

КЫРГЫЗСКО-РОССИЙСКИЙ СЛАВЯНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени Б. Н. ЕЛЬЦИНА

На правах рукописи

УДК 617.713-007.64

ОСТРОВЕРХОВ АЛЕКСАНДР ИВАНОВИЧ

ЭКСПРЕСС КРОССЛИНКИНГ ПРИ КЕРАТЭКТАЗИЯХ

14.01.07 - глазные болезни

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Джумагулов Олжобай Джумакадырович

Бишкек - 2023

ОСТРОВЕРХОВ АЛЕКСАНДР ИВАНОВИЧ

ЭКСПРЕСС КРОССЛИНКИНГ ПРИ КЕРАТЭКТАЗИЯХ

14.01.07 - глазные болезни

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

СОДЕРЖАНИЕ

	стр. с - по
СОДЕРЖАНИЕ	3-3
ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	4-4
ВВЕДЕНИЕ.....	5-9
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10-36
1.1 Эпидемиология, медицинское и социально-экономическое значения кератэктазий	10-16
1.2 Современные методы диагностики кератэктазий	16-18
1.3 Классификация кератэктазий	18-21
1.4 Современные методы лечения кератэктазий	21-36
ГЛАВА 2 МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ...	37-48
2.1 Материалы и методы экспериментального исследования подопытных животных (кроликов)	38-43
2.2 Материалы и методы клинических исследований	43-47
2.3 Методы статистической обработки полученных данных	47-48
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	49-101
3.1 Результаты экспериментального исследования	49-76
3.2 Результаты клинических исследований	76-101
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	102-102
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	103-103
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	104-136
ПРИЛОЖЕНИЯ	137-142

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВГД	- внутриглазное давление
КОЗ	- корригированная острота зрения
КР	- Кыргызская Республика
ЛАСИК	- лазерный кератомелез Insitu
мВт/см²	- милливатт/сантиметр в квадрате
мДж/см²	- миллиДжоуль/сантиметр в квадрате
мкм	- микрометр
мкн	- микрон
мм рт. ст.	- миллиметров ртутного столба
НГ МЗ	- Национальный Госпиталь Министерства Здравоохранения
НКОЗ	- некорригированная острота зрения
ФРК	- фоторефракционная кератэктомия
D	- диоптрия
in vitro	- искусственно
in vivo	- на живом объекте
OD	- правый глаз (Oculus dextra)
OS	- левый глаз (Oculus sinistra)
TOD	- внутриглазное давление правого глаза
TOS	- внутриглазное давление левого глаза

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертации. До настоящего времени нет единого взгляда на патогенез кератэктазий хотя с момента первого его описания прошло уже более 2-х столетий Burchard Mauchart в 1748 г. Любой слой роговицы может быть вовлечен в патологический процесс при кератэктазиях [262].

Кератэктазии развиваются в подростковом и молодом возрасте, когда человек учится, получает профессиональные навыки [36], имеет прогрессирующее течение, снижают остроту зрения, это ухудшает качество жизни, что приводит к психологическим травмам [65].

Ухудшение экологии, повышенный радиационный фон и увеличение общей аллергизации населения изменили структуру заболеваемости кератэктазиями [35, 37]. Появление компьютерной кератотопографии и пахиметрии увеличили частоту выявляемости кератэктазий [67].

Кератоконус является наиболее часто встречаемой кератэктазией, распространенность его составляет (от 1:250 до 1:10000 по различным данным) [201]. Последнее время наблюдается увеличение частоты выявления этой патологии до 230:10000 [36, 240, 258]. По данным исследований 80-х годов XX века в Среднеазиатском регионе распространённость кератоконуса 1:20000 [9]. В КР данных по распространенности кератэктазий на данный момент нет.

Кератэктазии до настоящего времени не имеют эффективного медикаментозного метода терапии. Коррекция при помощи контактных линз не стабилизирует заболевания, в 14-70% встречается их непереносимость [28, 31]. Имплантация интрастромальных сегментов имеет риск развития бактериального кератита, васкуляризации роговицы, дислокации и прорезывания колец и отложения на кольцах [62]. Применение лазерной коррекции для лечения кератэктазий не доказало свою эффективность [65, 67, 76, 78]. Кератопластика в различных ее модификациях является радикальным

методом лечения кератэктазий [83, 84, 85, 87].

Данная операция является трудновыполнимой ввиду отсутствия законодательной базы по трансплантации в КР. У больных с начальным кератоконусом проведение такой операции является нецелесообразным. Применение патогенетически направленных, простых, недорогих, доступных и самое главное эффективных методов лечения решает проблему лечения кератэктазий [59].

Современный метод фотомодификации роговичного коллагена (кросслинкинг) открытый группой исследователей Дрезденского Технического Университета, хорошо себя зарекомендовал, при помощи которого возможно повысить прочностные свойства роговицы и стабилизировать течение заболевания [300]. Роговицы толщиной меньше 400 микромметр (мкм) являются противопоказанием к кроссликингу, в виду риска повреждения ультрафиолетом внутренних структур глазного яблока [192].

Лечение кератэктазий на ранних этапах их развития и с толщиной менее 400 мкм является актуальным ввиду того, что улучшается качество зрения пациентов, повышается зрительная нагрузка и работоспособность, применение нового и эффективного метода лечения, который мог бы стабилизировать заболевание и является перспективным направлением. Лечение таких пациентов должно быть малотравматичным и безопасным.

Связь темы диссертации с приоритетными научными направлениями, крупными научными программами (проектами), основными научно-исследовательскими работами, проводимыми образовательными и научными учреждениями. Тема диссертационной работы является инициативной.

Цель исследования. Улучшить результаты методики кроссликинга роговичного коллагена для лечения пациентов с кератэктазиями.

Задачи исследования:

1. Изучить в эксперименте методику экспресс кроссликинга роговицы с интрастромальным введением кислородно-рибофлавиновой смеси.

2. Апробировать клинически методику экспресс кросслинкинга у пациентов с кератэктазиями.

3. Произвести оценку функциональных способностей органа зрения у пациентов с кератэктазиями до и после процедуры, определяя оптические, морфологические свойства роговицы.

Научная новизна полученных результатов:

1. Впервые доказана в эксперименте эффективность и безопасность методики кросслинкинга роговицы с интрастромальным введением кислородно-рибофлавиновой смеси, в результате которого произошло ожидаемое увеличение прочностных свойств роговицы.

2. В клинической практике впервые была использована методика кросслинкинга роговицы с интрастромальным введением кислородно-рибофлавиновой смеси и укорочением времени воздействия ультрафиолета в лечении больных с кератэктазиями с толщиной роговицы менее 400 мкм.

Практическая значимость полученных результатов:

1. Разработанная методика кросслинкинга роговицы с интрастромальным введением кислородно-рибофлавиновой смеси дает возможность не только избегать осложнения, связанные с дезэпителизацией, но и применять данную процедуру на тонких роговицах [П 1., от 15.03.2018 г.].

2. Усовершенствованная методика кросслинкинга дает возможность получить высокие функциональные результаты (увеличение остроты зрения, стабилизации процесса в раннем и позднем послеоперационном периоде).

3. Методика кросслинкинга роговицы и лечения заболеваемости внедрены в лечебно-диагностический процесс [П 2.1., от 18.01.2023 г.].

4. Вопросы диагностики и лечения кератэктазии внедрены в учебный процесс студентов и клинических ординаторов Кыргызско-Российского Славянского Университета им. Б. Н. Ельцина, основные положения диссертации освещаются на лекциях и практических занятиях по теме «Заболевания роговой оболочки» [П 2.2., от 21.12.2023 г.].

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Предложенный экспресс кросслинкинг роговицы в эксперименте доказал свою безопасность и эффективность.

2. Применение кросслинкинга роговицы с интрастромальным введением кислородно-рибофлавиновой смеси дает возможность получить высокие функциональные результаты, при этом сохраняя интактным собственный эпителий роговицы.

3. Разработанная методика кросслинкинга с интрастромальным введением раствора рибофлавина актуальна на «тонких» роговицах.

4. Разработанная методика кросслинкинга с интрастромальным введением рибофлавина дает возможность уменьшить время воздействия ультрафиолетового излучения.

Личный вклад соискателя: личное участие соискателя заключается в аналитической обработке литературных источников, проведении клинико-инструментальных методов исследования. Автор диссертационной работы произвел клиническую апробацию своего исследования, изучил ближайшие и отдаленные результаты лечения больных с кератэктазиями.

Апробации результатов исследования: материалы диссертационного исследования доложены и обсуждены на: заседании научно-практического общества офтальмологов КР, 21 декабря 2017 г., г. Бишкек (Бишкек, 2017); конференция «Современная офтальмология: интеграция науки и практики», посвященная 85-летию КазНИИ глазных болезней, 12-13 октября 2018 г., г. Алматы (Алматы, 2018); 12 съезде общества офтальмологов России, 1-5 декабря 2020 г., г. Москва (Москва, 2020), подтверждены сертификатами.

Полнота отражения результатов диссертации в публикациях: результаты диссертационной работы отражены в 6 статьях, опубликованы в журналах, вошедшие в Перечень рецензируемых научных периодических изданий, утвержденных Национальной аттестационной комиссией при Президенте КР. Имеется 1 свидетельство на рационализаторское предложение от 15.03.2018 г.

Структура и объем диссертации: диссертационная работа состоит из:

введения; 3 глав (обзора литературы, методологии и методов исследования, результатов собственных исследований); заключения; практических рекомендаций; списка использованных источников и приложения. Работа изложена на 142 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 59 рисунками (в том числе диаграммы, фото), содержит 10 таблиц и 2 приложения. Библиографический указатель содержит 305 источников русскоязычных и иностранных авторов, включает собственные публикации соискателя.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология, медицинское и социально-экономическое значение кератэктазий

Основную часть кератэктазий занимает кератоконус, который впервые был описан в 1748 Burchard Mauchart в своей докторской диссертации, также 1766 г. Taylor, а в 1854 г. благодаря John Nottingham выведен в самостоятельное заболевание [171, 200].

Кератоконус - это заболевание при котором вследствие протрузий и истончения роговица вытягивается в виде конуса, и это заболевание имеет не воспалительный характер [200].

Клеточная инфильтрация и васкуляризация характерны для данного вида эктазии. Возможны различные виды течения заболевания как в легкой, так и в тяжелой форме которое может значительно снижать остроту зрения. Чаще всего заболевание преобладает среди мужчин, реже среди женщин и встречается у людей любой расы [200, 251].

В большинстве случаев это двустороннее заболевание, одностороннее поражение встречается реже. Одностороннее поражение не превышает 2-4% исследованных кератотопографий [200].

Распространенность кератоконуса сильно рознится это связано с различными подходами в диагностике заболевания. Встречаемость его варьирует от 50 до 230 на 100000 населения [201].

По данным исследований 80-х годов XX века в Среднеазиатском регионе распространённость кератоконуса 1:20000 [9]. В КР данных по распространённости кератоконуса на данный момент нет.

Так как заболевание начинается в молодом возрасте, проблема лечения

кератоконуса имеет социальную значимость. Пубертатный возраст как правило является началом заболевания. Развитие астигматизма, превышающего физиологические нормы (более 0,5 D) связано с выпячиванием и истончением роговицы. Заболевание имеет прогрессирующий характер. При кератэктазиях развивается неправильный астигматизм (неправильное преломление лучей по осям глаза), происходит сильное истончение, рубцевание и выпячивание, которое необходимо будет устранять с помощью кератопластики. Так как заболевание поражает пациентов молодого возраста, качество жизни зависит от течения данного заболевания.

Связь кератэктазий с соматическими заболеваниями. Имеются данные связи кератоконуса с атопиями [285]. Выявлено 35% атопий из 182 больных с кератоконусом, а 12% атопий у здоровых пациентов [189].

Имеется взаимосвязь между кератоконусом и синдромом Дауна, что показал первым в своих работах английский ученый A. Rados (1948), а также эту связь подтвердили различные авторы в 5,5-15% случаев [134, 139]. Развитие водянки роговицы и одностороннее поражение характерна для течения кератоконуса у таких больных [173].

Пациенты, имеющие в анамнезе не воспалительные заболевания соединительной ткани, имеют риск развития кератоконуса [142, 201, 251]. При синдроме Элерса-Далоса с несовершенным остеогенезом кератоконус встречается чаще. У таких пациентов наблюдается повышенная подвижность пястно-фаланговых и запястных суставов [259, 296].

По данным различных факторов у больных с кератоконусом от 38% до 58% встречается пролапс митрального клапана, с такими коллагенозами, как анетодермия [102], глазо-зубо-пальцевой синдром, синдром Ригера [280], фокальная дермальная гипоплазия [220], наследственная остеоониходисплазия, синдром Тернера [235], врожденная дисплазия бедра [234], синдром Апперта [165], синдром Крузона [244] подвержены развитию кератоконуса.

Обследование, проведенное на 1000 пациентах, показало, что время манифестации сахарного диабета было позже у пациентов с кератоконусом.

Было выявлено, что кератоконус защищает от диабета [219, 248, 263].

Пациенты с кератоконусом чаще страдают пассивной агрессией, паранойей, а также имеют мании больше, чем обычные люди [244, 250].

Связь кератэктазий с другими заболеваниями органов зрения. Основная форма кератэктазий - кератоконус может развиваться на фоне имеющейся патологии органа зрения. При пигментном ретините есть вероятность развития кератоконуса [200].

Кератоконус и катаракта может встречаться при врожденном амаврозе Лебера [257, 305]. При кератоконусе в 2,6% (6/233) наблюдаются отклонения электроретинограмм, а 3,9% (9/233) аномальная зрительная реакция, что сопровождалось тапеторетинальной дегенерацией [191].

Имеются данные развития кератоконуса при ретинопатии недоношенных, иридошизисе, эссенциальной атрофии роговицы, дистрофии Фукса, решетчатой дегенерации роговицы и задней полиморфной дистрофии [99, 198]. Кератоконус развивается при синдроме болтающегося века [210, 270]. Не редко встречаются кератоконус при весеннем катаракте [146, 207]. У 82 пациентов обследуемых Y. Totan с соавт. (2013) с весенним катарактом [176], у 26,8% имели кератоконус, а у 37 пациентов атопический кератоконъюнктивит [109].

