus Patients Before and After Intrastromal Corneal Rings Surgery // *Curr Eye Res.* – 2017. – V. 42. – № 4. – P. 513-519.
131. Chow SSW et al. Early epithelial complications of accelerated trans-epithelial corneal crosslinking in treatment of keratoconus: a case series // *Int ophthalmol.* – 2018. – V. 38. № 6. – P. 2635-2638.
132. Comaish IF, Lawless MA. Progressive post-LASIK keratectasia: biomechanical instability or chronic disease process? // *J Cataract Refract Surg.* – 2002. – V. 28. – № 12. – P. 2206-2213.

133. Constantin MM et al. Evaluation of Dry Eye Symptomatology at Patients with Keratoconus // *Revista de Chimie*. – 2019. – V. 70. – № 1. – P. 92-95.
134. Corbett M et al. *Corneal Topography* / Springer, 2019.
135. Craig JP et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report // *The Ocular Surface*. – 2017. – V. 15. – № 3. – P. 276-283.
136. Davidson AE et al. The pathogenesis of keratoconus // *Eye (Lond)*. – 2014. – V. 28. – № 2. – P. 189-195.
137. Degle S. Detektion des subklinischen Keratokonus // *Klin Monbl Augenheilkd*. – 2022. – V. 239. – № 2. – P. 233-252.
138. Demir S et al. Mapping corneal thickness using dual-Scheimpflug imaging at different stages of keratoconus // *Cornea*. – 2013. – V. 32. – № 11. – P. 1470-1474.
139. Dhawan S, Rao K, Natrajan S. Complications of corneal collagen cross-linking // *J Ophthalmol*. – 2011. – P. 869015.
140. Dienes L et al. Corneal Sensitivity and Dry Eye Symptoms in Patients with Keratoconus // *PLoS One*. – 2015. – V. 10. – № 10. – P. e0141621.
141. Dienes L et al. Evaluation of Dry Eye Symptomatology at Patients with Keratoconus // *Revista de Chimie*. – 2019. – V. 70. – № 1. – P. 92-95.
142. Dogru M et al. Tear function and ocular surface changes in keratoconus. // *Ophthalmology*. – 2003. – V. 110. – № 6. – P. 1110-1118.
143. Downie LE. Transiency of Fleischer's rings in Forme-Fruste keratoconus // *Ophthalmology*. – 2013. – V. 120. – № 5. – P. 1101.e1-8.
144. Dudakova L, Liskova P, Jirsova K. Is copper imbalance an environmental factor influencing keratoconus development? // *Med Hypotheses*. – 2015. – V. 84. – № 5. – P. 518-524.
145. Edrington TB, Zadnik K, Barr JT. Keratoconus // *Optom Clin*. – 1995. – V. 4. – № 3. – P. 65-73.
146. Efron N, Perez-Gomez I, Mutalib HA. Confocal microscopy of the human cornea // *Cont Lens Anterior Eye*. – 2001. – V. 24. – № 1. – P. 16-24.
147. Efron N, Hollingsworth JG. New perspectives on keratoconus as revealed by corneal confocal microscopy // *Clin Exp Optom*. – 2008. – V. 91. – № 1. – P. 34-55.

148. Elgin CY, Iskeleli G, Aydin O. Effects of the rigid gas permeable contact lense use on tear and ocular surface among keratoconus patients // *Lens Anterior Eye*. – 2018. – V. 41. – № 3. – P. 273-276.

149. El-Sersy TH. Corneal collagen cross-linking in patients with keratoconus associated with dry eye // *January Journal of the Egyptian Ophthalmological Society*. – 2017. – V. 110. – № 1. – P. 8.

150. Esporcatte LPG et al. Redefining Forme Fruste Keratoconus as Ectasia Susceptibility // *Acta Scientific Ophthalmology*. – 2021. – V. 4. – № 4. – P. 177-186.

