

**ЕРМАКОВА**

**София Вадимовна**

**Влияние побочного эффекта кавитации лазерного излучения на  
зрительные функции и роговицу после фемто-ЛАЗИК при  
миопии**

3.1.5. – Офтальмология (медицинские науки)

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2024

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

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук

**Юсеф Юсеф**

**Официальные оппоненты:**

**Калинников Юрий Юрьевич** - доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения РФ, профессор кафедры глазных болезней

**Пашинова Надежда Федоровна** - доктор медицинских наук, доцент, ООО «Современные медицинские технологии», Офтальмологический центр «Эксимер», главный врач

**Ведущее организация:**

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

Защита состоится 16 декабря 2024 года в 14-00 на заседании диссертационного совета 24.1.174.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М. М. Краснова».

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте [www.niigb.ru](http://www.niigb.ru) Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова»

Автореферат разослан « \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2024 г

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук

**М.Н. Иванов**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы и степень ее разработанности

Открытый лазерный кератомилез с фемто-сопровождением (фемто-ЛАЗИК) широко применяется в рефракционной хирургии. При равных результатах эффективности по сравнению с другими аналогичными технологиями, фемто-ЛАЗИК позволяет сформировать более равномерный ламеллярный клапан роговицы, избежать эпителиальных эрозий и кровотечения из периферических вросших в роговицу сосудов (Durrie, D.S. и соавт., 2004; Farjo A.A. и соавт., 2012; Kouassi F.X. и соавт., 2012; Cañones-Zafra, R. И соавт, 2022; Han S.B. с соавт., 2020; Sioufi K. С соавт., 2021, Ю.Н. Юсеф, 2023).

Вместе с тем, привнесение в технологию ЛАЗИК относительно нового фемтолазерного излучения к уже известным осложнениям открытого лазерного кератомилеза добавилось несколько специфических. К ним можно отнести: непрозрачный пузырьковый слой (opaque bubble layer – OBL, НПС) (Leonardo M. С. соавт., 2017; Hurmeric V., с соавт., 2010), синдром преходящей повышенной светочувствительности (transient light-sensitivity syndrome -TLSS) (Munoz G. С соавт., 2006) и синдром «радужного свечения» (rainbow glare syndrome -RGS) (Krueger R.R. с соавт, 2019).

TLSS развивается через 6-8 недель после операции с частотой 1,3-2,8 %. Его появление связывают с возможно несколько большим повреждением кератоцитов и нервов роговицы при повышении общей энергии фемтолазерного излучения и снижении его частоты. Но он купируется интенсивным применением препаратов - кортикостероидов.

RGS возникает после операции с частотой от 5,8 %. Пациенты могут видеть от 4 до 12 радужных полос в качестве паразитарного оптического феномена. Этот радужный блик может быть вызван дифракцией света от рисунка решетки, созданного на задней поверхности ламеллярного клапана роговицы при высоких энергиях фемтоизлучения. Увеличение частоты

лазерного излучения может помочь снизить встречаемость данного осложнения, которое постепенно сходит на нет.

OVL (НПС), относится, пожалуй, к наиболее частым специфическим осложнениям (от 25%) и, скорее всего, может оказывать наиболее чувствительное влияние на роговицу и ее функции. Поскольку фемтосекундные лазеры используют газовые пузырьки для создания клапана роговицы путем разделения тканей, они представляют собой кавитационные силы от «случайных» фемтосекундных лазерных импульсов непосредственно в воде и не могут быть устранены (Wei С.-Н. С соавт., 2019; He, X. С соавт., 2022; Ю. Н. Юсеф и соавт., 2023;).

Если пузырькам газа невозможно равномерно проходить через предназначенную область стромы, могут образовываться области «прилипания» ламеллярного клапана. Незначительные спайки могут быть аккуратно механически инструментально разделены, но попытки разрыва более крупных или более коалесцентных (сращенных) спаек могут привести к дополнительным разрывам тканей. Некоторые исследователи наблюдали даже при НПС смещение газовых пузырьков из стромы в другие отделы глаза (Utine С.А. с соавт., 2010).

НПС может проявляться тремя степенями: слабой – пузырьки по периферии клапана; средней – пузырьки приближены к оптическому центру; высокой – пузырьки находятся в оптической зоне. Некоторые авторы выделяют только два состояния, связанные с интенсивностью и распространенностью НПС: жесткий и мягкий НПС (Wang Z. С соавт., 2024). Несмотря на послеоперационное визуальное отсутствие НПС уже через сутки, степень его влияния на состояние роговицы и функции глаза может быть различной (Тăбăсагу В. С соавт. 2020), следовательно, изучение этого вопроса актуально и имеет научно-практическое значение.

**Цель исследования:** оценка функциональных результатов операции и морфологических свойств роговицы при кавитационных осложнениях фемто-ЛАЗИК по поводу миопии.

**Задачи исследования.**

1. Проанализировать зрительную функцию и оптические свойства роговицы в группах с НПС (основная) и без него (контрольная) до и в различные сроки от 1 до 24 недель после операции фемто-ЛАЗИК при миопии.
2. Провести сравнительный анализ функциональных и оптических данных до и после операции фемто-ЛАЗИК в основной и контрольной группах.
3. Изучить характер изменения слезной пленки до и в течение 24 недель после операции фемто-ЛАЗИК в основной и контрольной группах и сравнительно оценить.
4. Исследовать состояние прижизненной структуры роговицы при сплошном сагиттальном анализе до и после операции фемто-ЛАЗИК на разных сроках наблюдения в основной и контрольной группах.
5. Изучить состояние и локализацию зон роговицы в симметричных топографических участках наибольшего проявления НПС в основной и контрольной группах после фемто-ЛАЗИК.