Имеется связь развития при кератоконусе синдрома сухого глаза связанная с изменениями формы, эпителиального слоя и нервных волокон роговой оболочки [23]

Этиология кератоконуса. Существуют несколько теорий развития кератоконуса, это связано с различными системными и глазными заболеваниями. В связи с этим, единого ответа об этиологии кератоконуса до сих пор не существует. Есть предположения, что патологический процесс при данном виде эктазии вызывает постоянная раздрация, которая приводит к повреждению эпителия роговицы [37, 169, 189, 269].

Чаще всего встречается следующие теории развития кератоконуса: генетическая [93, 166, 167, 168, 251, 271, 283], эндокринная [269], аллергическая [35, 143, 237, 238, 241, 269], иммунологическая [146], также имеются данные о

вирусной теории возникновения данного заболевания [3].

Биохимические изменения в роговице, при кератэктазиях. Для ответа на вопрос об этиологии кератоконуса в последнее десятилетие проводится множество исследований биохимических изменений в роговой оболочке. Так как исследования проводились после проведения сквозной кератопластики, выявленные изменения соответствуют кератоконусу терминальных стадий. При кератоконусе наблюдается снижение общего количества протеина, а водный протеин aquaporin 5 (AQP5) отсутствует вообще [167, 177]. В результате чрезмерного выделения энзимов, деградации при слабой активности ингибиторов протеиназ происходит дегенерация экстрацеллюлярного матрикса стромы. При этом в роговицах с кератоконусом увеличивается уровень лизосомальных энзимов таких как, ацидофосфатаза, ацидоэстераза, катепсины В, G, а также некоторых матриксных металлопротеиназ [155, 178, 266].

Повышение концентрации протеолитических ферментов при снижении ингибиторов протеиназ в наружном слое роговицы предполагается единственной причиной в развитии кератоконуса, то таким образом при проведении сквозной кератопластики при кератоконусе были бы частые рецидивы. Но как показывает практика рецидивы кератоконуса при проведении пересадки роговицы бывают редко. Из этого можно предполагать, что это теория не объясняет развитие кератоконуса, а на самом деле патогенез его сложен.

Было выявлено, что в роговице пораженной кератоконусом число связывания интерлейкина-1 в 4 раза выше, чем в нормальной роговице [100, 180, 226]. Этим объясняется повышенная чувствительность роговицы к интерлейкину при кератоконусе. Исследования *in vitro* доказало стимулирование интерлейкином-1 апоптоз и гибель стромальных клеток роговицы [96, 129]. В отличие от нормальных роговиц, при кератоконусе выявляется апоптоз кератоцитов стромы. Вследствие микротравмы возникающую при ирритации глазного яблока эпителий роговицы продуцирует интерлейкин-1 [289]. Этим и объясняется что при кератоконусе повышается чувствительность роговицы к интерлейкину, что провоцирует апоптоз стромальных кератоцитов.

С. Е. Аветисов с соавт. в 2011 г. предлагает свою теорию, что при кератоконусе при кислотности слезы нарушается миграция меди в роговой оболочке, вследствие этого происходит дезорганизации структуры роговичного коллагена [3, 8].

Роль наследственности в развитии кератэктазий

Обследование близнецов, а также семей кератоконуса в анамнезе подтвердили роль генетики в этиологии кератоконуса эти исследования проводились на определении генома и его мутации. Программа «Ceratoconus Genetics Research Project» разработана в Америке в 1993 г. Y. S. Rabinowitz (1995) исследует роль генетических изменений в развитии кератоконуса [251, 252, 253]. Наследственный анамнез кератоконуса встречается от 6,0% до 23,5% [157, 259, 275]. Кератоконус в основном передается по аутосомно-доминантному типу наследования. Риск развития кератэктазий в 15-17 раз чаще, чем у других пациентов [251, 252]. Выявлено, что кератоконус наследуется в основном по аутосомно-доминантному типу, реже по аутосомно-рецессивному [78, 167, 221, 260]. Установлено, что за развитие кератоконуса отвечает 17 генных участков, а также имеется их фенотипическое разнообразие [233, 251]. Такие гены как, SOD1 (супероксиддисмутаза), DOCK9 (ответственный за цитокинез (деление клеток), HGF (фактор роста гепатоцитов), RAB3GAP1, ген COL6A3, кодирующий продукцию коллагена 4-го типа, miR-184 микрорибонуклеиновая кислота, VSX1 (homeobox (специфическая последовательность ДНК) зрительной системы), считаются вероятными генами в развитии кератоконуса [93, 166, 224, 228, 229, 231]. Описано, что miR-184 повреждает роговицу в ее развитом состоянии [136, 224, 228]. Имеются данные о том, что DOCK9 основной ген в патогенезе кератэктазии [213, 232]. Оксидантный стресс также участвует в развитии кератоконуса, что подтверждает участие гена SOD1 [251, 284]. Такой ген как RAB3GAP1 встречается не только при кератоконусе, но и при микрофтальме, микрокорнеа, атрофии зрительного нерва и врожденной катаракте [229, 231]. Имеются данные, что ген HGF встречается при нарушении рефракции, что возможно предполагать о воспалительном компоненте кератоконуса [93].

Исследование генетической теории развития кератоконуса не дает однозначный ответ и требует дальнейшего изучения.

Патогенетические особенности развития кератэктазий. Направление коллагеновых волокон в роговице располагается под углом 90° и 180° градусов и параллельно друг к другу, это обеспечивают прозрачность и кривизну человеческой роговицы. Связь между фибриллами I типа и коллагеновыми волокнами обеспечивают протеогликаны, коллаген VI типа [107, 145].

Нет до сих пор единого взгляда на патогенез кератоконуса хотя с момента первого его описания прошло уже более 2-х столетий. Любой слой роговицы может быть вовлечен в патологический процесс при кератоконусе. Истончение эпителия только в центральной зоне описывает M. W. Scroggs с соавт. (1992) [262].

Увеличенные поверхностные клетки и проминирующие клетки плоского эпителия были выявлены благодаря конфокальной микроскопии [22]. Разрывы Боуменовой оболочки который имеет Z-образную форму образуются вследствие врастания эпителия в глубжележащие слои через Боуменову мембрану и также встречного прорастания коллагеновых фибрилл в передние слои роговицы, что считают специфическим признаком кератоконуса [185]. Описанные изменения стимулируют развитие патологических изменений в ткани роговицы [86]. M. Kaas-Hansen (1993) описывает, что небольшие надрывы Боуменовой мембраны возможны и в нормальных роговицах, а разрывы Боуменовой оболочки возникают на развитых стадиях кератоконуса [184]. Имеется связь между фрагментацией, фибрилляцией и повышенной фибробластной активностью с рубцеванием Боуменовой оболочки и передних слоев стромы.

Кольцо Флейшера которое характерно для кератоконуса наблюдается в его основании и развивается вследствие скопления глыбок ферритина между и внутри клеток эпителия, эти изменения наблюдаются в базальном слое эпителия [182].

E. J. Fabre с соавт. (1991) описывают, что количество коллагеновых волокон нормального размера заметно снижена при кератоконусе [100]. В зоне истончения роговицы коллагеновых волокон нормального размера было на (41,0%) меньше, чем зоне не пораженной роговицы. Коллагеновые волокна

преобладают способностью свободно «скользить» вследствие того, что они теряют интраламеллярные связи между собой и Боуеновой оболочкой, этим и объясняется истончение стромы без рассасывания коллагена [246]. Коллагеновые волокна имеют достаточно крепкие межволоконные связи в норме, а при кератоконусе эти связи слабеют в центре и книзу [200]. Изменения биомеханической нестабильности при кератоконусе связаны с перестройкой от правильного расположения коллагеновых фибрилл в роговице.

В развитии кератоконуса на современном этапе считают, что ведущую роль играет апоптоз кератоцитов [108, 284, 302]. Сниженная активность антиоксидантов приводит к изменению гомеостаза роговицы, что приводит к инактивации свободных радикалов [284]. Кератоконус приводит к нарушению протеогликанов и гликопротеинов, повышает активность желатиназы и катепсин BG [108].

Полимегализм и полиморфизм эндотелиальных клеток роговицы характерен для кератоконуса. Основание кератоконуса больше подвержено повреждению, что имеет связь с длительностью и тяжестью кератэктазии [119].

1.2 Современные методы диагностики кератэктазий

Кератэктазии развитых стадий диагностируются без затруднений, что нельзя сказать о кератэктазиях в начальных стадиях. Проведение превентивных вмешательств имеет важное значение при кератэктазиях на ранних этапах, поэтому диагностика этих состояний является сверхценной задачей. Диагностика должна включать в себя данные анамнеза, клинической оценки, а также данные дополнительных инструментальных методов обследования [5].

Жалобы, симптомы. Основными жалобами при обращении к специалисту являются искажение предметов, затуманивание зрения и как правило, это молодой и подростковый возраст. Чувство засоренности и инородного тела, монокулярная диплопия, светобоязнь встречаются редко. Острота зрения остается в норме на ранних стадиях кератоконуса. Еще до снижения остроты

зрения изменяется контрастная чувствительность [301]. Характерным для кератоконуса является неправильный миопический астигматизм с симптомом ножниц, определяемый ретиноскопически [2, 7].

Биомикроскопическое обследование. Для кератоконуса при биомикроскопии характерно на вершине конуса «разряженность» стромы, которая расположена парацентрально, Синдром «фейерверка» [36], и наблюдаются миелиновые волокна нервных окончаний [65]. Стрии появляются во II стадии [201], помутнения характеризуют процессы рубцевания, которые наблюдаются в III стадии кератоконуса [65, 286]. Все причисленные изменения встречаются с различной частотой и характерны не только для кератоконуса.

Кератометрия. Это вид диагностики кератэктазий является низкзатратным и широко применяемым для измерения кривизны роговицы. До настоящего времени нет точных кератометрических данных подтверждающих кератоконус. Встречаются пациенты с «крутыми» роговицами, высоким значением астигматизма, у которых кератоконус не был выявлен, в тоже время наблюдаются больные с кератоконусом у которых роговица совершенно «не крутая». Единственным кератометрическим показателем кератоконуса является, увеличение крутизны роговицы при взгляде в верх [2, 200].

Кератоскопия. Этот вид исследования еще называют видеокератография, при этом используются Платидо-диск, который отражает качественную характеристику формы роговицы. При начальных стадиях кератоконуса зона пораженной ткани представляет искажение промежутков между кольцами. Далее при развитии кератэктазии промежутки сокращаются и принимают искаженную форму.

Компьютерная топография роговицы. Этот современный метод исследования роговицы дает возможность делать детальный анализ поверхности роговицы и получать данные в виде карты - топограммы в цветном варианте. Компьютерная топография дает возможность диагностировать кератоконус на ранних стадиях, исследование без этого метода было невозможным. Описанный метод является основным в обследовании больного с кератоконусом [81, 89, 105,

261, 217]. Различные авторы вели в практику специальные виды индексов для точной визуализации данных кератотопограмм [217] предлагают экспертную систему, которая состоит из 11-ти топографических паттернов. I-S индекс разработанный Y. S. Rabinowitz (1995) предлагают как тест в котором учитывается сила преломления роговицы [253]. А. Grzybowski с соавт. (2013) разработали следующие индексы - индекс предсказуемости кератоконуса (KPI), регуляторный поверхностный индекс (SRI) и индекс асимметрии поверхности (SAI) для точной интерпретации карт [171]. Е. А. Каспарова в 2003 г. разработала паттерн «галстук-бабочка» в горизонтальном расположении песочных часов одиночного выстояния роговицы, которое располагается в верхнем участке роговицы [36].

Ультразвуковая кератопахиметрия. Данный метод имеет точность до 10 мкм, позволяет измерить толщину роговицы, является одним из основных и точных в диагностике кератэктазий. В норме толщина роговицы в центре составляет 525 до 570 мкм, а по периферии 630 до 670 мкм [12, 196]. Хотя и имеется разброс в цифрах в норме, кератопахиметрия - основной метод диагностики кератэктазий и как минимум толщина исследуется в 5 точках роговицы.

Конфокальная микроскопия при кератэктазиях. Конфокальная микроскопия дает возможность описать состояния эпителия роговицы. Наружные слои эпителия роговицы принимают веретенообразную и удлиненную форму, абазальные слои уплощаются. Наблюдается промененция Боуменовой оболочки в центральной зоне. Прозрачность стромы снижается за счет скопления фибробластов и дезорганизации коллагеновых фибрилл. Клетки эндотелия принимают удлиненную форму [10].

1.3 Классификация кератэктазий

Предложенная М. Amsler в 1961 г., согласно которой выделяют 4 стадии заболевания, получила наибольшее признание (табл. 1.3.1) [85].

Таблица 1.3.1 - Классификация кератоконуса по М. Amsler (1961)

Ста- дия	Биомикро- скопия	Острота зрения	Офтальмо- метрия	Керато- топография
I	Изменений нет	Незначительно снижена	Измерение неточное из-за сложности сопоставления мир	Заметная асимметрия. Угол излома горизонтальной оси -1-4°
II	Изменений нет	Значительно снижена, корректируется цилиндричес- кими стеклами	Затруднена. Миры неправильные и неодинаковой величины	Асимметрия центрального диска и окружностей. Угол излома горизонтальной оси -3° и более
III	Небольшое истончение без помутнений, пигментная линия	Резко снижена, плохо корректируется очковыми стеклами	Невозможна. Миры неправильной формы	Выраженная асимметрия, изоб- ражение смещено темпорально и вниз, горизонтальная ось не искривлена
IV	Истончение и помутне- ние в области вершины, пигментная линия	Низкая, не корректируется очковыми стеклами	Невозможна. Миры мелкие, неправильные искаженные	Изображение мелкое, неправильное (остроконечный или тупоконечный тип)

Исходя из вышеизложенного получается, что I и II стадия - это стадии субклинические, а III и IV - клинические стадии.