151. Evangelista CB, Hatch KM. Corneal Collagen Cross-Linking Complications // *Seminars in ophthalmology*. – 2018. – V. 33. – № 1. – P. 29-35.

152. Ferrari G, Rama P. The keratoconus enigma: A review with emphasis on pathogenesis // *Ocul Surf*. – 2020. – V. 18. – № 3. – P. 363-373.

153. Filippello M, Stagni E, O’Brart D. Transepithelial corneal collagen crosslinking: bilateral study // *Journal of Cataract Refractive Surgery*. – 2012. – V. 38. – № 2. – P. 283-291.

154. Filippello M et al. Transepithelial cross-linking in keratoconus patients: confocal analysis // *Optometry Vision Science*. – 2012. – V. 89. – № 10. – P. e1-e7.

155. Finis D et al. Evaluation of lipid layer thickness measurement of the tear film as a diagnostic tool for meibomian gland dysfunction // *Cornea*. – 2013. – V. 32. – № 12. – P. 1549-53.

156. Gatzioufas Z et al. Transepithelial corneal cross-linking using an enhanced riboflavin solution // *Journal of Refractive Surgery*. – 2016. – V. 32. – № 6. – P. 372-377.

157. Ghanem VC, Ghanem RC, De Oliveira R. Postoperative pain after corneal collagen cross-linking // *Cornea*. – 2013. – V. 32. – № 1. – P. 20-24.

158. Ghosh S et al. Corneal cell morphology in keratoconus: a confocal microscopic observation // *Malays J Med Sci*. – 2017. – V. 24. – № 2. – P. 44-54.

159. Gokhale NS. Epidemiology of keratoconus // *Indian journal of ophthalmology*. – 2013. – V. 61. – № 8. – P. 382-383.

160. Gokul A, Vellara HR, Patel DV. Advanced anterior segment imaging in keratoconus: a review // *Clin Exp Ophthalmol*. – 2018. – V. 46. – № 2. – P. 122-132.

161. Gomes JAP et al. Global Consensus on Keratoconus and Ectatic Diseases // *Cornea*. – 2015. – V. 34. – № 4. – P. 359-369.
162. Gordon-Shaag A et al. The genetic and environmental factors for keratoconus // *Biomed Res Int*. – 2015. – P. 795738.
163. Hashemian H et al. Evaluation of corneal changes after conventional versus accelerated corneal cross-linking: a randomized controlled trial // *Journal of Refractive Surgery*. – 2014. – V. 30. – № 12. – P. 837-842.
164. Henriquez MA, Hadid M, Izquierdo L Jr. A Systematic Review of Subclinical Keratoconus and Forme Fruste Keratoconus // *J Refract Surg*. – 2020. – V. 36. – № 4. – P. 270-279.
165. Hollingsworth JG, Efron N, Tullo AB. In vivo corneal confocal microscopy in keratoconus // *Ophthalmic and Physiological Optics*. – 2005. – V. 25. – № 3. – P. 254-260.
166. Hwang H et al. Image-based quantitative analysis of tear film lipid layer thickness for meibomian gland evaluation // *BioMedical Engineering OnLine*. – 2017. – P. 135.
167. Ibrahim OMA et al. Application of Visante optical coherence tomography tear meniscus height measurement in the diagnosis of dry eye disease // *Ophthalmology*. – 2010. – V. 117. – № 10. – P. 1923-1929.
168. Isreb MA et al. Correlation of lipid layer thickness measurements with fluorescein tear film break-up time and Schirmer's test // *Eye*. – 2003. – № 17. – P. 79-83.
169. Jordan C et al. In vivo confocal microscopy analyses of corneal microstructural changes in a prospective study of collagen cross-linking in keratoconus // *Ophthalmology*. – 2014. – V. 121. № 2. – P. 469-474.
170. Khurana A.K. Theory and practice of optics and refraction / Elsevier, 2008.
171. King-Smith PE, Hinel EA, Nichols JJ. Application of a novel interferometric method to investigate the relation between lipid layer thickness and tear film thinning // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2010. – № 51. – P. 2418-2423.
172. Klyce SD. Chasing the suspect: keratoconus // *Br J Ophthalmol*. – 2008. – V. 93. – № 7. – P. 845-847.