**Научная новизна.**

1. На основе многофакторного анализа зрительных функций и оптической системы глаза при кавитационных осложнениях фемто-ЛАЗИК по поводу коррекции миопии доказано отсутствие достоверных различий в глазах с НПС и без него в течение 6 месяцев после операции.
2. Впервые на основе конфокальной микроскопии всех слоев роговицы на протяжении 6 месяцев после операции фемто-ЛАЗИК подтверждено более деструктивное и длительное нарушение кератоцитов в средних слоях стромы в глазах с НПС по сравнению с глазами без НПС.

3. На основании анализа качества формирования слезной пленки при скоростной видеокератотопографии показано, что коэффициент TFSQ в группе с НПС значительно снижен, что может повышать роль интраоперационных стромальных нарушений при фемто-ЛАЗИК.

### **Теоретическая и практическая значимость работы.**

Материалы и заключения, полученные в работе, подтверждают влияние непрозрачного пузырькового слоя в строме роговицы, возникающего при воздействии фемто-лазерного излучения, на ее заживление после операции, сохраняя при этом высокие зрительные функции.

### **Методология и методы исследования.**

Методологической основой диссертационной работы явилось применение инструментов научного познания. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с принципами научного исследования. Работа выполнена в дизайне проспективного, когортного, рандомизированного, исследования с использованием клинических, инструментальных, аналитических и статистических методов.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Зрительное разрешение, оптические свойства роговицы и послеоперационная рефракция не имеют отличий в глазах с НПС при фемто-ЛАЗИК.
2. Стромальные клеточные роговичные нарушения при фемто-ЛАЗИК более выражены в глазах с НПС, чем без него.
3. Показатели качества формирования слезной пленки при фемто-ЛАЗИК несколько хуже в глазах с НПС, чем без него.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Достоверность проведенных исследований и их результатов определяется достаточным и репрезентативным объемом материала. В работе использовано современное сертифицированное офтальмологическое и общеклиническое

оборудование. Исследования проведены в стандартизированных условиях. Анализ материала и статистическая обработка полученных результатов выполнены с применением современных методов.

Материалы диссертационной работы введены в практику преподавания врачам офтальмологам и аспирантам на кафедре офтальмологии ФГБНУ «НИИ глазных болезней имени М.М. Краснова»

### **Личный вклад автора**

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии в подготовке и проведении всех исследований, апробации результатов, подготовке публикаций и докладов по теме диссертационной работы. Статистический анализ и интерпретация полученных результатов выполнены автором.

### **Внедрение результатов работы в практику**

Результаты работы внедрены в клиническую практику ФГБНУ «НИИГБ им. М.М. Краснова»

Результаты диссертационной работы доложены на Московском обществе офтальмологов (2022), научно-практической конференции с иностранным участием «Офтальмогеронтология», Москва (2023), на съезде офтальмологов России, Москва (2024).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 4 печатных работы, 2 из них - в научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа содержит 117 страниц машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, главы материала и методов, главы собственных исследований с 4 подглавами, заключения, выводов, научных рекомендаций, списка литературы из 103 источников (23 отечественных и 80 зарубежных). Иллюстрирована 14 таблицами и 25 рисунками.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материал и методы исследования

Всего в исследование включили 93 пациента (186 глаз, 186 операций фемто-ЛАЗИК) с миопией разной степени (от 2.25 до 7.5 дптр) при отсутствии противопоказаний, которым была выполнена операция фемто-ЛАЗИК. В связи с тем, что возникновение НПС носило случайный характер и у одного и того же пациента один глаз мог быть с НПС, а другой без него, анализ результатов проводили по глазам отдельно. Поэтому в 1 (основную) группу включили 137 глаз с НПС, во 2 группу (контрольную) – 49 глаз без НПС. Средний возраст пациентов с НПС в основной группе составил  $30\pm 5$  лет, в контрольной -  $32\pm 4$  лет. Величина миопии по сферозэквиваленту рефракции составила 4,9 дптр и 4,3 дптр соответственно, величина астигматизма - до 1,75 дптр и до 1,25 дптр соответственно.

Для оценки функционального состояния глаз до и после операции использовали показатели: некорригированную остроту зрения (НКОЗ), максимально корригированную остроту зрения (МКОЗ), величину клинической рефракции глаза (сфера и цилиндр) и сферозэквивалента клинической рефракции (СЭ), величины aberrаций низкого и высокого порядков, сферической aberrации, полученные с помощью шеймпфлюг анализа Pentacam HR «Oculus» (RMS LOA, RMS HOA, Z40). Для оценки состояния роговицы применили измерение толщины ее оптической зоны (минимум и максимум), состояние слоев при конфокальной микроскопии и состояние слезной пленки на основе скоростной видеокератотопографии (1 кадр в 0,25 сек до первого моргания) “Medmont” E300 (TFSQ - коэффициент качества слезной пленки, TFBUT – время разрыва слезной пленки, TFSQ area – площадь качества слезной пленки по TFSQ в оптической зоне 7 мм).

Конфокальную микроскопию роговицы (КМР) проводили, используя прибор HRT-III (Heidelberg, Германия) с насадкой Rostock Cornea.

Исследовали следующие параметры: состояние эпителия (выраженность плеоморфизма и полимегатизма клеток), состояние нервных волокон роговицы, состояние стромы роговицы, определяли наличие депозитов, оценка яркости свечения тканей и плотности клеток Лангерганса. При сравнительных исследованиях роговица была разделена на 4 стандартных сегмента. КМР позволяла получить двухмерное изображение в двух измерениях из  $384 \times 384$  пикселей и с одновременным покрытием равным  $0,4 \times 0,4$  мм.