Имеется также дополненная классификация кератоконуса по З. Д. Титаренко (1984) [62]. В ней различают 5 стадий кератоконуса (табл. 1.3.2).

Таблица 1.3.2 - Классификация кератоконуса по З. Д. Титаренко (1984)

Ста- дия	Острота зрения	Офтальмо- метрия, D	Био- микроскопия	Глубина передней камеры	Керато- графия
I	0,8-0,5	45-47	Разжижение стромы. Толщина - 0,48 мм	Без изменений	Искривление горизонтальных и вертикальных линий
II	0,5-0,3	48-50	Разжижение стромы, нервы. Толщина - 0,3 мм	До 3,8-4,0	Искривление уплотнение колец
III	0,1-0,2	50-56	Исчерчен-ность стромы. Толщина - 0,2 мм	До 4,2	Искривление, смещение и уплотнение колец
IV	0,08-0,02	56-66	Истончение, помутнение. Толщина - 0,1 мм	4,6	Рисунок колец не определяется
V	0,01	66 и более	Толщина не определяется	5,0 и более	Рисунок колец не определяется

В литературе встречается классификация кератоконуса Ю. Б. Слонимского (2008), этой вариации предлагается упрощенный вариант классификации кератоконуса: до хирургический, хирургический и терминальная стадия. Эта классификация необходима для хирургов, она не отражает полную картину заболевания [67].

В настоящее время популярна простая классификация кератоконуса

М. Amsler в модификации J. Krumeich (1997) (табл. 1.3.3) [85, 202].

Таблица 1.3.3 - Классификация кератоконуса по Amsler- Krumeich (1997)

Стадия	Показатели заболевания
I	• Конусообразная роговица, могут быть заметны линии Вогта • Миопия и/или астигматизм $< 5\text{ D}$ • Кератометрия $\leq 48\text{ D}$ • Отсутствие помутнений роговицы
II	• Миопия и/или астигматизм $5\text{-}8\text{ D}$ • Кератометрия $\leq 53\text{ D}$ • Пахиметрия $\geq 400\text{ мкм}$ • Отсутствие помутнений роговицы
III	• Миопия и/или астигматизм $5\text{-}8\text{ D}$ • Кератометрия $> 53\text{ D}$ • Пахиметрия $200\text{-}400\text{ мкм}$ • Отсутствие помутнений роговицы
IV	• Рефракция не определяется • Кератометрия $> 55\text{ D}$ • Пахиметрия $< 200\text{ мкм}$ • Наличие центрального помутнения роговицы

1.4 Современные методы лечения кератэктазий

Медикаментозное лечение кератэктазий. В настоящее время медикаментозное лечение с применением токоферола ацетата и лейкинферола не имеют доказательной базы и не имеют широкого применения, так как не обладают возможностью предупреждать прогрессирование кератэктазий [62]. Имеются исследования позволяющие использовать внеклеточные матриксы на основе коллагена как искусственную роговицу [68].

Коррекция жесткими кератэктазий контактными линзами. Жесткие контактные линзы компенсирует возникающие аберрации, снижают уровень анизейконии, повышают качество ретинального изображения, это повышает фузионный резерв и запас относительной аккомодации, также уменьшает спазм аккомодации и стимулирует формирование бинокулярного зрения [1, 28, 91, 130]. Все перечисленные достоинства контактной коррекции, к сожалению, не останавливают прогрессирующее течение заболевания. Есть предположение, что использование контактных линз может провоцировать и стимулирует уже имеющиеся дегенеративные изменения в роговице [37, 96, 269].

Радиальная кератотомия при кератэктазиях. Этот метод с использованием аутоплазмы, которую вводят в область истончения была описана А. А. Каспаровым в 1988 г. для лечения развитых стадий кератоконуса при котором создается массивная биопломба, при помощи которой уплощается и уплотняется собственная роговица [48]. Исследователи А. Appiotti, с соавт. (1999), С. А. Utine с соавт. (2006) изучали рефракционный эффект после радиальной кератотомии при кератэктазиях. Предложенный метод приводил к уплощению центральной части роговицы, устранению неправильного астигматизма, децентрации зоны истончения, применяли как вариант лечения кератоконуса [88, 254]. С. Е. Аветисов с соавт. (1993) описывает, что у определенной группы пациентов нарушается в результате такого воздействия биомеханика роговицы, которая и без этого вмешательства изменена, все это приводит к развитию осложнений такие как: надрывы, разрывы, и перфорация роговой оболочки [6]. Встречаются случаи возникновения язв с инфильтрацией по ходу кератотомических разрезов, ятрогенных кератэктазий [264], и удлиняется время заживления насечек [118].

Эксимерлазерные операции при лечении кератэктазий. Имеется множество дискуссий среди авторов в отношении применения данного метода при кератэктазиях. Кератоконус и кератоглобус являются абсолютным противопоказанием к проведению ЛАСИК [110, 120, 287]. Лазерный кератомилез (ЛАСИК) приводит к истончению и без того пораженной роговицы, что в свою

очередь приведет к прогрессированию заболевания. В настоящее время распространённая операция ЛАСИК, которая применяется для коррекции миопии и астигматизма при слабой диагностике раннего кератоконуса приводит к появлению большого числа ятрогенных кератэктазий у пациентов с не диагностированными в предоперационном периоде кератэктазий [125, 126, 196, 216, 239]. Щадящая методика предложенная А. Appiotti с соавт. [88]. Применение ЛАСИК на тонких роговицах толщиной менее 350 нм, благодаря которой достигается достаточно высокая острота зрения в раннем послеоперационном периоде может приводит к проведению сквозной кератопластики в будущем.

Имеются данные применения комбинации. В 2003 г. Е. А. Каспаровой была предложена методика комбинации ФТК (фототерапевтической кератэктомии) и ФРК (фоторефракционной кератэктомии) для лечения кератоконуса [36]. Предложенный метод включает проведение механического удаления эпителия роговицы ФРК, затем воздействие ФТК направленная на наименьшую зону проминирования роговицы. Так формируется фиброцеллюлярная мембрана, выполняющая функцию корсета. Роговицы с толщиной менее 500 мкм являются абсолютным противопоказанием к проведению данной процедуры, но хорошо эффективна на роговицах с изменениями в передних слоях и не учитывает стромальные изменения, поэтому для проведения этой методики необходим строгий отбор пациентов, так как есть высокий риск развития ятрогенного истончения роговичной ткани [36, 120]. Имеется работа с применением ФРК и ускоренного кроллинкинга, где применение кросслинкинга зарекомендовало себя с положительной стороны [71].

Также проведено исследование применения различных вариантов кросслинкинга роговицы излучением эксимерного лазера на аргон-фторе [40, 41, 42], что актуально одномоментно при фоторефракционных вмешательствах. Имеются положительные данные использования фемтосекундного лазера VisuMax для проведения кросслинкинга роговичного коллагена, при котором формировался карман для последующего насыщения рибофлавином и облучения ультрафиолетом [32].

Имплантация интрастромальных роговичных сегментов. J. Colin с соавт. в 2000 г. имплантировал кольца 10 пациентам с кератоконусом, это увеличило остроту зрения [132]. Данная методика актуальна в роговицах толщиной менее 350 нм для коррекции аметропий при кератоконусе у больных, которые не переносят контактную коррекцию [33, 55, 59, 153, 187, 227, 236]. Хотя и достаточно эффективная методика, но у нее есть ряд осложнений, таких как: формирование рубцов [175], бактериальный кератит [131, 188, 223], дислокация и прорезывание колец, глубокая васкуляризация роговицы, даже возможны случаи острой водянки роговицы, этиологией которой являлась имплантация интрастромальных колец [80, 174, 225, 283]. Описан безопасный метод проведения кросслинкинга с одномоментной имплантацией колец MyoRing при кератоконусе II-III стадии [14, 34]. Однако имплантация интрастромальных колец патогенетически не влияет на развившийся патологический процесс, не оказывает положительного воздействия на биомеханические свойства роговицы, в связи с чем в современной офтальмологии не популярен.

Кератопластика в лечении кератэктазий. На данный момент применяют следующие виды кератопластики:

1. **Сквозная кератопластика** - R. C. Castoviejo в 1949 г., в этом же году В. П. Филатовым в России предложили для лечения кератоконуса [62, 106]. При этом виде кератопластики на всю толщину заменяют поврежденную роговицу донором трансплантатом и такой вид кератопластики является радикальным методом лечения кератэктазий. Около 13% проведенных сквозных кератопластик проводится по причине кератоконуса [131]. В 82-97% случаях [36, 66, 103, 242] современные методики проведения кератопластики обеспечивают прозрачное приживание трансплантата. Развитие аметропий, которые требуют устранения различными методами являются основным недостатком сквозной кератопластики [66, 90, 94, 95, 158, 282].

2. **Эпикератопластика** изначально применялась для коррекции афакии в 1979 г. Н. Е. Kaufman и Т. Р. Werblin, и только в последующем была усовершенствована для лечения кератэктазий [186]. При данном виде

кератопластики производят предварительную деэпителизированную биолинзу которая изготавливается из донорской замороженной роговицы к поверхности роговицы реципиента, при этом происходит уплощение роговой оболочки. Прорастание эпителия в межслойное пространство, задержка эпителизации трансплантата и увеличение послеоперационного астигматизма, а также прорезывание швов является основными осложнениями данной методики [21].

Для устранения вышеизложенных недостатков методика была усовершенствована путем применения свежей незамороженной донорской роговичной ткани. Особенностью такого метода пересадки роговицы является следующее: для того, чтобы подобрать размер несквозного кругового разреза необходима формула, в которой учитываются следующие параметры: диаметр несквозного кругового разреза роговицы реципиента и радиусы кривизны роговицы пациента до и после операции, необходимый конечный диаметр ложа трансплантата [18, 21, 202]. Имеются противоречия в том, что применение этого вида кератопластики при начальных стадиях кератоконуса считают нецелесообразным ввиду того, что, это вмешательство является объемным, а в 1 и 2 стадиях кератоконуса возможно развитие следующих осложнений: послеоперационных аметропий, эпителиальные кисты и помутнение вершины кератоконуса [44, 192].

3. Глубокая послойная кератопластика. При данном виде кератопластики сохраняется десцеметовая мембрана реципиента, это формирует идеально гладкий интерфейс поверхностей трансплантата и его ложа. М. М. Краснов с соавт. (1989) разработали данную методику и назвали ее стромопластика [56]. А. Ф. Амауев с соавт. (2000) модифицировали этот вид кератопластики с помощью отслаивания десцеметовой мембраны от глубоких слоев стромы жидкостью [83], а Е. Е. Manche при помощи вискоэластика [218].

D. Smadja с соавт. (2013) предложили вводить воздух в переднюю камеру для лучшей визуализации задней поверхности роговицы [179]. Новый способ «big bubble» предложенный в 2002 г. М. Anwar, подразумевает отслоение десцеметовой мембраны воздухом, который вводят в глубокие слои стромы, это

обеспечивало безопасное удаление стромы на всю ее толщину [49, 87]. Несмотря на наличие множества модификаций глубокой послойной кератопластики, в 25% случаев возможно развитие перфораций десцеметовой мембраны [87, 137, 183, 274]. Набирающая популярность кератопластика при кератэктазиях не совершенна, тем что в послеоперационном периоде возможно развитие различного вида аметропий, это снижает функциональные результаты и необходимость применения контактную коррекцию [66, 67, 94]. Кроме того, исследователи Е. Spoerl с соавт. (2004) отмечают, что после проведения кератопластики рефракционный эффект нестабилен в течении длительного периода (7-10 лет) [181, 243, 267]. Имеются данные, что кератэктазии имеют тенденцию к прогрессированию заболевания даже после проведенной кератопластики, это объясняет отсутствие патогенетической направленности подобных вмешательств [268].

Автором данного диссертационного исследования предложена комбинированная методика кератопластики с применением кросслинкинга при пеллюцидной дегенерации роговицы и кератоконусе [60, 73]. При проведенной комбинированной операции не отмечалось болезни трансплантата и получены хорошие рефракционные результаты. Имеются данные о применении у 9 пациентов кросслинкинга при прогрессирующей пеллюцидной дегенерации роговицы с хорошими результатами в отдаленном периоде [63]. Описано применение одномоментной послойной кератопластики с кросслинкингом роговицы в лечении язвы мурена у 24 пациентов. Применение такой комбинации снижает количество осложнений после кератопластики [61]. В большинстве стран, в том числе и в КР на данный момент отсутствует законодательная база, которая позволяет легально получать донорский материал [59]. Нередко диагностируется гепатит В и ВИЧ-инфекция, которые являются противопоказанием для проведения кератопластики.

Кросслинкинг роговицы для лечения кератэктазий. Возрастные изменения и происходящие при этом механические изменения коллагеновых волокон привели к разработке нового метода воздействия на роговицу

(кросслинкинг) [115]. Связывание коллагеновых волокон зависит от активности ферментов экстрацеллюлярного матрикса стромы роговой оболочки, которые связывают альдегид группы аминокислот и аминокислоты [267]. Эксперимент показал, что имеется альтернатива ферментативного связывания коллагеновых волокон, это использование химических агентов таких как: формальдегид, рибофлавин, глутаральдегид и дифенилфосфарилаза, и фотохимические их воздействия [127, 149, 195, 291, 298]. В русскоязычной литературе этот метод употребляется как «перекрестное связывание или сшивание коллагена роговицы» либо «фотомодификация роговицы», а в англоязычной литературе Corneal Collagen Crosslinking (CCL) - роговичный кросслинкинг.