173. Kolozsvári L et al. UV absorbance of the human cornea in the 240-to 400-nm range // *Investigative ophthalmology visual science*. – 2002. – V. 43. – № 7. – P. 2165-2168.

174. Koppen C et al. Refractive and topographic results of benzalkonium chloride-assisted transepithelial crosslinking // *J Cataract Refract Surg*. – 2012. – V. 38. – № 6. – P. 1000–1005.

175. Koppen C, Gobin L, Tassignon M-J. The absorption characteristics of the human cornea in ultraviolet-a crosslinking // *Eye contact lens*. – 2010. – V. 36. – № 2. – P. 77–80.

176. Krachmer JH, Palay DA. *Cornea. Atlas* / Elsevier, 2013.

177. Kriszt Á et al. Presence of Fleischer ring and prominent corneal nerves in keratoconus relatives and normal controls // *Int J Ophthalmol*. – 2015. – V. 8. – № 5. – P. 922–927.

178. Krumeich JH, Daniel J, Knülle A. Live-epikeratophakia for keratoconus // *J Cataract Refract Surg*. – 1998. – V. 24. – № 4. – P. 456–463.

179. Kymionis GD et al. One-year follow-up of corneal confocal microscopy after corneal cross-linking in patients with post-laser in situ keratosmilesia ectasia and keratoconus // *Am J Ophthalmol*. – 2009. – № 147. – P. 774–778.

180. Kymionis GD et al. Evaluation of the corneal collagen cross-linking demarcation line profile using anterior segment optical coherence tomography // *Cornea*. – 2013. – V. 32. – № 7. – P. 907– 910.

181. Kymionis GD et al. Evaluation of corneal stromal demarcation line depth following standard and a modified-accelerated collagen cross-linking protocol // *American journal of ophthalmology*. – 2014. – V. 158. – № 4. – P. 671–675.

182. Lagali N et al. *Confocal laser microscopy: Principles and applications in medicine, biology, and the food sciences* / INTECH, 2013.

183. Lapeyre G et al. Keratoconus Prevalence in Families: A French Study // *Cornea*. – 2020. – V. 39. – № 12. – P. 1473– 1479.

184. Leccisotti A., Islam T. Transepithelial corneal collagen cross-linking in keratoconus // *Journal of Refractive Surgery*. – 2010. – V. 26. – № 12. – P. 942–948.

185. Li H et al. Biomechanical effect of ultraviolet-A-riboflavin cross-linking on simulated human corneal stroma model and its correlation with changes in corneal stromal microstructure // *Experimental eye research*. – 2020. – V. 197. – P. 108109.

186. Li X et al. Longitudinal study of the normal eyes in unilateral keratoconus patients // *Ophthalmology*. – 2004. – V. 111. – № 3. – P. 440– 446.

187. Li J et al. Assessment of tear film lipid layer thickness in patients with Meibomian gland dysfunction at different ages // *BMC Ophthalmology*. – 2020. – № 20. – P. 394.

188. Magli A et al. Epithelium-off corneal collagen cross-linking versus transepithelial cross-linking for pediatric keratoconus // *Cornea*. – 2013. – V. 32. – № 5. – P. 597– 601.

189. Males J, Viswanathan D. Comparative study of long-term outcomes of accelerated and conventional collagen crosslinking for progressive keratoconus // *Eye (Lond)*. – 2018. – V. 32. – № 1. – P. 32– 38.

190. Mandathara PS et al. A pilot study on corneal Langerhans cells in keratoconus // *Cont Lens Anterior Eye*. – 2018. – V. 41. – № 2. – P. 219-223.

191. Mantelli F, Argüeso P. Functions of ocular surface mucins in health and disease // *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. – 2008. – V. 8. – № 5. – P. 477– 483.