Хирургическую процедуру фемто-ЛАЗИК проводили по стандартной технологии на установке «Technolas VICTUS» с частотой 80 кГц при заданной глубине среза роговичного лоскута 110—120 мкм (оптическая зона абляции 6.0 мм) с параметрами энергии импульса  $>1$  мДж. В послеоперационном режиме ведения применяли противовоспалительные и кортикостероидные препараты. Контрольные визиты после операции были: на следующий день после процедуры, 5-7 день, через 1 мес., через 3 мес. и через 6 мес.

### **Статистический анализ.**

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов непараметрического анализа. Накопление, корректировка и систематизация исходной информации осуществляли в электронных таблицах Microsoft Office Excel-2016. Статистический анализ проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26 (разработчик – IBM Corporation). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению на основании критерия Колмогорова-Смирнова. Для показателей, имеющих распределение, близкое к нормальному, рассчитывались средние арифметические величины (M) и стандартные отклонения (SD). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей [Q1; Q3]. При сравнении средних величин, имеющих нормальное распределение, рассчитывали t-критерий Стьюдента.

Статистическая значимость различий дихотомических показателей между группами оценивали с помощью критерия F Фишера. Сравнение двух независимых групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли с помощью U-критерия Манна-Уитни. При сравнении показателей, имеющих распределение, отличное от нормального, для связанных выборок (например, значений показателя до операции и после операции в четырех временных интервалах), использовали ранговый дисперсионный анализ Фридмана. При использовании попарного сравнения нескольких связанных групп учитывали поправку Бонферрони, корректирующую уровень значимости с учетом выполнения множественных сравнений. Для одновременного сравнения нескольких связанных групп наблюдений (сравнение значений показателя на разных этапах наблюдения) и проверки групповых различий в отношении нескольких независимых переменных применяли одномерный дисперсионный анализ с повторениями (ANOVA).

## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

### **Функциональные показатели операции фемто-ЛАЗИК с НПС и без НПС и их сравнительная оценка.**

В 74% глаз был отмечен НПС (краевой-74%, средняя периферия - 37%, центральный-24%, во всех комбинациях присутствовал краевой). Как правило, на данной модели лазера НПС встречается довольно часто, что отмечено в научной литературе. Практически краевой НПС не учитывают или относят к слабой степени НПС. Он имеет значение для эпителизации канавки кругового реза и замедляет ее заживление на несколько часов. Средняя периферия роговицы с тенденцией к развитию в оптическую зону и представляла особый интерес.

При анализе функциональных результатов (см. таб. 1 и 2) отмечено, что показатели НКОЗ достоверно изменились в сторону повышения после

хирургической процедуры и были стабильными в течение всего срока наблюдения в обеих группах. При этом конечный результат в обеих группах был сопоставим и не имел значимых отличий.

*Таблица 1. Изменения рефракционных и корнеальных показателей после операции фемто-ЛАЗИК в основной группе (с НПС). Ме [25-й; 75-й].*

Показатель	До	1 нед.	1 мес.	3 мес.	6 мес.	P*(Двухфакторный ранговый дисперсионный анализ Фридмана)- поправка Бонферрони.
Сфера (дптр.)	-4,0 [-6,0; -3,3]	0,25 [0,25; 0,50]	0,25 [0,00; 0,25]	0,25 [0,0; -0,25]	0,00 [-0,25; 0,25]	P <sub>01</sub> <0,0005 P <sub>14</sub> =0,014
Цилиндр (дптр.)	-0,75 [-1,25; -0,25]	-0,25 [-0,5; 0,25]	-0,25 [-0,50; 0,0]	-0,5 [-0,5; 0,0]	-0,5 [-0,5; -0,0]	P <sub>01</sub> <0,0005
СЭ (дптр.)	-4,9 [-6,3; -3,8]	0,25 [0,25; 0,50]	0,00 [-0,25; 0,25]	0,00 [-0,5; 0,25]	-0,25 [-0,31; 0,25]	P <sub>01</sub> <0,0005 P <sub>14</sub> =0,001
НКОЗ (ед.)	0,05 [0,01; 0,05]	1,0 [1,0; 1,0]	1,0 [1,0; 1,0]	1,0 [1,0; 1,2]	1,0 [0,8; 1,2]	P <sub>01</sub> <0,0005
МКОЗ (ед.)	1,0 [0,9; 1,0]	1,0 [1,0; 1,0]	1,0 [1,0; 1,0]	1,0 [1,0; 1,2]	1,0 [1,0; 1,2]	P <sub>01</sub> <0,0005
Кератопахиметрия макс. (мкм)	538,5 [520; 585,3]	485 [448; 516]	484 [454,3; 542]	480 [446,3; 518]	474 [447,3; 513]	P <sub>01</sub> <0,0005
Кератопахиметрия мин. (мкм)	525,5 [504,8; 566,3]	482 [440,8; 512]	483 [442,5; 514]	476 [443; 516]	473 [438; 512]	P <sub>01</sub> <0,0005

Исходные значения клинической рефракции в обеих группах достоверно не отличались. Достоверные изменения клинической рефракции произошли только при сравнении дооперационных и послеоперационных значений в

обеих группах. При анализе данных визитов от 1 недели до 24 месяцев при стабилизации клинической рефракции значимой разницы не отметили. Это касалось также значений астигматизма и сферозэквивалента клинической рефракции. В целом был получен прогнозируемый высокий результат.