Как правило для проведения кросслинкинга используют раствор рибофлавина (витамин B₂), применение его обеспечивает сам процесс кросслинкинга, выступая как фотосенсибилизатором, а также он обеспечивает фотопротекторную функцию, защищая роговичный эпителий и глубже лежащие структуры от пагубного ультрафиолетового воздействия. Рибофлавину свойственно низкая токсичность для роговой оболочки, высокая доступность и сохранение прозрачности оптических сред. Лучшее всего (более 95%) поглощение рибофлавина обеспечивает при ультрафиолетовом излучении длиной волны 370 нм. Таким образом рибофлавин защищает от пагубного ультрафиолетового облучения хрусталик и сетчатку. Рибофлавин при кросслинкинге обеспечивает поглощение ультрафиолетовых лучей и высвобождает свободные радикалы короткоживущего кислорода, что приводит к дезаминированию аминокислот коллагеновых волокон и образованию ковалентных связей [50, 164]. Из молекул тирозина образуется дитирозин, это увеличивает количество интрамолекулярных и межмолекулярных связей в структуре коллагеновых волокон [112].

Кросслинкинг роговичного коллагена с использованием рибофлавина для лечения кератоконуса предложил G. Wollensak с соавт. в 2003 г. Увеличение биомеханической прочности роговицы человека на 328,9% предупреждала прогрессирование кератоконуса [127, 292]. Подтверждение получило дальнейшее исследование, проведенное на 480 глазах с наблюдением в 6 лет [112].

Клиническая апробация проводилась только после многочисленных экспериментальных исследований, которые подтвердили безопасность и увеличение биомеханических свойств. В исследовании M. Kollhas с соавт. (2006), которое проводилось *in vitro* оценивали влияние кросслинкинга на биомеханические характеристики человеческих и свиных глаз. В этом исследовании в основной группе ригидность роговицы повысилась в 1,8 раз по сравнению с контрольной [101]. Отсутствие пагубного влияния ультрафиолета на эндотелий объясняется тем, что 70% его поглощается роговицей на глубине 200 мкм. Это же подтверждается в работах T. Schilde с соавт. [150].

G. Wollensak с соавт. в 2003 г. проводил исследования для выявления критериев безопасности кросслинкинга [114, 127, 149, 291, 298, 300]. Были определены следующие параметры: цитотоксичность составила 0,35-0,5 мВт/см², это при комбинации применения рибофлавина с ультрафиолетом в 3 мВт/см². Воздействие кросслинкинга распространяется на глубину 300 мкм роговицы, рибофлавин самостоятельно не является токсичным. Роговицы, имеющие толщину менее 400 мкм подвержены цитотоксичному эффекту. Такие же исследования проводились на 34 белых новозеландских кроликах, которым проводили облучение различной мощностью от 1,35 до 7,2 Дж/см² [149]. Электронная микроскопия проведенная через 24 часа после вмешательства удаленных глаз, показала пагубное дозозависимое воздействие ультрафиолета, где наблюдалась гибель кератоцитов на глубине поражения 300 мкм с дозой облучения 5,4 Дж/см². Однако имеются данные использования высоких доз облучения ультрафиолета и уменьшения времени экспозиции при проведении кросслинкинга 10 минут и 9 мВт/см² или 5 минут и 18 мВт/см², и различные их вариации [26, 54, 64] которые исследуются.

G. Wollensak с соавт. (2006) в своей работе показал заметное на 12,2% увеличение толщины коллагеновых волокон после проведенного кросслинкинга [298]. В эксперименте роговичные лоскуты свиных глаз подверглись гидротермической обработке *in vitro*, где лоскуты подвергались предварительно обработкой фотосенсибилизатора 0,1%, затем их переносили на водяную баню с

температурой 60-90°C [294]. В эксперименте была выявлена большая прочность передних слоев стромы в отношении задних слоев, и при этом температура сморщивания была выше. Локализация поперечных сшивок коллагеновых волокон является предпочтительней, поскольку это уменьшает пагубное воздействие на эндотелий роговицы. Имеются исследования *in vitro*, целью которых является определение биомеханической прочности роговой оболочки [150]. При этом лоскуты роговиц помещали в растворы ферментов. Эксперимент показал, что роговицы после проведенного кросслинкинга устойчивы к воздействию ферментов, в отличие от контрольной ($p=0,001$). Для полураспада понадобилось 220 часов - для роговиц, подвергшихся процедуре и 50 - интактным роговицам.

G. Wollensak и E. Lomdina (2009) на глазах кроликов определяли влияние кросслинкинга на эндотелий. При проведении процедуры кросслинкинга производили необходимую подготовительную дезэпителизацию, после чего насыщали роговицу 0,1% раствором рибофлавина, после чего облучали ультрафиолетовыми лучами длиной волны 370 нм длительностью 30 мин. Микроскопическое исследование роговой оболочки проводили в следующие сроки 3 дня, 1, 4, 5, 6 недель. При микроскопическом исследовании на 3-е сутки, выявлен апоптоз кератоцитов и стромальный отёк, к 4 -й неделе восстановление клеток стромы роговицы в особенности к периферии облучаемой зоны, а также полностью восстанавливалась цитоархетиктоника роговицы при интактном эндотелии. Как результат кросслинкинга в течении 10 месяцев наблюдений увеличивалась биомеханическая прочность роговицы (модуль Юнга), возрастал на 78,4-87,4% [296, 297].

Выявлено, что при кросслинкинге в роговице происходят следующие изменения [127]:

1. Возрастает биомеханическая прочность и увеличивается модуль (модуль Юнга) упругости тканей.
2. Волокна коллагена уплотняются.
3. Повышается устойчивость к температурному воздействию.

4. Увеличивается устойчивость к воздействию протеолитических ферментов.

5. Выраженность сшивания коллагеновых волокон зависит от глубины насыщения фотосенсибилизатором.

6. Снижается количество кератоцитов в зоне воздействия ультрафиолетового облучения в раннем послеоперационном периоде.

7. Апробация методики роговичного кросслинкинга стала возможным в результате накопленных экспериментальных исследований.

В 2003 г. полученные первые результаты, которые были опубликованы [298]. Пациентам с кератоконусом в количестве 22 человека был проведен кросслиндинг по стандартной методике, данные пациенты были под наблюдением после проведения процедуры в течении 2 месяцев. Стабилизация заболевания и снижение радиуса кривизны роговицы в среднем на 2 D была отмечена у всех пациентов. Также был проведен кросслиндинг 10 пациентам на одном глазу [240]. У всех пациентов выявлено уменьшение сферического компонента рефракции роговицы в среднем на 2,5 D через 6 месяцев после вмешательства. Также отмечалось снижение аберраций типа кома. В 30,0% выявлено прогрессирование кератоконуса на интактных парных глазах. С помощью прибора Pentacam было выявлено снижение индекса кератоконуса при исследовании роговицы, которые подверглись кросслинкингу [265].

Дрезденские клинические наблюдения G. Wollensak (2006), основанные на 60 случаях кератоконуса показывают остановку прогрессирования кератоконуса при лечении кросслинкингом. Периодичность наблюдения составляло 6 месяцев. Оценивали следующие параметры: топограммы роговиц, остроту зрения и плотность эндотелиальных клеток. Снижение сферического компонента, который составил 2,87 D и улучшение состояния поверхности роговой оболочки наблюдалось в 31 случае. Эффект от кросслинкинга распространяется на передние 300 мкм толщины роговицы, что еще раз подтверждает действие кросслинкинга [298].

Шестилетнее наблюдение 130 пациентов (241 глаз) опубликовали в своей

работе в 2008 г. F. Raiskup-Wolf с соавт. У 60,0% отмечается улучшение остроты зрения и кератотопографических данных. Только в 2 случаях отмечается прогрессирование заболевания [112]. Эффективность кросслинкинга в долгосрочных наблюдениях, которые основываются на кератотопографии, пахиметрии, Scheimpflug топографии (Pentacam), кератометрии и остроты зрения подтверждают исследования многих ученых [121, 129, 133, 135, 148, 161, 170, 215, 276]. Такие преимущества как высокая концентрация рибофлавина быстрое его проникновение в стромы обеспечивает стандартный протокол кросслинкинга, который подразумевает предварительную дезэпителизацию роговицы. Эти преимущества обеспечивают тщательную защиту хрусталика и сетчатки благодаря поглощению ультрафиолета рибофлавином. К недостаткам стандартной методики относится следующее: наличие роговичного синдрома, возникновения помутнений и риск развития инфекции, непереносимость контактных линз из-за их дискомфорта в раннем послеоперационном периоде. В связи с этим, наличие недостатков требуют искать новые альтернативные методики насыщения роговицы рибофлавином. Автор предлагает новую усовершенствованную методику кросслинкинга «экспресс кросслинкинг», которая лишена этапа дезэпителизации, насыщение роговицы кислородно-рибофлавиновой смесью производится путем вкола интрастромально [50, 57].

Имеется методика насыщения рибофлавином роговицы путем использования бензалкония хлорида в предоперационном периоде с инстилляционным анестетиком, который разрывает связи между клетками эпителия роговицы и этим способствует проникновению фотосенсибилизатора в роговицу. Это обеспечивает отсутствие болевого синдрома и быструю реабилитацию [284]. Эта методика имеет аббревиатуры ері-оп и СЗ-Р в зарубежной литературе.

G. Wollensak с соавт. (2009) в экспериментальном исследовании на 14 кроликах, которых поделили на 3 группы, чтобы узнать биомеханические изменения, происходящие в роговице. В 1-ой группе проведен стандартный кросслинкинг, во 2-ой - проведен СЗ-Р, а 3-я была контрольной. Биомеханические

исследования проводились с использованием специального прибора, а также проводилась световая биомикроскопия роговиц животных. В 1 группе модуль Юнга вырос на 102,45%, а во 2-ой на 21,3%. Такие результаты связаны с тем, что имеется неравномерное распределение рибофлавина в строме роговицы. Данная методика может быть использована на роговицах с толщиной менее 400 мкм, в виду меньшей цитотоксичности, что показали гистологические исследования [296, 297, 299].

S. Baiocchi с соавт. в 2009 г. определение концентрации рибофлавина у пациентов проводили жидкостной хроматографией высокого разрешения. Одной инсталлировали рибофлавин на интактный эпителий, другой группе проводили дезэпителизацию. Полученные данные свидетельствуют о том, что необходимая концентрация рибофлавина 15 мкг/г достигается только на роговицах с дезэпителизацией при инсталлировании не менее 10 мин. с интервалом не менее 2 мин. [124].

Как известно, при проведении кросслинкинга по стандартному протоколу имеются ограничения по толщине роговой оболочки не менее 400 мкм. В связи с чем F. Hafezi с соавт. (2009) предложил методику - для увеличения толщины роговицы использовать гипоосмолярный раствор рибофлавина (разведение рибофлавина 0,5% с изотоническим раствором). Эта методика впервые была проведена 20 пациентам с толщиной роговицы менее 400 мкм. Толщина роговицы становилась более 400 мкм после проведения дезэпителизации и закапывания гипоосмолярного раствора рибофлавина [113]. В краткосрочном наблюдении выявлена остановка прогрессирования кератэктазий. По аналогичной методике выявлена потеря эндотелиальных клеток (до 10,0%) [123].

M. Filippello с соавт. (2012) в билатеральных исследованиях на 20 пациентах с двусторонним кератоконусом, в которых на одном глазу проводился кросслинкинг с гипоосмолярным раствором рибофлавина, на втором с дезэпителизацией, получил результаты, которые позволяют прийти к выводу, что использование гипоосмолярного рибофлавина возможно в тех случаях, когда не желательно делать дезэпителизацию: у асоциальных людей, детей и роговицах

толщиной в пределах 380 мкм [160]. Имеются различные методики проведения кросслинкинга у пациентов с толщиной роговицы менее 400 мкм, в том числе применения рибофлавина с гидроксипропилметилцеллюлозой [15, 45, 47, 53, 74].

Эффективность трансэпителиальной методики втрое ниже, чем стандартной, что подтверждают исследования А. Саpогrossi с соавт. (2012) на 10 глазах пациентов [278]. Хотя и применение гипоосмолярного раствора увеличивает толщину роговицы, нет исследований подтверждающих, что применение этого метода возможно на чрезмерно тонких роговицах [172]. Глубина залегания демаркационной линии, по данным ОКТ, в центре составляла в среднем 260 мкм, на периферии - 140 мкм. На первой неделе наблюдения отмечали выраженный отек наружной стромы [30]. Роговица склонна к набуханию индивидуально. Слабую эффективность кросслинкинга при данной методике объясняется тем, что при отеке стромальных волокон они отдаляются друг от друга, что снижает образование новых связей, мостиков. Выявлено, что в 75,0% возникает эффект от проведенной фотомодификации и воздействие происходит на передние 300 мкм стромы. При этом использование гипоосмолярного раствора рибофлавина роговица толщиной 300 мкм становится 400 мкм, то 225 мкм стромальных волокон (75,0%) эффективно фотополимеризуются. Для того чтобы повысить проницаемость эпителия роговицы для раствора рибофлавина используют следующие средства и методы:

1. Фармакологический метод путем использования следующих средств: этилендиаминтетрауксусная кислота [123], бензалкония хлорид [278, 284], хлоробутанол, каналоформирующий пептид (НС-1059) [160, 304].

2. Механическое увеличение проницаемости эпителия: точечная деэпителизация, поверхностные царапины на эндотелии, неполная абразия, а также удаление с помощью лазера эпителиальных клеток роговицы [116, 123].

3. Ионофорез - при помощи низких электрических потенциалов увеличивается транспорт молекул рибофлавина. Данный метод используется на глазах животных и донорских глазах [116, 255].

4. При проведении имплантации интрастромальных сегментов: введение

рибофлавина в подготовленный туннель [55].

5. Усовершенствование рибофлавина: повышение концентрации (0,2%, 0,5%) [255], гипоосмолярный и рибофлавин без декстрана [113, 116].

До сих пор трансэпителиальный кросслинкинг остается недостаточно изученным, и для его проведения необходимо применение различных средств. Преимуществом является интактный эпителий, а недостаточная концентрация рибофлавина в строме, не дает возможность конкурировать со стандартной методикой. В настоящее время проводятся исследования применения фотомодификации роговицы для лечения на кератитах, язвах роговицы, а также эндотелиальной эпителиальной дистрофии роговицы [29, 38, 51, 52, 61, 75, 77].