192. Masters BR. *Noninvasive diagnostic techniques in ophthalmology* // NY: Springer-Verlag, 1990.

193. Mastropasqua L et al. Morphological modification of the cornea after standard and transepithelial corneal cross-linking as imaged by anterior segment optical coherence tomography and laser scanning in vivo confocal microscopy // *Cornea*. – 2013. – V. 32. – № 6. – P. 855– 861.

194. Mazzotta C et al. Treatment of progressive keratoconus by riboflavin-UVA-induced cross-linking of corneal collagen: ultrastructural analysis by Heidelberg Retinal Tomograph II in vivo confocal microscopy in humans // *Cornea*. – 2007. – V. 26. – № 4. – P. 390– 397.

195. Mazzotta C et al. Stromal haze after combined riboflavin-UVA corneal collagen cross-linking in keratoconus: in vivo confocal microscopic evaluation // *Clinical experimental ophthalmology*. – 2007. – V. 35. – № 6. – P. 580– 582.

196. Mazzotta C et al. Corneal healing after riboflavin ultraviolet-A collagen cross-linking determined by confocal laser scanning microscopy in vivo: early and late modifications // *Am J Ophthalmol.* – 2008. – V. 146. – № 4. – P. 527– 533.

197. Mazzotta C et al. Morphological and functional correlations in riboflavin UVA corneal collagen cross-linking for keratoconus // *Acta Ophthalmol.* – 2012. – V. 90. – № 3. – P. 259– 265.

198. Mazzotta C et al. In vivo confocal microscopy after corneal collagen crosslinking // *The Ocular Surface.* – 2015. – V. 13. – № 4. – P. 298– 314.

199. Mazzotta C et al. *Management of Early Progressive Corneal Ectasia / Springer, 2017.*

200. Mocan MC et al. In vivo confocal microscopy for the evaluation of corneal microstructure in keratoconus // *Curr Eye Res.* – 2008. – V. 33. – № 11-12. – P. 933– 939.

201. Mohd-Ali B et al. Tears evaluation of one sample of keratoconus patients in kuala lumpur // *Med J Malaysia.* – 2011. – V. 66. – № 1. – P. 53– 55.

202. Molokhia S et al. IVMED-80 Eye Drops for Treatment of Keratoconus // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2018. – № 59. – P. 4454.

203. Molokhia S et al. IVMED 80 eye drops for treatment of keratoconus in patients -Phase 1/2a // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2020. – № 61. – P. 2587.

204. Nath S et al. Transepithelial versus Epithelium-off Corneal Collagen Cross-linking for Corneal Ectasia: A Systematic Review and Meta-analysis // *Ophthalmology.* – 2021. – V. 128. – № 8. – P. 1150– 1160.

205. Nath S et al. Transepithelial versus epithelium-off corneal collagen cross-linking for corneal ectasia: protocol for a systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis of randomised controlled trials // *BMJ Open.* – 2019. – V. 9. – № 5. – P. e025728.

206. Ng ALK et al. Comparison of the central and peripheral corneal stromal demarcation line depth in conventional versus accelerated collagen cross-linking // *Cornea.* – 2015. – V. 34. – № 11. – P. 1432–1436.

207. Niederer RL et al. Laser scanning in vivo confocal microscopy reveals reduced innervation and reduction in cell density in all layers of the keratoconic cornea // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2008. – V. 49. – № 7. – P. 2964–2970.

208. Napoli PE et al. Fourier-Domain OCT Imaging of the Ocular Surface and Tear Film Dynamics: A Review of the State of the Art and an Integrative

Model of the Tear Behavior During the Inter-Blink Period and Visual Fixation // *J Clin Med.* – 2020. – V. 9. – № 3. – P. 668.

209. Ozgurhan EB et al. Evaluation of corneal stromal demarcation line after two different protocols of accelerated corneal collagen cross-linking procedures using anterior segment optical coherence tomography and confocal microscopy // *J Ophthalmol.* – 2014. – P. 981893.