*Таблица 2. Изменения рефракционных и роговых показателей после операции фемто-ЛАЗИК в контрольной группе (без НПС). Ме [25-й; 75-й].*

Показатель	До	1 нед.	1 мес.	3 мес.	6 мес.	P*(Двухфакторный ранговый дисперсионный анализ Фридмана) - поправка Бонферрони
Сфера (дптр)	-3,75 [-4,5; -3,25]	0,25 [0,19; 0,50]	0,25 [-0,06; 0,25]	0,5 [-0,25; 0,25]	-0,25 [-0,25; 0,06]	P <sub>01</sub> <0,0005 P <sub>14</sub> =0,017
Цилиндр (дптр)	-0,5 [-0,75; -0,25]	-0,5 [-0,75; -0,25]	-0,5 [-0,56; -0,25]	-0,5 [-0,56; -0,25]	-0,5 [-0,75; -0,25]	P <sub>01</sub> <0,0005
МКОЗ (ед)	1,0 [0,9; 1,0]	1,0 [1,0; 1,0]	1,0 [1,0; 1,0]	1,0 [1,0; 1,2]	1,0 [1,0; 1,2]	P <sub>01</sub> <0,0005
СЭ (дптр)	-4,25 [-4,56; -3,69]	0,5 [0,0; 0,56]	-0,25 [-0,31; 0,06]	-0,25 [-0,31; -0,00]	-0,5 [-0,5; -0,19]	P <sub>01</sub> <0,0005 P <sub>12</sub> =0,023
НКОЗ (ед)	0,05 [0,05; 0,05]	1,0 [0,8; 1,0]	1,0 [1,0; 1,0]	1,0 [1,0; 1,0]	1,0 [0,8; 1,2]	P <sub>01</sub> <0,0005 P <sub>14</sub> =0,031
Керато-пахиметрия макс (мкм)	550 [503,8; 585,3]	491 [459; 522,3]	487 [444; 517]	485 [465,3; 517]	483 [466,8; 513,5]	P <sub>01</sub> <0,0005
Керато-пахиметрия мин(мкм)	537 [494,5; 582]	487 [455,5; 517]	480 [438,8; 515]	482 [462,5; 519,5]	481 [464,3; 512,3]	P <sub>01</sub> <0,0005

Весьма однозначным получился результат, касающийся толщины роговицы в оптической зоне с минимальными и максимальными значениями. Так в

основной группе исходные максимальные значения варьировали от 520 до 585,3 мкм, а минимальные от 504,8 до 566,3 мкм. В то время, как эти же значения были 503,8 и 585,3 мкм и 494,5; 582 мкм соответственно в контрольной группе. Их средние значения в группах достоверно не отличались. Изменения же толщины роговицы в обеих группах при разных визитах после фотоабляции достоверно не менялись.

*Таблица 3. Изменения оптических aberrаций и поверхности роговицы после операции фемто-ЛАЗИК в основной группе (с НПС). Ме [25-й; 75-й].*

Показатель	До	1 нед.	1 мес.	3 мес.	6 мес.	P*(Двухфакторный ранговый дисперсионный анализ Фридмана)- поправка Бонферрони
RMS (мкм)	0,531 [0,484; 0,587]	0,616 [0,571; 0,800]	0,717 [0,571; 0,800]	0,642 [0,548; 0,732]	0,659 [0,631; 0,793]	$P_{01} < 0,0005$
RMS LOU (мкм)	0,506 [0,456; 0,567]	0,599 [0,543; 0,666]	0,677 [0,550; 0,770]	0,619 [0,533; 0,688]	0,639 [0,618; 0,772]	$P_{01} = 0,008$
RMS HOA (мкм)	0,099 [0,878; 0,123]	0,168 [0,115; 0,201]	0,137 [0,119; 0,216]	0,121 [0,075; 0,160]	0,143 [0,099; 0,175]	$P_{01} < 0,0005$ $P_{13} < 0,0005$ $P_{23} < 0,0005$ $P_{34} = 0,050$
Z40 (мкм)	0,017 [-0,003; 0,033]	0,045 [0,015; 0,107]	0,034 [0,018; 0,068]	0,036 [0,018; 0,058]	0,032 [0,021; 0,066]	$P_{01} < 0,0005$
Элевация 1 (передняя)	3,0 [2,0; 4,0]	-4,0 [-6,0; -2,0]	-3,0 [-4,0; - 2,0]	-3,0 [-4,0; -2,0]	-3,0 [-3,0; -2,0]	$P_{01} = 0,008$
Элевация 2 (задняя)	5,0 [4,0; 6,25]	4,0 [2,75; 6,0]	4,0 [1,75; 5,25]	4,0 [1,75; 5,0]	3,0 [2,0; 5,0]	$P_{01} = 1,00$ $P_{03} = 0,008$

Для любого варианта рефракционной хирургии на роговице значительный интерес представляет анализ aberrаций (см. таб. 3 и 4). Анализировали три

вида aberrаций, исходные значения RMS при межгрупповом сравнении достоверно не отличались и составили 0,531 мкм.

*Таблица 4. Изменения оптических aberrаций и поверхности роговицы после операции фемто-ЛАЗИК в контрольной группе (без НПС). Ме [25-й; 75-й].*

Показатель	До	1 нед.	1 мес.	3 мес.	6 мес.	P* (Двухфакторный ранговый дисперсионный анализ Фридмана) - поправка Бонферрони
RMS (мкм)	0,531 [0,443; 0,573]	0,680 [0,578; 0,711]	0,683 [0,512; 0,692]	0,681 [0,530; 0,788]	0,637 [0,564; 0,662]	P <sub>01</sub> =1,00 P <sub>03</sub> =0,006 P <sub>34</sub> =0,044
RMS LOU (мкм)	0,511 [0,430; 0,591]	0,675 [0,027; 0,096]	0,631 [0,545; 0,677]	0,675 [0,523; 0,767]	0,629 [0,559; 0,647]	P <sub>01</sub> <0,0005 P <sub>12</sub> <0,0005 P <sub>13</sub> <0,0005 P <sub>14</sub> =0,001
RMS HOA (мкм)	0,103 [0,084; 0,134]	0,176 [0,469; 0,690]	0,129 [0,108; 0,150]	0,122 [0,093; 0,167]	0,112 [0,089; 0,166]	P <sub>01</sub> <0,005; P <sub>12</sub> =0,007; P <sub>13</sub> <0,0005; P <sub>23</sub> <0,0005; P <sub>14</sub> <0,0005
Z40 (мкм)	0,019 [-0,012; 0,031]	0,062 [0,071; 0,137]	0,049 [0,034; 0,094]	0,031 [0,006; 0,048]	0,029 [0,011; 0,041]	P <sub>01</sub> <0,0005 P <sub>14</sub> <0,0005 P <sub>24</sub> =0,037 P <sub>13</sub> <0,0005
Элевация 1	4,0 [3,0; 4,0]	-3,5 [-4,25; - 2,0]	-3,5 [-3,25; - 1,0]	-3,0 [-3,0; - 2,0]	-2,5 [-4,0; - 1,0]	P <sub>02</sub> =0,005
Элевация 2	5,0 [4,0; 7,0]	4,5 [3,0; 5,5]	3,5 [1,75; 6,25]	3,0 [2,0; 6,5]	2,5 [1,75; 5,25]	P <sub>01</sub> =0,731 P <sub>04</sub> =0,005