Автором диссертационного исследования описан метод глубокой послойной кератопластики с применением кросслинкинга в лечении булезной кератопатии [72]. Имеются данные применения кросслинкинга в лечении язв и других кератопатий у животных [61]. Автор описал у 18 пациентов модифицированный кросслинкинг и традиционную медикаментозную терапию для лечения герпетических кератитов, где применение кросслинкинга и аутоплазмы показало большую эффективность [51]. Имеются предпосылки к изучению кросслинкинга при хирургии глауком, предупреждения прогрессирования миопии и пресбиопии. Применение кросслинкинга мощностью 3 мВт/см², длительностью 30 мин. для укрепления склеры не выявило пагубного воздействия на сетчатку и хориоидею [11, 17, 57]. Имеются исследования с интравитреальным введением 0,1% водного раствора рибофлавина интравитреально с облучением ультрафиолета [59].

Основными осложнениями кросслинкинга в литературе описывается: хейз (не интенсивное помутнение роговицы) [147, 230, 290], герпетический кератит с иритом [155], акантамебный кератит, бактериальный кератит, гибель эндотелиальных клеток [39, 152, 222, 247, 249], различные эпителиальные осложнения и неполноценность слезной пленки [25, 46, 69, 199]. Из этого следует, что для проведения процедуры кросслинкинга необходим тщательный отбор пациентов с включением целого ряда критериев.

Резюме: актуальность изучения кератэктазий прослеживается в литературном обзоре в виду увеличения встречаемости данного заболевания среди молодого трудоспособного возраста. На данный момент нет единого мнения на этиологию кератэктазий, хотя с момента первого упоминания о заболевании прошло более трех столетий. Недостаточно изученным является и патогенез заболевания. В основе дистрофии считают последовательную реакцию при которой истончается эпителий роговицы (увеличивается количество проминирующих поверхностных эпителиальных клеток), это провоцирует постоянную ирритацию, прорастанию клеток эпителиальных клеток в глубже лежащие слои, возникают разрывы Боуеновой оболочки Z - образной формы, к вращению в передние слои эпителия коллагеновых волокон стромы, к снижению количества коллагеновых волокон в строме, при этом продолжаются процессы апатоза, коллагеновые волокна приобретают способность «скользить» и теряют интраламеллярные связи, пустоты Боуеновой оболочки замещаются рубцовыми изменениями, происходит истончение стромы и изменение формы роговицы.

В связи с тем, что нет единого взгляда на этиологию заболевания, все это приводит к возникновению разнообразных методов лечения, иногда имеющих симптоматический характер. Больным с кератэктазиями назначают контактную коррекцию, а 83,0% не переносят ношение контактных линз. Помимо этого, описываются случаи усугубления состояния при использовании контактной коррекции при кератэктазиях. Такие осложнения как ятрогенные эктазии, десцеметоцеле, инфекционные кератиты, гнойная инфильтрация насечек наблюдаются при ЛАЗИК, ФРК и радиальной кератотомии.

Использование для лечения кератэктазий имплантации интрастромальных колец широко используется в офтальмологической практике. Эта методика не является патогенетически направленной, необходим тщательный отбор пациентов, исправляет только рефракцию, поэтому ее необходимо комбинировать с другими методами укрепления биомеханических свойств роговицы. Применение для лечения кератэктазий кератопластики могут осложниться

помутнением донорской роговицы, развитием инфекции и кистозным отеком сетчатки. Послеоперационные аметропии являются основной трудноразрешимой задачей. Роговичный коллагеновый кросслинкинг способный укрепить роговицу воздействует на изменения биомеханических свойств роговичной ткани. Набирающий популярность кросслинкинг за последнее десятилетие перешел от теории в практику, используется для лечения кератэктазий и способен останавливать прогрессирование заболевания. Рибофлавин при воздействии ультрафиолетовых лучей (длиной волны 365-370 нм) в строме роговицы стимулирует образование синглетного кислорода, это стимулирует формирование дополнительных ковалентных связей между коллагеновыми волокнами, это увеличивает прочностные свойства роговицы. Кросслинкинг на данный момент единственная патогенетически направленная методика, которая способна предупредить прогрессирования кератэктазий и тем самым отсрочить проведение кератопластики.

Из вышеизложенного обращает на себя внимание, что проблема современной офтальмологии заключается в поиске патогенетически направленного метода лечения кератэктазий, обеспечивающего высокую остроту зрения, стабильный рефракционный результат, зрительный комфорт и без серьезных осложнений.

ГЛАВА 2

МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для реализации поставленных задач исследования было проведено экспериментальное исследование на 25 кроликах породы шиншилла с соблюдением этических норм экспериментальных исследований, после полученных положительных результатов проведено клиническое исследование проведено на 34 пациентах с кератэктазиями на базе отделения Микрохирургии глаза № 2 Национального госпиталя при Министерстве Здравоохранения Кыргызской Республики (НГ МЗ КР).

Объект исследования: при экспериментальном исследовании объектом исследования являются 25 кроликов породы шиншилла возрастом 3 месяца и весом до 2 кг. В клиническом исследовании объектом исследования были 34 пациента (53 глаза) с начальным кератоконусом (стадии I-II по Амслеру), 1 - с пеллюцидной дегенерацией роговицы, 1 пациент с кератоглобусом.

Предмет исследования: изучение экспресс кросслинкинга и кросслинкинга выполненного по стандартному Дрезденскому протоколу в экспериментальном и клиническом методах исследования.

Методы исследования: в экспериментальном исследовании: биомикроскопия, определение биомеханических свойств роговицы, морфологическое исследование у кроликов. В клиническом исследовании: биомикроскопия, офтальмометрия, визометрия, авторефрактометрия, тонометрия, пахиметрия, определение упруго-прочностных свойств роговиц, эндотелиоскопия пациентов с кератэктазиями.

2.1 Материалы и методы экспериментального исследования подопытных животных (кроликов)

Цель экспериментального исследования - изучить результаты проведенного экспресс кросслинкинга и сравнить с стандартной методикой кросслинкинга и контрольной группой.

Объект экспериментального исследования: 25 кроликов породы шиншилла.

Материал экспериментального исследования - глаза 25 кроликов породы шиншилла возрастом 3 мес., массой не более 2 кг, серо-черной масти. Правые глаза кроликов были основными, где был проведен экспресс кросслинкинг (13 глаз), у контрольной группы (12 глаз) проводился кросслинкинг по стандартному Дрезденскому протоколу, левые глаза (25 глаз) обеих групп были интактными, где не проводили никаких манипуляций. Экспериментальное исследование на кроликах проведено с соблюдением международных рекомендаций по проведению медико-биологических исследований с использованием животных. Кросслинкинг проводили стерильным инструментарием в условиях стерильного операционного поля под общей анестезией, которую проводили путем внутримышечного введения препарата ксилавет (1-3 мг ксилазина гидрохлорида на 1 кг массы животного).

Методы морфологического исследования роговиц подопытных животных (кроликов). Морфологические исследования полученных в разные сроки наблюдения роговиц подопытных животных проводились в лаборатории Республиканского патологического бюро г. Бишкек. Приготовление препаратов предметных стекол проводили общепринятым методом. Полутонкие срезы роговицы (4-5 мкм) окрашивались полихромным красителем гематоксилином и эозином, а также по Ван-Гизону, затем проводилась световая микроскопия.

Изучение полученных срезов роговой оболочки проводили на 1, 7, 14, 30, 90 сутки и на 12 месяцев. Наблюдали за изменениями во всех 5 слоях роговой оболочки. Для контроля с нормой проводили сравнение - интактные левые глаза кроликов.

Особенности проведения процедуры экспресс кросслинкинга и стандартизированного кросслинкинга на подопытных животных (кроликах). Все кролики были разделены по группам:

Контрольная группа. В контрольную группу входило 12 кроликов (12 глаз). На правых глазах кроликов был проведен кросслинкинг по стандартному Дрезденскому протоколу. Кроликам предварительно до процедуры кросслинкинга внутримышечно вводился ксилавет (1-3 мг ксилазина гидрохлорида на 1 кг массы животного), затем закапывали в конъюнктивальный мешок раствор оксибупрокаина 0,4% 2-3 капли (Promed Exports, India). Оптическая зона подвергалась дезэпителизации диаметром 8-9 мм, затем проводили инстилляцию раствора рибофлавина 0,1% по одной капле каждые 5 минут в течении 30 мин. После насыщения раствором рибофлавина проводилось облучение роговицы ультрафиолетом (расстояние между излучателем и роговицей кролика - 5 см) длиной волны 365 нм, мощностью 3,0 мВт/см² (5,4 Дж/см²) длительностью 30 мин. Во время облучения каждые 5 мин. закапывали раствор рибофлавина 0,1% (по 1-2 капли). После окончания облучения в конъюнктивальную полость закапывался левофлоксацин 0,5% (Promed Exports, India).

Основная группа. Основную группу составили 13 кроликов (13 глаз). Подопытным животным (кроликам) проводили экспресс кросслинкинг по технологии с введением раствора фотосенсибилизатора и кислорода интрастромально в равном соотношении без проведения предварительной дезэпителизации роговицы на фоне миоза, который достигался закапыванием раствора пилокарпина 1,0% и общей анестезии, которая производилась путем введения ксилавета (1-3 мг ксилазина гидрохлорида на 1 кг массы животного), а также местной анестезии - оксибупрокаин 0,4% .Через интактный эпителий раствор фотосенсибилизатор «Рибофлавин» и кислород в равном соотношении 50/50 (рисунок 2.1.1).



Рисунок 2.1.1 - Кислородно-рибофлавиновая смесь в соотношении 50/50.

Фотосенсибилизатор и кислород вводили при помощи 3-4 вколов иглой 30 G (рисунок 2.1.2).



Рисунок 2.1.2 - Насыщение роговицы подопытного животного (кролика) кислородно-рибофлавиновой смесью 50/50.

Применялся стерильный кислород, который получали при помощи кислородного концентратора, наполняли им полиэтиленовую упаковку, затем проводили ультрафиолетовую стерилизацию в течении 20 минут, после чего набирали стерильный кислород 0,3 мл, добавляли рибофлавин 0,2% 0,3 мл. Полнота и интенсивность насыщения фотосенсибилизатора и кислорода осуществляли при помощи биомикроскопии с помощью микроскопа с увеличением 8-10 раз с дополнительной подсветкой (рисунок 2.1.3).

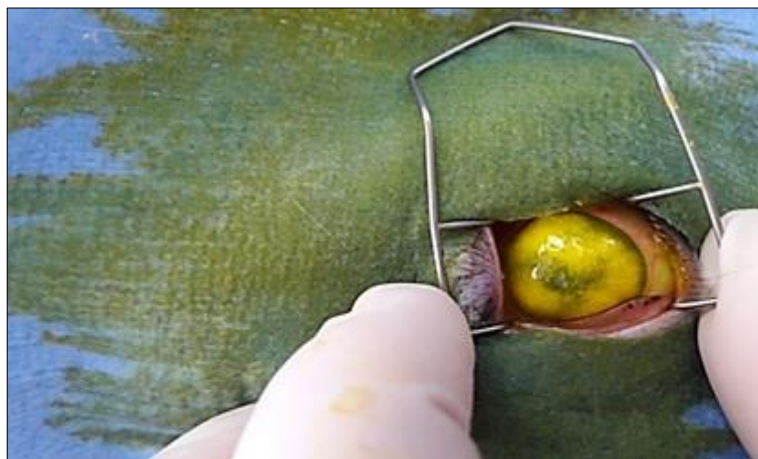


Рисунок 2.1.3 - Роговица подопытного животного (кролика) насыщенная кислородно-рибофлавиновой смесью 50/50 (вид сверху).

При равномерном прокрашивании роговицы кислородно-рибофлавиновой смесью, проводили кросслинкинг в методике с применением ультрафиолетового облучения мощностью 3 мВт/см^2 (в дозе $5,4 \text{ Дж/см}^2$) на расстоянии 5 см от поверхности роговицы, применяли диод с длиной волны $365 - 370 \text{ нм}$, длительность облучения была 2 сеанса по 5 мин. с 3 минутным перерывом, клетки лимбальной зоны защищались коронкой в которой было отверстие в размер роговицы. Одновременно поверхность роговицы обдувалась кислородом для лучшего насыщения роговицы кислородом (рисунок 2.1.4). [50, 70].



Рисунок 2.1.4 - Воздействие ультрафиолетового облучения на роговицу.

Интakтная группа. Левые (25 глаз) подопытных животных составили в интактную группу, в которой не проводили никаких манипуляций.

Наблюдение в послеоперационном периоде: в конъюнктивальный мешок всех прооперированных глаз закладывали 1% тетрациклиновую мазь 2 р/д и капали левофлоксацин 0,5% (Promed Exports, India) 3-4 р/д на протяжении 3-х недель послеоперационного вмешательства.

Методы прижизненного обследования роговиц подопытных животных (кроликов). Осмотр и биомикроскопию осуществляли с помощью щелевой лампы комбайна Carl Zeiss OAP. Сравнительная оценка двух методик кросслинкинга проводили путем сравнения следующих критериев: гиперемия, светобоязнь, отек роговицы.

Проявление отека роговицы определяли по шкале от 0 до 3 баллов:

0 баллов - отек не наблюдается;

1 балл - радужка видна сквозь отечную роговицу;

2 балла - радужка определяется как задняя стенка передней камеры;

3 балла - границы и размер передней камеры не определяются.

Также оценивалось состояние конъюнктивы, роговицы и структур передней камеры.

Методы исследования биомеханических свойств роговиц подопытных животных (кроликов). Биомеханические свойства роговиц подопытных животных определялись с помощью прижизненного определения упругих свойств роговой оболочки, предложенного С. Э. Аветисовым с соавт. [2, 53].

В этом методе исследовался эластоподъём, который обратно пропорциональный упругости роговицы. Величина эластоподъёма определяется как разница внутриглазного давления измеренного по Маклакову грузом 5 и 15 гр. Затем по таблице Поляка определяли разность полученных значений измерения ВГД грузом 5 и 10 гр. Полученные данные более от 9 до 11 мм рт. ст. считаются как нормальное значение упругости роговицы, значение менее 9 мм рт. ст. считали как увеличение упругости роговицы, а значения 11 и более мм рт. ст. считали как снижение упругости роговицы.