210. Pahuja NK et al. An in vivo confocal microscopic study of corneal nerve morphology in unilateral keratoconus / *BioMed Res Int*, 2016.

211. Parissi M et al. Corneal nerve regeneration after collagen cross-linking treatment of keratoconus: a 5-year longitudinal study // *JAMA ophthalmology.* – 2016. – V. 134. – № 1. – P. 70-78.

212. Patel DV, McGhee CN. Mapping the corneal sub-basal nerve plexus in keratoconus by in vivo laser scanning confocal microscopy // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2006. – V. 47. – № 4. – P. 1348–1351.

213. Patel DV et al. Laser scanning in vivo confocal microscopy and quantitative aesthesiometry reveal decreased corneal innervation and sensation in keratoconus // *Eye.* – 2009. – V. 23. – № 3. – P. 586–592.

214. Podskochy A. Protective role of corneal epithelium against ultraviolet radiation damage // *Acta Ophthalmologica Scandinavica.* – 2004. – V. 82. – № 6. – P. 714–717.

215. Rabinowitz YS. Videokeratographic indices to aid in screening for keratoconus // *J Refract Surg.* – 1995. – № 11. – P. 371–379.

216. Rabinowitz YS. Keratoconus // *Survey of ophthalmology.* – 1998. – V. 42. – № 4. – P. 297-319.

217. Raiskup F, Pinelli R, Spoerl E. Riboflavin osmolar modification for transepithelial corneal cross-linking // *Curr Eye Res.* – 2012. – V. 37. – № 3. – P. 234–238.

218. Randleman JB et al. Depth-dependent cohesive tensile strength in human donor corneas: implications for refractive surgery // *Journal of refractive surgery.* – 2008. – V. 24. – № 1. – P. S85.

219. Recalde JI et al. Ocular surface disease parameters after collagen cross-linking for keratoconus // *Cornea.* – 2017. – V. 36. – № 2. – P. 148–152.

220. Recalde JI et al. Changes in tear biomarker levels in keratoconus after corneal collagen crosslinking // *Molecular vision.* – 2019. – № 25. – P. 12–21.

221. Richoz O et al. The biomechanical effect of corneal collagen cross-linking (CXL) with riboflavin and UV-A is oxygen dependent // *Translational vision science technology*. – 2013. – V. 2. – № 7. – P. 6.

222. Rubinfeld RS, Caruso C, Ostacolo C. Corneal cross-linking: the science beyond the myths and misconceptions // *Cornea*. – 2019. – V. 38. – № 6. – P. 780–790.

223. Saad A, Gatinel D. Topographic and tomographic properties of forme fruste keratoconus corneas // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2010. – V. 51. – № 11. – P. 5546–5555.

224. Santodomingo-Rubido J et al. Keratoconus: An updated review // *Cont Lens Anterior Eye*. – 2022. – V. 45. – № 3. – P. 101559.

225. Scaffidi RC et al. Lipid layer thickness and dry eye symptoms // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2005. – № 46. – P. 13.

226. Seiler T, Hafezi F. Corneal cross-linking-induced stromal demarcation line // *Cornea*. – 2006. – V. 25. – № 9. – P. 1057–1059.

227. Shakir AN, Alwan EH. Prevalence of keratoconus in patients with astigmatism more than two diopters: a cross-sectional study // *Int J Med Invest*. – 2019. – V. 8. – № 2. – P. 12-22.

228. Shalchi Z, Wang X, Nanavaty MA. Safety and efficacy of epithelium removal and transepithelial corneal collagen crosslinking for keratoconus // *Eye (Lond)*. – 2015. – V. 29. – № 1. – P. 15–29.

229. Shehata AEM et al. The Correlation between Corneal Findings and Disease Severity in Keratoconus per Scheimpflug Corneal Tomography // *J Ophthalmol*. – 2020. – P. 4130643.

230. Shen M et al. Upper and lower tear menisci in the diagnosis of dry eye // *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. – 2009. – V. 50. – № 6. – P. 2722–2726.