После проведения фотоабляции данный показатель увеличился достоверно при незначимых различиях на всех визитах 0,616; 0,717; 0,642; 0,659 мкм в основной группе и 0,580; 0,543; 0,681; 0,537 мкм - в контрольной. Такое увеличение суммарных aberrаций вполне объяснимо. Аналогичная тенденция

наблюдалась и для aberrаций низких порядков RMS LOU. Aberrации высоких порядков 0,099 мкм и 0,093 мкм в основной и контрольной группе до процедуры значимо не отличались. После операции RMS HOA возрастали с достоверным максимумом на первой неделе и последующим снижением от визита к визиту, но на сроке 6 мес. оставались достоверно выше, чем до процедуры. Анализ величин сферической aberrации (Z40) показал, что она значимо возрастает сразу после операции и в последующие 6 мес. несколько снижается, не достигая исходной величины, оставаясь достоверно выше.

*Таблица 5. Сравнение межгрупповых эффектов послеоперационной динамики показателей оптических aberrаций и поверхности роговицы в основной (группа 1) и контрольной (группа 2) группах.*

Показатель	P межгруппового эффекта
RMS (мкм)	0,223
RMS LOU (мкм)	<0,0005
RMS HOA (мкм)	0,914
Z40 (мкм)	0,159
Элевация 1	0,150
Элевация 2	0,675
TFSQ	0,016
TFBUT (сек)	0,015
TSFQ Area (%)	0,236

В обеих группах значимое снижение элевации 2 относительно дооперационного значения произошло только через 3 месяца после операции и оставалось на том же уровне и через 6 месяцев. Изменение элевации 1 носило предсказуемый характер и выражалось достоверным переходом ее в противоположный знак, характеризуя уплощение. Все вышеуказанные изменения достоверно не отличались при межгрупповом сравнении (см. таб. 5).

## Показатели состояния слезной пленки в группах с НПВС и без НПВС.

Для анализа параметров слезной пленки использовали скоростную видеотопографию по программе «Wermont» с оценкой трех параметров. Получили следующие данные (см. таб.6).

Таблица 6. Показатели формирования слезной пленки в основной и контрольной группах в динамике. Ме [25-й; 75-й].

Показатель	До	1 нед.	1 мес.	3 мес.	6 мес.	P*(Двухфакторный ранговый дисперсионный анализ Фридмана)- поправка Бонферрони
<b>Основная группа</b>						
TFSQ (ед.)	0,061 [0,023; 0,098]	0,130 [0,94; 0,284]	0,117 [0,082; 0,236]	0,076 [0,044; 0,22]	0,098 [0,066; 0,114]	P <sub>01</sub> <0,0005 P <sub>14</sub> =0,001 P <sub>24</sub> =0,023
TFBUT (сек)	17,3 [11,95; 18,23]	4,4 [2,53; 8,7]	6,9 [4,8; 10,0]	10,85 [9,3; 13,35]	15,3 [11,9; 17,13]	P <sub>01</sub> <0,0005 P <sub>04</sub> =1,00 P <sub>13</sub> <0,0005 P <sub>14</sub> <0,0005 P <sub>23</sub> =0,0042 P <sub>24</sub> <0,0005 P <sub>34</sub> =0,0012
TSFQ Area (%)	27,0 [16,0; 30,78]	6,55 [3,65; 9,0]	9,2 [6,75; 14,73]	13,4 [10,48; 21,63]	20,15 [13,98; 28,2]	P <sub>01</sub> <0,0005 P <sub>04</sub> =0,167 P <sub>13</sub> <0,0005 P <sub>14</sub> <0,0005 P <sub>23</sub> =0,0037 P <sub>24</sub> <0,0005
<b>Контрольная группа</b>						
TFSQ (ед)	0,063 [0,020; 0,102]	0,103 [0,043; 0,237]	0,106 [0,074; 0,201]	0,066 [0,044; 0,201]	0,073 [0,030; 0,109]	P <sub>01</sub> <0,0005 P <sub>14</sub> =0,001
TFBUT (сек)	18,75 [15,18; 21,68]	7,9 [6,18; 9,1]	9,5 [7,8; 10,33]	11,55 [9,88; 12,35]	17,65 [14,23; 19,63]	P <sub>01</sub> <0,0005; P <sub>04</sub> =0,651; P <sub>13</sub> =0,044; P <sub>14</sub> <0,0005; P <sub>23</sub> =0,007; P <sub>24</sub> <0,0005
TSFQ Area (%)	28,56 [16,58; 37,1]	7,7 [4,28; 10,38]	9,95 [7,48; 13,58]	15,5 [10,6; 19,58]	26,9 [13,6; 33,45]	P <sub>01</sub> <0,0005 P <sub>03</sub> =0,044; P <sub>13</sub> =0,001 P <sub>14</sub> <0,0005; P <sub>24</sub> =0,001