Морфологические исследования роговиц подопытных животных (кроликов). Строение роговицы у интактных (контрольных) животных. Приготовленные препараты роговиц кроликов изучались на микроскопе Биолам (ЛОМО). Микрофотографии снимались цифровой камерой для микроскопа АМ Score MD 900Е. Микропрепараты окрашивались гематоксилин эозином и по Ван-Гизону, и описывались на 1, 7, 14, 30, 60, 90 сутки и 12 месяцев исследования.

2.2 Материалы и методы клинических исследований

Исследование проводили на базе отделения микрохирургии глаза №2 НГ МЗ КР (зав. отд. - д.м.н. М. А. Медведев) с 2014 по 2017 гг.

Общая характеристика групп пациентов. Исследование базируется на клиническом анализе результатов обследования и лечения 34 пациентов (53 глаза) с начальным кератоконусом (стадии I-II по Амслеру), 1 пациент с кератоглобусом, 1 - с пеллюцидной дегенерацией роговицы. В зависимости от вида проведенного кросслинкинга все пациенты были разделены на группы следующим образом:

1 группа (основная) - 17 пациентов (26 глаз), пациентам была проведена процедура экспресс кросслинкинга роговицы при котором интрастромально вводилась кислородно-рибофлавиновая смесь [70].

2 группа (контрольная) - 17 пациентов (27 глаз), пациентам был проведен кросслинкинг по стандартному Дрезденскому протоколу [127, 294].

Методы исследования, для оценки состояния роговиц пациентов с кератэктазиями:

➤ **Биомикроскопию** проводили с помощью щелевой лампы комбайна Carl Zeiss ОЛР 211. Биомикроскопически оценивалось состояние роговицы, определяли степень клинических проявлений: отек роговицы, наличие эпителиопатии, линий Фогта, изменений стромы роговицы, видимые нервные

окончания. Фотосъемку проводили с помощью фотощелевой лампы Topcon SL 7 (Япония) и операционного микроскопа Orson OPMi 6 CFR (ФРГ) на фотокамеру, входящую в комплект.

➤ **Офтальмометрию** (кератометрию) проводили на офтальмометре OAR 211 офтальмологического комбайна. Центральная зона роговицы исследовалась в 2-х проекциях, что давало возможность судить о кривизне и преломляющей силе роговицы. Нарушение сферичности и наличие астигматизма подтверждалось искажением меток офтальмометра.

➤ **Визометрию** (определение остроты зрения) исследовали при помощи проектора опто типов входящего в комплект комбайна OAR 211 и набора сферических и цилиндрических стекол, входящего в комплект. Определяли остроту зрения без коррекции, переносимой коррекцией и с максимально сложной коррекцией.

➤ **Авторефрактометрию** проводили на приборах RKT-7700 (Nidek, Япония) и ARK-530A. Использовали для объективной оценки рефракции (в основе метода лежит автоматический анализ отраженных от глазного дна светящихся фигур).

➤ **Тонометрию** проводили путем определения внутриглазного давления путем груза 10 г по Маклакову.

➤ **Оптическую когерентную томографию** роговицы проводили с помощью оптического когерентного томографа Cirrus HD 300 (Carl Zeiss, Германия). При помощи томографа определяли толщину роговицы (пахиметрию).

➤ **Компьютерную топографию** роговицы проводили с помощью топографа Humphrey Atlas Corneal Topography System модель-990 (CILIA), определяли топографию роговицы в пределах центральной оптической зоны по всем меридианам.

➤ **Определение роговичного гистерезиса** (модуля Юнга) роговицы проводилось по вышеизложенной методике [53].

➤ При помощи Specular Microscope Topcon SP2000P проводили **эндотелиоскопию** для анализа количества клеток эндотелия роговицы до и после процедуры кросслинкинга и в динамике.

Особенности проведения кросслинкинга роговичного коллагена с интрастромальным введением раствора фотосенсибилизатора и кислорода у пациентов с кератэктазиями. При достижении терминальной анестезии раствором оксибупрокаина (Promed Exports, India) и закапывания пилокарпина 1% с целью защиты внутренних структур глазного яблока, через интактный эпителий со стороны лимба при помощи инсулинового шприца с запрессованной иглой интрастромально (внутрироговично) вводили 0,2% раствор рибофлавина-мононуклеотид (Фармстандарт, Россия) и стерильный кислород в равном соотношении 50/50 на глубину 0,1 - 0,15 мм. (рисунок 2.2.1).

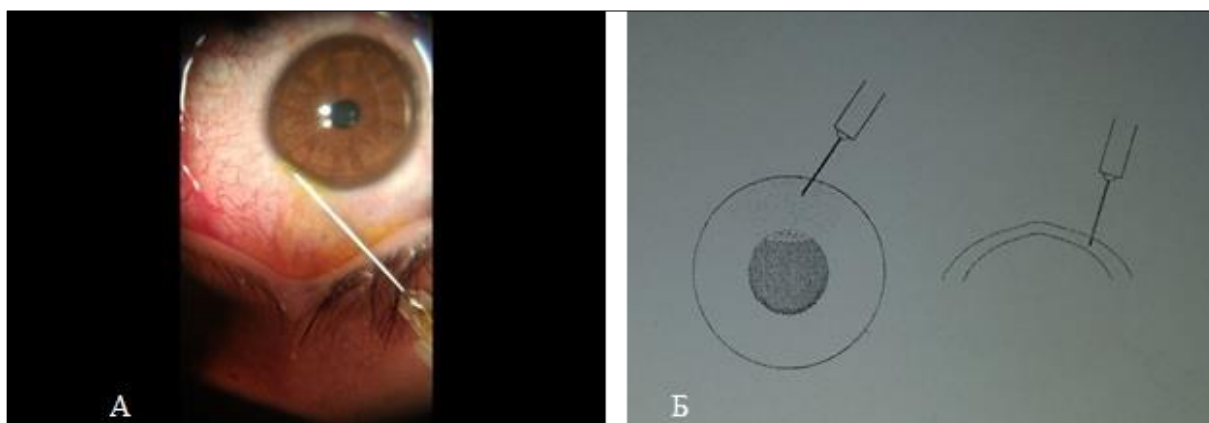


Рисунок 2.2.1 - **А** - Интрастромальная (внутрироговичная) инъекция кислородно-рибофлавиновой смеси из 1 вкола, **Б** - схема инъекции.

Обычно это проводили с помощью 2-х уколов (рисунок 2.2.2).

Возможно насыщение роговицы с помощью 3 х вколов (рисунок 2.2.3).

Производили полное насыщение роговицы раствором фотосенсибилизатора и кислорода (рисунок 2.2.4).

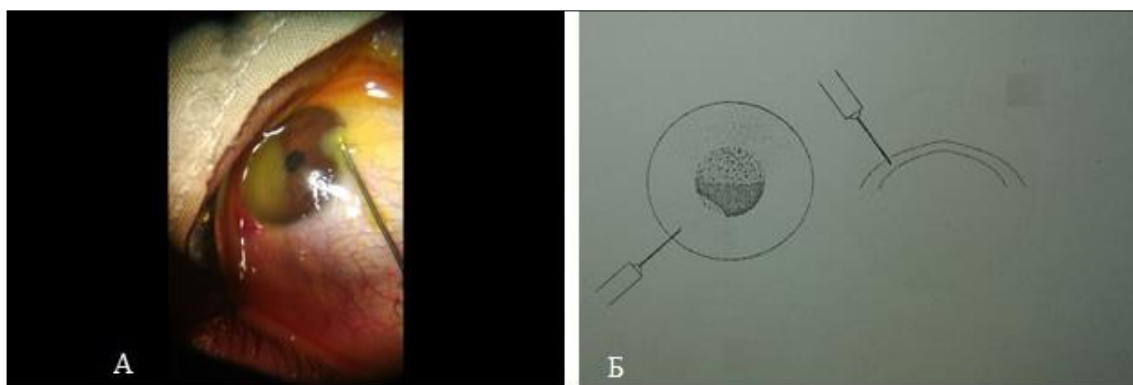


Рисунок 2.2.2 - **А** - Интрастромальная (внутрироговичная) инъекция кислородно-рибофлавиновой смеси из 2 вколов, **Б** - схема инъекции.

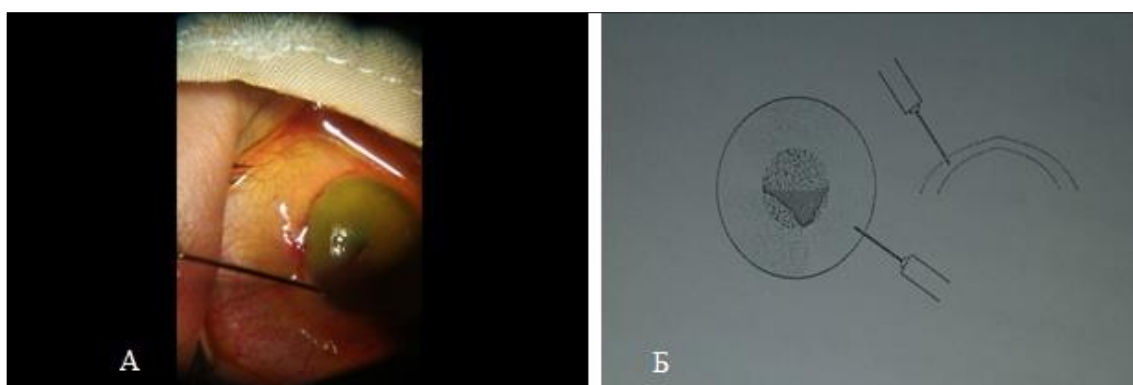


Рисунок 2.2.3 - **А** - Интрастромальная (внутрироговичная) инъекция раствора кислородно-рибофлавиновой смеси из 3 вколов, **Б** - схема инъекции.

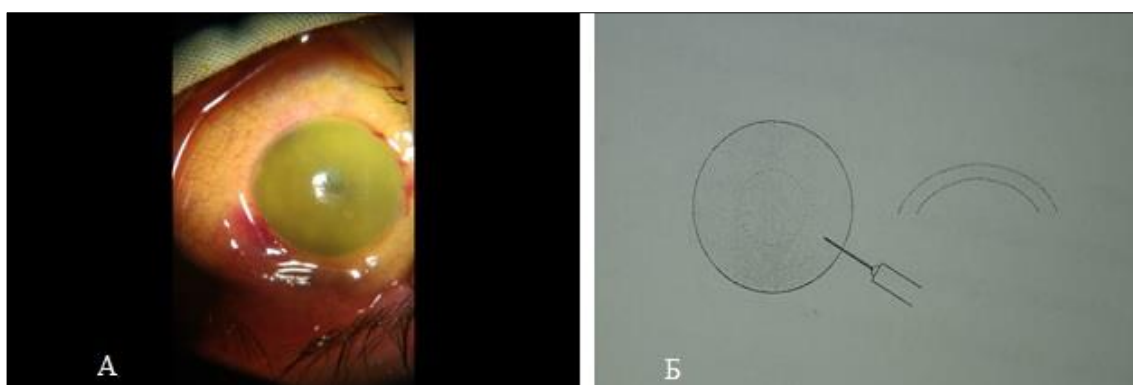


Рисунок 2.2.4 - **А** - Полное насыщение роговицы кислородно-рибофлавиновой смесью, **Б** - схема инъекции.

Контроль полноты и интенсивности насыщения фотосенсибилизатором и кислородом осуществляют при увеличении микроскопа 8х-10х при дополнительной подсветке с введенным фильтром. После достижения адекватного равномерного прокрашивания роговицы проводят кросслинкинг с облучением фокусированным лучом ультрафиолетового света 365-375 нм (3 мВт/см²) в течение 2-х сеансов по 5 мин. с 3 минутным перерывом и защитой лимбальных клеток от ультрафиолетового облучения коронкой из пластика, и кислородным обдуванием с одновременным закапыванием рибофлавина (рисунок 2.2.5) [П 1., от 15.03.2018 г.]

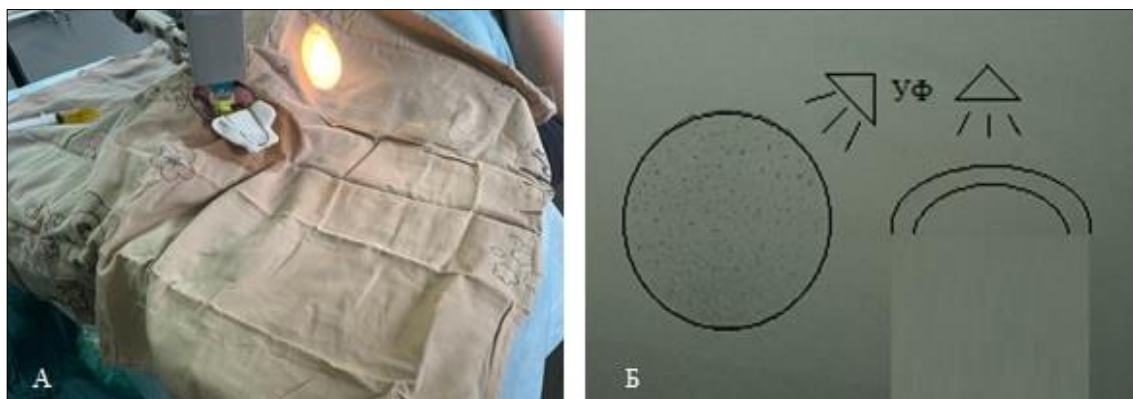


Рисунок 2.2.5 - А - Облучение ультрафиолетом по достижении адекватного насыщения роговицы кислород-рибофлавиновой смесью, Б – схема облучения.

2.3 Методы статистической обработки полученных данных

Статистическая обработка проводилась на программе профессиональной статистической обработки SPSS 23. С помощью теста Колмогорова-Смирнова определяли нормальность распределения исследуемых данных. Были определены статистические показатели (среднеквадратические отклонения, средние значения, ошибки средних). Т - тест использовали для сравнения средних значений. С помощью корреляционного и регрессионного анализа с расчетом коэффициентов корреляции Спирмена и Пирсона определяли линейные связи между параметрами.