231. Shetty R et al. Biochemical Markers and Alterations in Keratoconus // *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. – 2020. – V. 9. – № 6. – P. 533–540.

232. Shi Y. Strategies for improving the early diagnosis of keratoconus // *Clin Optom (Auckl)*. – 2016. – № 8. – P. 13–21.

233. Sinjab MM. *Quick Guide to the Management of Keratoconus* / Springer, 2011.

234. Sinjab MM. *Corneal collagen cross linking* / Springer, 2017.

235. Slade SG et al. Classifying Keratoconus. *Cataract & refractive surgery today* // 2006. – P. 74–76.
236. Soeters N et al. Transepithelial versus epithelium-off corneal cross-linking for the treatment of progressive keratoconus: a randomized controlled trial // *American journal of ophthalmology*. – 2015. – V. 159. – № 5. – P. 821–828.
237. Soiberman U et al. Pathophysiology of Keratoconus: What Do We Know Today // *Open Ophthalmol J*. – 2017. – № 11. – P. 252–261.
238. Spoerl E et al. Thermomechanical behavior of collagen-cross-linked porcine cornea // *Ophthalmologica*. – 2004. – V. 218. – № 2. – P. 136–140.
239. Spoerl E et al. Safety of UVA-riboflavin cross-linking of the cornea // *Cornea*. – 2007. – V. 26. – № 4. – P. 385–389.
240. Stojanovic A., Zhou W., Utheim T.P. Corneal collagen cross-linking with and without epithelial removal: a contralateral study with 0.5 % hypotonic riboflavin solution // *BioMed research international*. – 2014. – P. 619398.
241. Taneri S et al. Influence of Corneal Cross-linking for Keratoconus on Several Objective Parameters of Dry Eye // *J Refract Surg*. – 2013. – V. 29. – № 9. – P. 612–616.
242. Taneri S et al. Evaluation of epithelial integrity with various transepithelial corneal cross-linking protocols for treatment of keratoconus // *Journal of ophthalmology*. – 2014. – P. 614380.
243. Tiffany JM. The viscosity of human tears // *International Ophthalmology*. – 1991. – № 15. – P. 371–376.
244. Touboul D. et al. Corneal confocal microscopy following conventional, transepithelial, and accelerated corneal collagen cross-linking procedures for keratoconus // *Journal of refractive surgery*. – 2012. – V. 28. – № 11. – P. 769–776.
245. Tur VM et al. A review of keratoconus: Diagnosis, pathophysiology, and genetics // *Sur Ophthalmol*. – 2017. – V. 62. – № 6. – P. 770–783.
246. Ucakhan O et al. In vivo confocal microscopy findings in keratoconus // *Eye & Contact Lens: Science & Clinical Practice*. – 2006. – V. 32. – № 4. – P. 183–191.
247. Ueki R. Differentiation of forme fruste keratoconus from normal cornea using parameters of corneal tomography, aberration, and biomechanics // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2014. – № 55. – P. 3705.

248. Uysal BS et al. Tear function and ocular surface changes following corneal collagen cross-linking treatment in keratoconus patients: 18-month result // *Int Ophthalmol.* – 2020. – V. 40. – № 1. – P. 169–177.

249. Vitar RML et al. Nutritional and Metabolic Imbalance in Keratoconus // *Nutrients.* – 2022. – V. 14. – № 4. – P. 913.

250. Wachler BSB et al. Safety and efficacy of transepithelial crosslinking (C3-R/CXL) // *Journal of Cataract Refractive Surgery.* – 2010. – V. 36. – № 1. – P. 186–188.

251. Wang MX, Swartz TS. Keratoconus and Keratoectasia: prevention, diagnosis, and treatment / SLACK Incorporated, 2010.

252. Weed KH et al. Quantitative analysis of corneal microstructure in keratoconus utilizing in vivo confocal microscopy // *Eye.* – 2007. – V. 21. – № 5. – P. 614–623.