TFSQ или коэффициент качества слезной пленки, был сопоставим в обеих группах до процедуры, - 0,061 и 0,063; это же касалось TSFQ Area, площади качества формирования слезной пленки, - 27,0% и 28,56% соответственно, и TFBUT, времени разрыва слезной пленки 17,3 сек. и 18,75 сек. На эти показатели могли отражаться неучтенные нами данные о ношении контактных линз и другие, способствующие нарушениям слезной пленки. После проведения хирургической процедуры на первом визите все показатели достоверно ухудшались, затем постепенно, с каждым визитом происходило улучшение всех показателей и на срок 6 мес. они были значимо ниже при внутригрупповом анализе по сравнению с дооперационными значениями. При этом в группе с НПС разница была больше. Межгрупповое сравнение подтвердило несколько большее снижение показателей в группе с НПС, но достоверное снижение относилось к TFSQ и TFBUT. Полученные данные согласуются с исследованиями о результатах операции фемто-ЛАЗИК. Таким образом в группе с НПС видимо необходимо больше времени для нормализации распределения слезной пленки. Объяснение таким результатом может быть предположительно связано с более медленным восстановлением роговицы при существенном НПС.

### **Состояние слоев роговицы с НПС и без него в разные сроки после операции фемто-ЛАЗИК**

Изучение конфокальных биомикроскопических данных о состоянии слоев роговицы представляло особый интерес именно по той причине, что в научной литературе они не были освещены в сравнительном аспекте. В таблицах 7 и 8 все конфокальные биомикроскопические находки подробно представлены в двух группах. Если определить коротко отличия в глазах с НПС и без него, то они заключались в более значимом повреждении стромальных клеток и более медленном их восстановлении.

*Таблица 7. Изменения структурных слоев роговицы у пациентов основной группы (1) до и после операции фемто-ЛАЗИК.*

Показатель	До	1 неделя	4 недели	12 недель	24 недели
Передний эпителий	Профиль и плотность эпителия не изменены, границы между клетками четкие, адгезия клеток не нарушена	Выраженное уменьшение плотности эпителиоцитов, местами отечность клеток, ступенчатость границ между клетками, гиперрефлективность их ядер, деформация и полиморфизм клеток	Восстановление профиля и плотности эпителия, при этом границы между клетками четкие, адгезия клеток не нарушена, ядра клеток не визуализируются		
Нервные волокна	Длинные вытянутые однонаправленные тяжи белого цвета на темном фоне, параллельные друг другу, не перекрещивающие друг друга	Отсутствие тонких немиелинизированных нервных волокон (НВР) в центральной зоне	Появление первых единичных восстановленных НВР, при этом нервы тонкие, «четкообразные», местами перекрещивающие друг друга	Продолжение регенерации. Количество НВР увеличивается, толщина нервов восстанавливается.	
Строма	Плотность, форма, прозрачность и организация клеток не изменена, рефлективность клеток не увеличена, отсутствуют активированные кератоциты, складки и микрострии, границы клеток четкие	Выраженная гомогенизация стромы, структура кератоцитов выражено нарушена, границы клеток ступенчаты, местами отсутствуют полностью. Описанные выше выраженные изменения кератоцитов визуализируются в глубоких слоях стромы под интерфэйсом, при этом отмечают снижение плотности и увеличение рефлективности кератоцитов и их ядер.	Сохраняется гомогенизация стромы, границы клеток ступенчаты, местами отсутствуют полностью.  Сохраняются изменения кератоцитов под слоем интерфэйса, также снижена плотность и увеличена рефлективность кератоцитов и их ядер.		
Задний эпителий	Форма и размер клеток не изменены, ядра клеток отсутствуют, границы эндотелиальных клеток четкие	В единичных случаях встречается плеоморфизм и полимегатизм эндотелиальных клеток.			
Клетки Лангерганса	Единичные в поле зрения (до 5 шт. в центральной зоне), по форме напоминающие звезду с относительно короткими отростками	Увеличение количества клеток до 15-18 в центральной зоне, увеличение длины отростков	Увеличение количества клеток до 9-12 в центральной зоне, увеличение длины отростков	Восстановление количества воспалительных клеток и уменьшение длины отростков до исходного уровня.	

*Таблица 8. Изменения структурных слоев роговицы у пациентов контрольной группы (2) до и после операции фемто-ЛАЗИК.*

Показатель	До	1 неделя	4 недели	12 недель	24 недели
------------	----	----------	----------	-----------	-----------

Передний эпителий	Профиль и плотность эпителия не изменен, границы между клетками четкие, адгезия клеток не нарушена	Выраженное уменьшение плотности эпителиоцитов, местами отечность клеток, ступенчатость границ между клетками, гиперрефлексивность их ядер, деформация и полиморфизм клеток	Восстановление профиля и плотности эпителия, при этом границы между клетками четкие, адгезия клеток не нарушена, ядра клеток не визуализируются		
Нервные волокна	Длинные вытянутые однонаправленные тяжи белого цвета на темном фоне, параллельные друг другу, не перекрещивающие друг друга	Отсутствие тонких немиелинизированных нервных волокон в центральной зоне	Появление первых единичных восстановленных НВР, при этом нервы тонкие, «четкообразные», местами перекрещивающие друг друга	Продолжение регенерации. Количество НВР увеличивается, толщина нервов восстанавливается.	
Строма	Плотность, форма, прозрачность и организация клеток не изменена, рефлексивность клеток не увеличена, отсутствуют активированные кератоциты, складки и микрострии, границы клеток четкие	Гомогенизация стромы, структура кератоцитов нарушена, границы клеток ступенчаты, местами отсутствуют полностью. Визуализируют снижение плотности и увеличение рефлексивности кератоцитов и их ядер, также отмечают меньший объем вовлечения глубже лежащих слоев стромы в процесс гомогенизации по сравнению с основной группой.		Сохраняется гомогенизация стромы, границы клеток ступенчаты, местами отсутствуют полностью. Объем вовлеченной измененной стромы меньше, чем в аналогичный период наблюдения у основной группы пациентов.	
Задний эпителий	Форма и размер клеток не изменены, ядра клеток отсутствуют, границы эндотелиальных клеток четкие	В единичных случаях встречается плеоморфизм и полимегатизм эндотелиальных клеток.			
Клетки Лангерганса	Единичные в поле зрения (до 5 шт. в центральной зоне), по форме напоминающие звезду с относительно короткими отростками	Увеличение количества клеток до 15-18 в центральной зоне, увеличение длины отростков	Увеличение количества клеток до 9-12 в центральной зоне, увеличение длины отростков	Восстановление количества воспалительных клеток и уменьшение длины отростков до исходного уровня.	