Заключение к главе 2: собственный материал представлен в экспериментальном исследовании 25 кроликами (25 глаз). Которые были разделены на 2 группы основную и контрольную. Правые глаза кроликов были основными, где был проведен экспресс кросслинкинг (13 глаз), у контрольной группы (12 глаз) проводился кросслинкинг по стандартному Дрезденскому протоколу, левые глаза (25 глаз) обеих групп были интактными, где не проводили никаких манипуляций. В клиническом исследовании 34 пациентов (53 глаза) с начальным кератоконусом (стадии I-II по Амслеру), 1 пациент с кератоглобусом, 1 - с пеллюцидной дегенерацией роговицы. Пациенты были разделены на 2 группы: основная - 17 пациентов (26 глаз), пациентам была проведена процедура экспресс кросслинкинга и контрольная - 17 пациентов (27 глаз), пациентам был проведен кросслинкинг по стандартному Дрезденскому протоколу. В данной главе описаны:

А.) характеристика экспериментального и клинического исследования с описанием методики проведения экспресс кросслинкинга и кросслинкинга выполненного по стандартному – Дрезденскому протоколу.

Б) методы исследования в эксперименте биомикроскопия, определение биомеханических свойств роговицы, морфологическое исследование у кроликов. В клиническом исследовании: биомикроскопия, офтальмометрия, визометрия, авторефрактометрия, тонометрия, пахиметрия, определение упруго-прочностных свойств роговиц, эндотелиоскопия пациентов с кератэктазиями.

В) описаны методы статистической обработки полученных данных.

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Результаты экспериментального исследования

Использование рибофлавина (витамина В₂) и ультрафиолета А (с длиной волны 370 нм), приводит к «кросслинкингу» роговичного коллагена - методика способствует укреплению биохимической и биомеханической стабильности роговицы глаза [57]. Проводимый по классической технологии кросслинкинг предложенный G. Wollensak (2003), является не оперативным вмешательством, а парахирургической процедурой [300]. Хирургической манипуляцией, выполняемой в данной технологической цепочке, является только деэпителизация роговицы. Наличие этого этапа приводит к появлению болевого синдрома и послеоперационных осложнений [39]. Все последующие этапы кросслинкинга являются менее травматичными. При исключении этапа деэпителизации, то процедура кросслинкинга стала бы истинно парахирургической. В литературе встречаются различные способы насыщения роговичной стромы раствором рибофлавина [220, 293, 294, 295, 296, 301]. Ключевой вопрос во всех этих исследованиях - позволяют ли предложенные технологии добиться полноценного и равномерного насыщения роговичной ткани рибофлавином [302]. Меньшая эффективность таких методик по сравнению со стандартным протоколом не позволяет полностью отказаться от последнего.

Коллагеновые волокна имеют врожденную биомеханическую прочность. Вес более 10 кг удерживается коллагеновыми волокнами диаметром 1 мм. [296]. При развитии кератоконуса растяжение роговицы снижается на 36,0%. [297]. У экспериментальных животных доказано улучшение биомеханических показателей роговицы на 70,0% после проведенного кросслинкинга [31]. В процессе старения происходят процессы окислительного дезаминирования

конечных цепей коллагена в присутствии рибофлавина и это объясняет осуществления кросслинкинга роговицы в норме [3]. Процесс кросслинкинга затрагивает изменения между цепями коллагена А и В, эти изменения стимулируют фотомодификацию цепей G и другие большие цепи. Изменения происходящие при кросслинкинге затрагивают роговичные протеогликаны, которые при фотополимеризации изменяются до более крупных полимеров, а коллаген и протеогликан фотополимеризуются отдельно. Все это обеспечивает образование поперечных ссеплений коллаген-коллаген, протеогликан-протеогликан, и при этом образует незначительное количество коллагеново-протеогликановых ссеплений, что актуально при проведении кератопластики с кросслинкингом в лечении пеллюцидной дегенерации роговицы и булезной кератопатии [72, 73, 88].

Наличие фотосенсибилизатора (рибофлавина) стимулирует процесс кросслинкинга происходящего под воздействием ультрафиолета. Используемый фотосенсибилизатор рибофлавин (витамин В₂) представляет собой естественный биологический фотодитиазин, он образуется перед моноклеотидом флавина и аденин динуклеотидом флавина - коэнзимов, в присутствии которых происходит превращение углеводов, жиров и протеинов в энергию. Молекула рибофлавина представляет собой изоалаксазиновое кольцо, которое и обеспечивает фотосенсибилизацию кофермента и может присоединять ребитил. Раствор рибофлавина водорастворим и широко используется в форме рибофлавин 5-монофосфата (рибофлавина моноклеотид). Рибофлавин имеет молекулярный вес 376,37 г/моль. Не поврежденный эпителий роговицы молекулы с таким весом не пропускает. Это объясняет необходимую деэпителизацию роговицы при проведении кросслинкинга по стандартному протоколу. Максимальная доза рибофлавина по Дрезденскому протоколу 1,6 мг. Рибофлавин закапывают в конъюнктивальную полость, в одной капле содержится 0,05 мл, а инстиллируют каждые 2 мин. в течении 30 мин., выявленная доза является безопасной и оптимальной.

Необходимая деэпителизация перед проведением кросслинкинга приводит

к появлению болей в глазу, приводит к риску присоединения инфекции и препятствует процессу заживления, а применение кросслинкинга и аутоплазмы применяется в лечении воспаления роговицы [51]. В поисках нуждается более эффективный, безопасный способ насыщения стромы роговицы раствором фотосенсибилизатора, воздействие ультрафиолета пагубно влияет на добавочные слезные железы, хрусталик и сетчатку, связи с этим в отделении микрохирургии глаза № 2 НГ МЗ КР впервые в мировой медицинской практике было предложено насыщать роговичную строму раствором рибофлавина и кислорода в равном соотношении путем интростромальных инъекций [50]. Для оценки эффективности предложенной методики проводилось экспериментальное исследование [П 1., от 15.03.2018 г.].

Результаты исследований биомеханических свойств роговиц подопытных животных (кроликов). Роговица обладает определенными высокоэластическими и упруго-прочностными свойствами. Упруго-прочностные свойства при кератоконусе снижаются. Для увеличения упруго-прочностных свойств применяют кросслинкинг стромы роговицы. Для определения изменения упруго-прочностных свойств при экспресс-кросслинкинге и кросслинкинге по стандартному протоколу у кроликов определяли эластоподъем в динамике [54].

Полученные данные биомеханических исследований в указанные сроки отражены в табл. 3.1.1.

Таблица 3.1.1 - Значения эластоподъема в сроки наблюдений до 12 месяцев

Время после процедуры	Основная группа (n=13)	Р	Контрольная группа (n=12)	Р	Интактная группа (n=25)
1 сутки	11,1±1,7	-	10,9±1,05	-	10,3±1,71

Продолжение таблицы 3.1.1

1 месяц	7,8±1,1	<0,001	8,38±1,36	<0,001	10,1±1,99
3 месяца	5,84±1,33	<0,001	6,97±1,05	<0,001	10,6±1,36
6 месяцев	5,77±1,77	<0,001	6,31±1,53	<0,001	10,82±0,33
12 месяцев	5,31±0,99	<0,001	5,93±1,04	<0,001	10,43±0,63

Полученные данные в результате исследования демонстрируют большой укрепляющий эффект проводимой процедуры экспресс кросслинкинга, так и при использовании стандартного протокола [300].

В сроке 1 месяц после процедуры в основной группе прочность роговиц подопытных животных в 0,8 раза превышала значения интактной группы и в 0,2 раза в контрольной группе. В 3 месяца показатели упруго-прочностных свойств в основной группе в 4,8 раза, в контрольной группе в 3,63 раза выше того же показателя в группе с интактными глазами. В сроки 6 и 12 месяцев эластоподъем продолжал расти в группах, где проводили экспресс кросслинкинг в 5,12 раза и в 4,5 - в контрольной группе, где проведен кросслинкинг по стандартному протоколу. Полученные данные биомеханических свойств роговицы подтверждают укрепляющий эффект кросслинкинга роговиц кроликов, который статистически достоверен и пролонгирован во времени.

Биомикроскопическое исследование роговиц подопытных животных (кроликов). На 1-е сутки в основной группе, где производили кросслинкинг с интрастромальным введением рибофлавина и кислорода не наблюдались признаки роговичного синдрома. Признаки воспалительной реакции на инъекционное введение кислородно-рибофлавиновой смеси (флогетный фактор) были выявлены при биомикроскопии. Так же при осмотре выявлено раздражение, перикорнеальная инъекция бульбарной конъюнктивы, нежный роговичный отек (I степени) глубина передней камеры в норме, зрачок центрирован. С глазного дна розовый рефлекс. При проведении стандартного протокола в контрольной группе наблюдали светобоязнь, блефароспазм и слезотечение. При проведении биомикроскопии наблюдали инъекцию

бульбарной конъюнктивы, искусственную эрозию с наложением фибрина, а роговица была отечной (3 степени) и глубже лежащие структуры рассматривались с трудом.

Спустя 1 месяц после операции кросслинкинга, при биомикроскопии глаза контрольной и основной групп имели незначительное раздражение бульбарной конъюнктивы, роговица прозрачная, глубже лежащие структуры без изменений и эта картина сохранялась до 12 месяцев наблюдения.

Морфологические исследования роговиц подопытных животных (кроликов). Строение роговицы у интактных (контрольных) животных. Роговица состоит из переднего эпителия, передней пограничной мембраны (пластинки), собственного вещества роговицы, задней пограничной мембраны (пластинки), заднего эпителия. Передний эпителий роговицы представлен многослойными плоским неороговевающими клетками, с многочисленными свободными нервными окончаниями (рисунок 3.1.1).

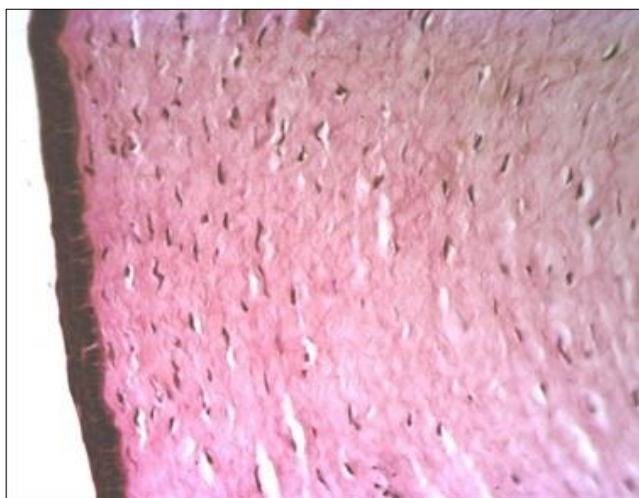


Рисунок 3.1.1 - Микрофото. Нормальная роговица кролика (контроль).

Многослойный плоский неороговевающий эпителий, передняя пограничная мембрана и собственное вещество роговицы.

Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение - ок. 7х, об. 20х.

Наружный эпителий роговой оболочки переходит в многослойный плоский неороговевающий эпителий конъюнктивы. Эпителий расположен на базальной

мембране. Под базальной мембраной расположена передняя пограничная пластинка (Боуменова оболочка), которая состоит нерегулярно расположенных коллагеновых фибрил, и аморфного вещества.

Основной слой роговицы (строма) состоит из тонких соединительнотканых пластинок, взаимно пересекающиеся под углом друг к другу. В каждой пластинке коллагеновые пучки лежат параллельно друг к другу и имеют разную толщину. Между волокнами имеются клетки, которые представляют разновидность фибробластов имеющие отростки. Волокна и клетки лежат в окружении аморфного вещества. Сосуды в строме роговицы отсутствуют. Лимфатическая система роговицы формируется из узких лимфатических щелей звездчатой формы (рисунок 3.1.2).

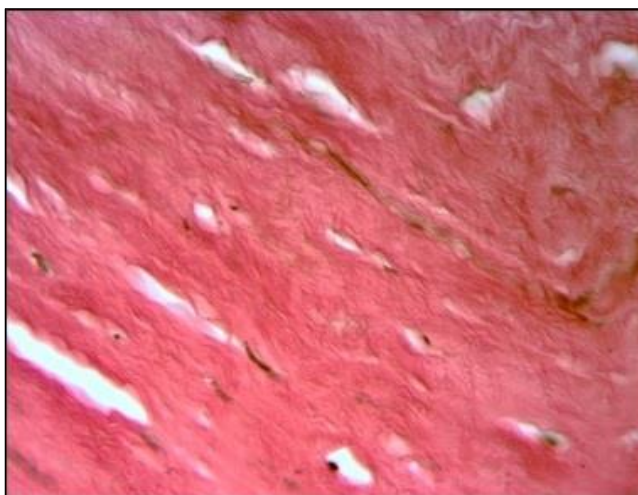


Рисунок 3.1.2 - Микрофото. Роговица в норме у кролика (контроль).

Собственное вещество роговицы.

Окраска: по Ван-Гизон. Увеличение - ок. 7х, об. 40х.

Задняя пограничная (десцеметова) мембрана, это толстая прозрачная оболочка, состоящая из коллагеновых фибрил, расположенных в 2-х плоскостях, окруженных аморфным веществом.

Задний эпителий роговицы состоит из полигональной формы клеток, ядра которых имеют округлую, овальную или бобовидную форму (рисунок 3.1.3).