253. Willcox MDP et al. TFOS DEWS II Tear Film Report // *The Ocular Surface.* – 2017. – V. 15. – № 3. – P. 366–403.

254. Wolffsohn JS et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology Report // *The Ocular Surface.* – 2017. – V. 15. – № 3. – P. 539–574.

255. Wollensak G, Spörl E, Seiler T. Treatment of keratoconus by collagen cross linking // *Ophthalmologe.* – 2003. – V. 100. – № 1. – P. 44–49.

256. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus // *Am J Ophthalmol.* – 2003. – V. 135. – № 5. – P. 620–627.

257. Wollensak G et al. Collagen fiber diameter in the rabbit cornea after collagen crosslinking by riboflavin/UVA // *Cornea.* – 2004. – V. 23. – № 5. – P. 503–507.

258. Wollensak G et al. Keratocyte apoptosis after corneal collagen cross-linking using riboflavin/UVA treatment // *Cornea.* – 2004. – V. 23. – № 1. – P. 43–49.

259. Wollensak G, Iomdina E. Biomechanical and histological changes after corneal crosslinking with and without epithelial debridement // *Journal of Cataract Refractive Surgery.* – 2009. – V. 35. – № 3. – P. 540–546.

260. Wu M-F et al. Effect of keratocyte supernatant on epithelial cell migration and proliferation after corneal crosslinking (CXL) // *Current eye research.* – 2016. – V. 41. – № 4. – P. 466–473.

261. Xiaojing H et al. Affecting factors of corneal epithelial healing following de-epithelized corneal collagen cross linking in keratoconus patients // *Chin J Exp Ophthalmol.* – 2017. – V. 35. – № 8. – P. 732–736.

262. Yilmaz FO et al. Comparison of topical omega-3 fatty acids with topical sodium hyaluronate after corneal crosslinking: Short term results // *Ocul Immunol Inflamm.* – 2021. – № 9. – P. 1–7.

263. Yam JC, Chan CW, Cheng AC. Corneal collagen cross-linking demarcation line depth assessed by Visante OCT after CXL for keratoconus and corneal ectasia // *Journal of Refractive Surgery.* – 2012. – V. 28. – № 7. – P. 475–481.

264. Yuksel E et al. A study comparing standard and transepithelial collagen cross-linking riboflavin solutions: epithelial findings and pain scores // *Journal of Ocular Pharmacology Therapeutics.* – 2015. – V. 31. – № 5. – P. 296–302.

265. Yuksel E, Cubuk MO, Yalcin NG. Accelerated epithelium-on or accelerated epithelium-off corneal collagen cross-linking: Contralateral comparison study // *Taiwan journal of ophthalmology.* – 2020. – V. 10. – № 1. – P. 37.

266. Zadnik K et al. Biomicroscopic signs and disease severity in keratoconus. Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study Group // *Cornea.* – 1996. – V. 15. – № 2. – P. 139–146.

267. Zadnik K et al. Baseline findings in the collaborative longitudinal evaluation of keratoconus (CLEK) study // *Investigative Ophthalmology and Visual Science.* – 1998. – V. 39. – № 13. – P. 2537–2546.

268. Zamora KV, Males JJ. Polymicrobial keratitis after a collagen cross-linking procedure with postoperative use of a contact lens: a case report // *Cornea.* – 2009. – V. 28. – № 4. – P. 474–476.

269. Zare MA et al. Effects of corneal collagen crosslinking on confocal microscopic findings and tear indices in patients with progressive keratoconus // *Int J Prev Med.* – 2016. – № 7. – P. 132.

270. Zhang X et al. A review of collagen cross-linking in cornea and sclera // *J Ophthalmol.* – 2015. – P. 289467.

271. Zhang XH, Li X. Effect of rigid gas permeable contact lens on keratoconus progression: a review // *Int J Ophthalmol.* – 2020. – V. 13. – № 7. – P. 1124–1131.