### **Сравнительная топографическая оценка состояния роговицы без НПС и с НПС поле фемто-ЛАЗИК.**

Для анализа размеров зоны НПС нами было использовано авторское ПО Lincal Calculate (Сурнина З.В. с соавт., 2021), позволяющее выполнять ручную трассировку выделенных областей и используемое ранее нами для анализа таких показателей структуры нервного волокна как длина и плотность НВР.

По данным конфокальной микроскопии в случае обнаружения НПС наблюдали изменение слоев стромы роговицы.

В частности, повреждение кератоцитов было более выраженным по сравнению с группой пациентов, перенесших фемто-ЛАСИК без появления НПС в качестве осложнения. Глубина повреждения стромы также была увеличена, при этом размытые границы клеток, а также увеличение размера и рефлексивности ядер кератоцитов отмечали у всех участников исследования. К периоду наблюдения 6 месяцев не удалось достичь восстановления стромальных слоев роговицы, нарушения формы структуры кератоцитов к шестимесячному периоду наблюдения были более выраженными, чем у пациентов без появления слоя НПС.

По данным наших измерений длина слоя измененных кератоцитов в глазах без НПС на 7-е сутки после оперативного вмешательства составила в среднем  $99,3 \pm 4,1$  мм/мм<sup>2</sup>, через месяц после оперативного вмешательства значения были равны  $79,1 \pm 4,5$  мм/мм<sup>2</sup>, через 3 месяца –  $65,9 \pm 3,8$  мм/мм<sup>2</sup>, через 6 месяцев –  $59,3 \pm 4,8$  мм/мм<sup>2</sup> соответственно.

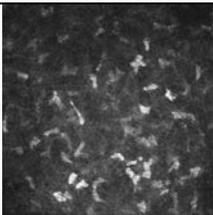
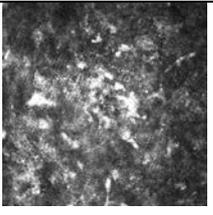
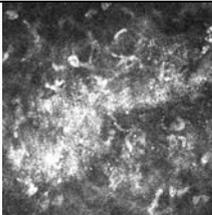
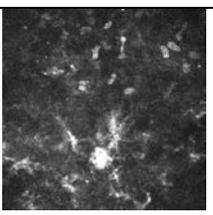
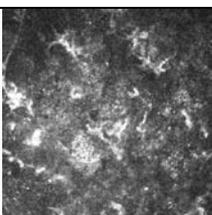
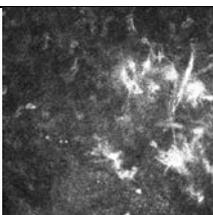
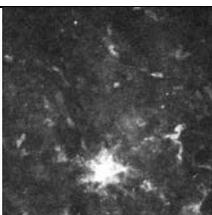
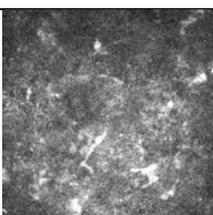
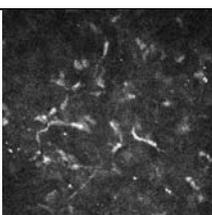
На фоне появления НПС была значимо более выраженной ( $p \leq 0,001$ ) и на 7-е сутки после оперативного вмешательства составила в среднем  $118,3 \pm 5,1$  мм/мм<sup>2</sup>, через месяц после оперативного вмешательства –  $102,7 \pm 4,6$  мм/мм<sup>2</sup>, через 3 месяца –  $94,1 \pm 4,2$  мм/мм<sup>2</sup>, через 6 месяцев –  $71,1 \pm 4,8$  мм/мм<sup>2</sup> соответственно. К периоду наблюдения 6 месяцев произошло уменьшение объема поврежденных кератоцитов, однако, как отмечено выше, полного восстановления достичь не удалось.

В таблице 9 представлен структурный анализ передней и средней стромы роговицы в пределах 130-160 мкм в симметричных участках двух глаз, одного с НПС, другого без НПС.

Нами было также отмечено, что наиболее часто НПС возникали в нижне-наружном (60%) и нижне-внутреннем (40%) квадрантах роговицы, что может

быть связано с неравномерностью фиксации вакуумной системы при проведении процедуры.

Таблица 9. Состояние средне-глубинной стромальной зоны роговицы симметричных квадрантов разных глаз по данным конфокальной микроскопии роговицы.

НОРМА ИНТАКТНАЯ			
	Клетки с четкими границами, однородный рефлекс		
БЕЗ НПС. 1 неделя		НПС. 1 неделя	
	Гомогенизация, нарушение клеточных границ		Мощная гомогенизация, ступенчатость границ клеток, отек ядер кератоцитов.
1 месяц		1 месяц	
	Дефицит и размытость клеток		Гомогенизация, вовлеченность большего числа клеток
3 месяца		3 месяца	
	Гиперрефлективность		Гиперрефлективность, отсутствие клеточной структуры
6 месяцев		6 месяцев	
	Гиперрефлективность, нарушение рисунка		Границы клеток отсутствуют, глубокое вовлечение слоев

## ВЫВОДЫ.

1. На основании комплексного анализа функциональных результатов 186 операций фемто-ЛАЗИК и оценки состояния роговицы на основе конфокальной микроскопии было показано, что зрительное разрешение, клиническая рефракция и уровень оптических aberrаций значительно не меняются в глазах с НПС и без него на протяжении 6 месяцев, однако изменения структуры роговицы в виде дополнительного глубокого повреждения кератоцитов в зонах с НПС могут удлинить послеоперационное заживление и восстановление.
2. Показано, что острота зрения в глазах с НПС и без него значительно не менялась на протяжении всего срока наблюдения и составила в группе с НПС 0,8-1,0, в группе без НПС 1,0-1,1; клиническая рефракция после операции фемто-ЛАЗИК в группе с НПС -0,25 дптр, без НПС -0,5 дптр; оптические aberrации высоких порядков в группе с НПС - 0,659 мкм и без НПС - 0,637 мкм, сферическая aberrация в группе с НПС - 0,032 мкм и без НПС -0,029 мкм.
3. При оценке состояния слезной пленки показатели времени ее разрыва TFBUT на срок наблюдения 6 мес составили 17,3 сек в группе с НПС и 18,75 сек - без НПС, что не было значимо; отмечены значимые различия для TFSQ и TFBUT – при НПС -0,098 и 0,073 – без НПС ( $p=0,006$ ); показатель TFSQ area окончательно составил 20,15 и 23,9% соответственно. Но ни один из показателей не достиг дооперационного значения к 6 месяцам наблюдения.
4. При конфокальной биомикроскопии всех слоев роговицы обнаружены изменения, соответствующие типу проведенного хирургического вмешательства, но при НПС они были более деструктивными в области средней стромы в конце наблюдения с сохранением ее гомогенизации, ступенчатости границ клеток, рефлексивности ядер, местами их полным отсутствием на глубине ниже интерфэйса: от 130 до 160 мкм.

5. Топографическое расположение НПС было более характерно для ниже-наружного и ниже-внутреннего квадрантов роговицы, что может быть объяснено особенностями фиксации вакуумного кольца. Длина слоя изменённых при НПС кератоцитов постепенно снижалась после операции: от  $118,3 \pm 5,1 \text{ мм/мм}^2$  (7 день) до  $71,1 \pm 4,8 \text{ мм/мм}^2$  (6 мес), но без полного восстановления. При этом показатели в контрольной группе были ниже:  $99,3 \pm 4,1 \text{ мм/мм}^2$ ,  $79,1 \pm 4,5 \text{ мм/мм}^2$ ,  $65,9 \pm 3,8 \text{ мм/мм}^2$ , и  $59,3 \pm 4,8 \text{ мм/мм}^2$  соответственно.

### **Практические рекомендации.**

1. Учитывая более сложный период восстановления роговицы с НПС после фемто-ЛАЗИК рекомендовано в таких случаях более длительное мониторирование пациента до 12 мес.
2. Так как у пациентов с НПС после фемто-ЛАЗИК есть вероятность более длительного сохранения нарушения формирования слезной пленки рекомендовано применять заменители слезы более длительный срок (6 и более мес.).
3. При применении фемто-ЛАЗИК для коррекции миопии чтобы избежать негативного влияния НПС во время операции рекомендуется более использовать способы профилактики НПС, основываясь на данных научной литературы.
4. НПС слабой степени является неизбежным моментом формирования ламеллярного лоскута роговицы при фемто-ЛАЗИК в большинстве случаев, но не усиливает опасения хирургов при проведении этапов процедуры так как есть способы дополнительного воздействия. Проведение этих этапов остается классическим.

### Список научных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Юсеф Ю.Н., Ермакова С.В., Шелудченко В.М., Алхарки Л. Осложнения фемто-ЛАЗИК и особенности кавитационных повреждений // **Вестник офтальмологии.** – 2023. – Т.139, № 3. – с. 119–125.
2. Юсеф Ю.Н., Шелудченко В.М., Ермакова С.В., Сурнина З.В. Характер кавитационных осложнений при хирургической коррекции миопии методом фемто-ЛАЗИК // **Современные технологии в офтальмологии. Офтальмогеронтология - инновационные решения проблем. IV Научно-практический образовательный форум с международным участием.** - 2024. - № 2. - с.70.
3. Ермакова С.В., Юсеф Ю., Шелудченко В.М., Сурнина З.В. Конфокальные биомикроскопические проявления при кавитационных осложнениях фемто-ЛАЗИК // **Современные технологии в офтальмологии. XIII съезд общества офтальмологов России.** – 2024. - № 4. - Том 2. - с.118.
4. Ю.Н. Юсеф, С.В. Ермакова, В.М. Шелудченко, З.В. Сурнина. Функциональные результаты и состояние роговицы при кавитационных осложнениях фемто-ЛАЗИК // **Вестник офтальмологии.** – 2024. - Т 140, № 5. – с. 5-9.

### Список сокращений.

НКОЗ – острота зрения без коррекции МКОЗ – острота зрения с коррекцией СЭ – сферозэквивалент рефракции RMS LOA – абберации низкого порядка RMS HOA – абберации высоких порядков Z40 – сферическая абберация	TFSQ - коэффициент качества слезной пленки TFBUT – время разрыва слезной пленки TFSQ area – площадь качественной слезной пленки КМР – конфокальная микроскопия роговицы НПС – непрозрачный пузырьковый слой
--	---