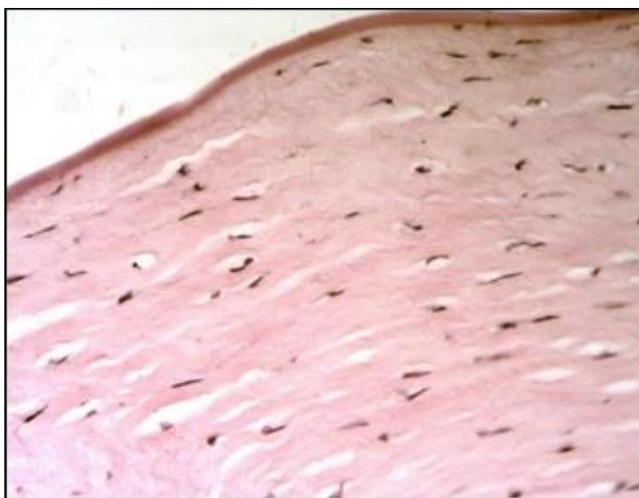


Рисунок 3.1.3 - Микрофото. Роговица в норме у кролика (контроль).
Собственное вещество роговицы, задняя пограничная мембрана, десцеметов
эпителий. Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение - ок. 7х, об. 40х.

Морфология роговицы при операции кросслинкинга (по стандартной методике). 1 сутки. Эпителий роговицы отсутствует (рисунок 3.1.4). Передняя пограничная пластинка местами сохранена.

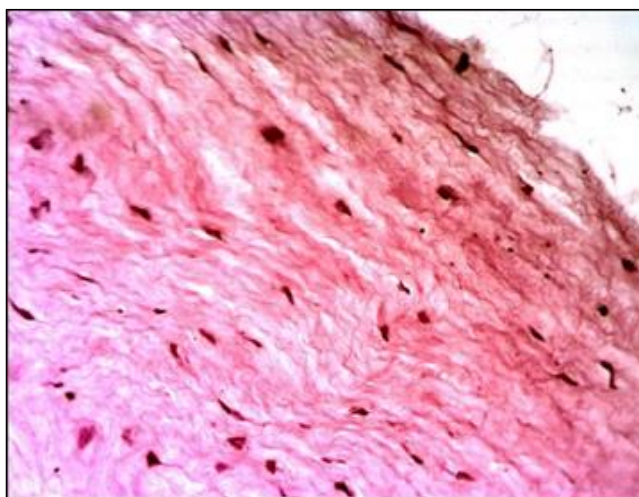


Рисунок 3.1.4 - Микрофото. Роговица кролика на 1 сутки после операции
кросслинкинга. Отсутствует передний эпителий роговицы, в собственной
пластинке явления отека. Окраска: по Ван-Гизон. Увеличение - ок. 7х, об. 40х.

Собственное вещество роговицы состоит из тонких соединительнотканых пластинок, между которыми появляются увеличенные, по сравнению с контролем, лимфатические щели. Коллагеновые волокна пластинок меняют направление, теряя параллельное расположение. Между волокнами лежат клетки подобные фибробластам в небольшом количестве. Содержание аморфного вещества между волокнами и клетками увеличилось. Явления отека. Задняя пограничная пластинка и задний эпителий роговицы сохранены без видимых изменений (рисунок 3.1.5).

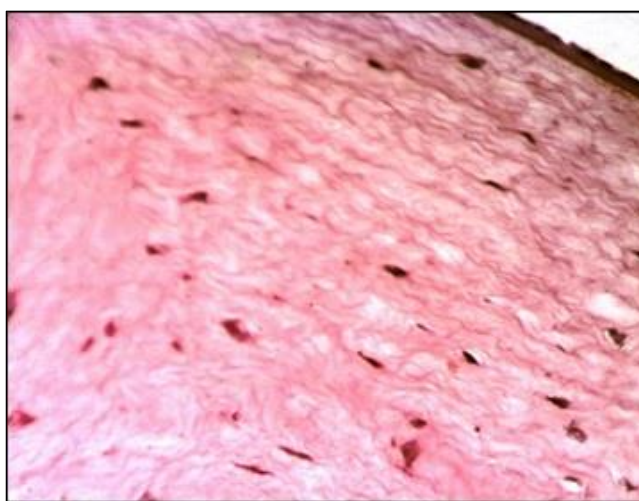


Рисунок 3.1.5 - Микрофото. Роговица кролика на первые сутки после операции кросслинкинга (стандартная методика). Отек в собственной пластинке, сохраненный задний эпителий роговицы.

Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение - ок. 7х, об. 40х.

7 сутки. Многослойный плоский неороговевающий эпителий покрывает роговину на всем протяжении, но толщина его разная. Встречаются участки гиперплазированного эпителия в котором толщина слоев значительно увеличена, по сравнению с другими участками. Клетки базального слоя эпителия увеличенных размеров, цилиндрической формы с фигурами митоза (рисунок 3.1.6). В собственном веществе роговицы расширенные лимфатические щели.

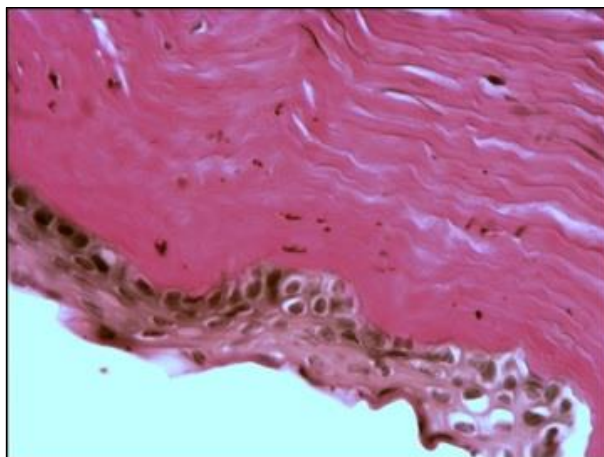


Рисунок 3.1.6 - Роговица кролика на 7 сутки после операции кросслинкинга (стандартная методика). Передний эпителий роговицы на всем ее протяжении, разной толщины. Окраска: по Ван-Гизон. Увеличение - ок. 7х, об. 40х.

В шиповатом слое эпителия клетки имеют кубическую форму с небольшими отростками. Наружный слой эпителия представлен плоскими клетками. Передняя пограничная мембрана четко выражена. Собственное вещество роговицы состоит из соединительнотканых пластинок, между которыми лежат разной формы, расширенные лимфатические щели (рисунок 3.1.7).

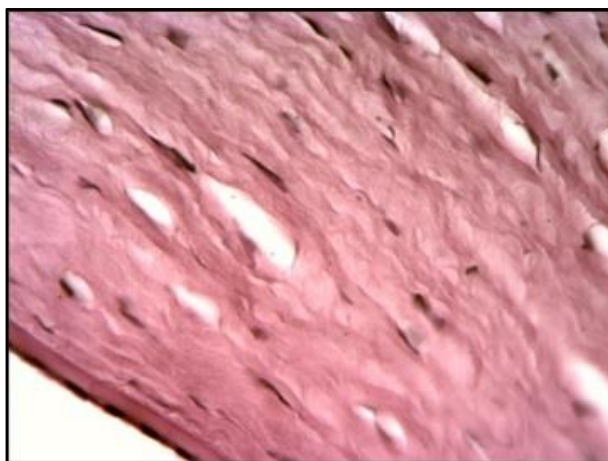


Рисунок 3.1.7 - Микрофото. Роговица кролика на 7 сутки после операции кросслинкинга (стандартная методика). Собственное вещество роговицы с расширенными лимфатическими щелями. Задняя пограничная мембрана без изменений. Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение - ок. 7х, об. 40х.

Волокна соединительнотканых пластин собственного вещества дезорганизованы, отмечаются очаги отека с утолщением коллагеновых волокон и увеличением между ними аморфного вещества. Задняя пограничная мембрана не изменена.

14 сутки. Наблюдается утолщение переднего эпителия роговицы. Клетки базального слоя цилиндрической формы с многочисленными фигурами митозов. На всем протяжении эпителиальный слой различной толщины. Местами образует значительных размеров сосочки. Передняя пограничная пластинка четко выражена (рисунок 3.1.8).

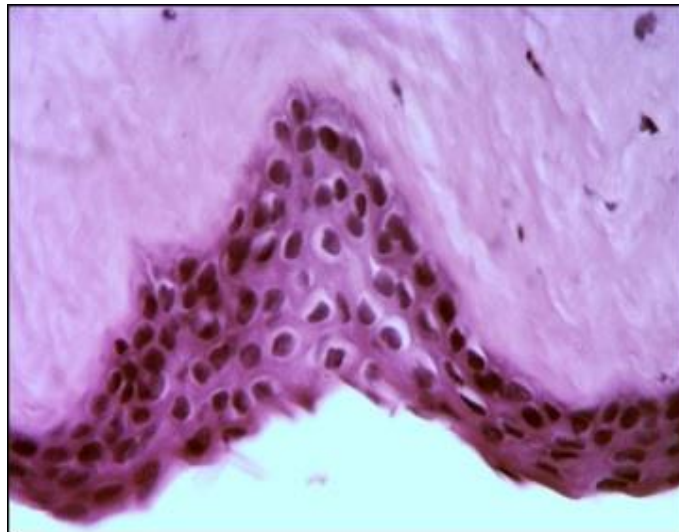


Рисунок 3.1.8 - Микрофото. Роговица кролика на 14 сутки после операции кросслинкинга (стандартная методика). Наружный эпителий роговицы представлен пластинкой разной толщины.

Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение - ок. 7х, об. 40х.

Собственное вещество роговицы сохраняет пластинчатое строение. Коллагеновые волокна в основном однонаправленны, хотя встречаются небольшие участки волокон, изменивших направление. Между пластинками лимфатические щели несколько расширенные. Содержание основного вещества между пластинками увеличено (рисунок 3.1.9).

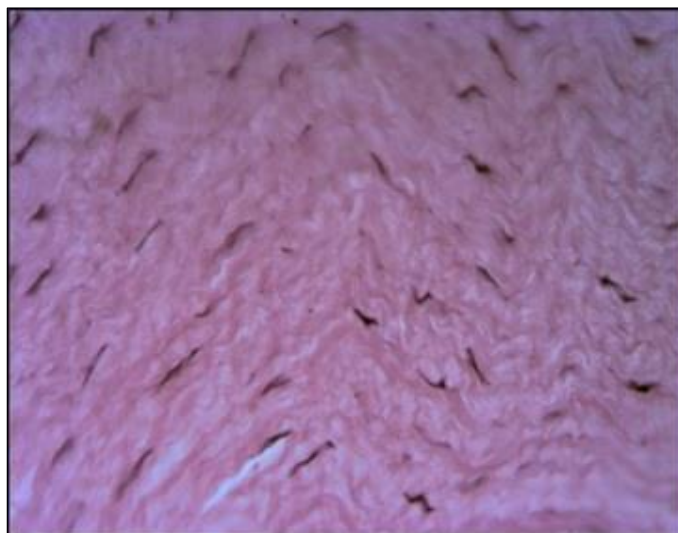


Рисунок 3.1.9 - Микрофото. Собственное вещество роговицы на 14 сутки наблюдения. Собственное вещество роговицы, нарушена ориентация коллагеновых волокна в пластинках.

Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение - ок. 7х, об. 40х.

На 14 сутки после операции кросслинкинга (стандартная методика). Задняя пограничная пластинка хорошо выражена, задний эпителий роговицы не изменен (рисунок 3.1.10).

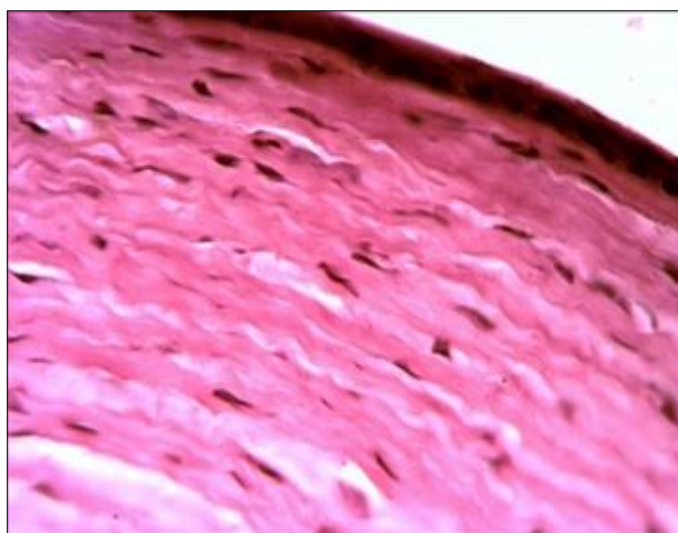


Рисунок 3.1.10 - Микрофото. Задняя пограничная пластинка роговицы с не измененным задним эпителием на 14 сутки после операции кросслинкинга (стандартная методика). Окраска: по Ван-Гизон. Увеличение - ок. 7х, об. 40х.

30 сутки. Эпителий разной толщины, образует местами сосочки в собственное вещество роговицы. Базальный слой клеток имеет высокую цилиндрическую форму с фигурами митотического деления. Передняя пограничная пластинка хорошо выражена (рисунок 3.1.11).

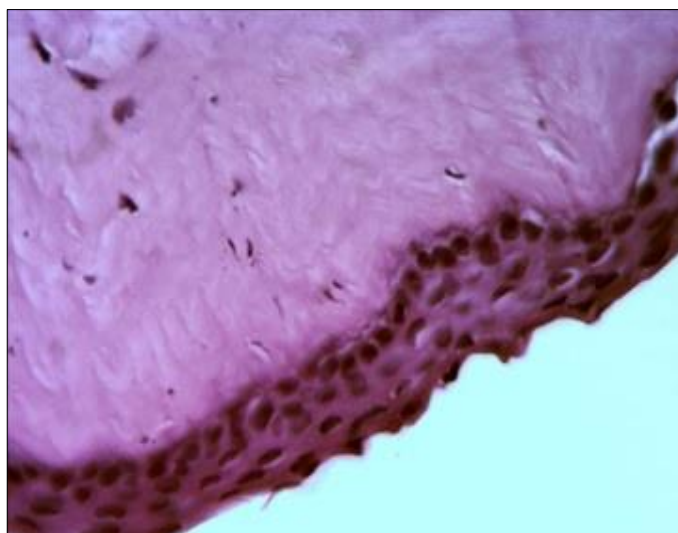


Рисунок 3.1.11 - Микрофото. Роговица на 30 сутки после операции кросслинкинга (стандартная методика). Эпителий разной толщины, образует местами сосочки в собственное вещество роговицы, в базальном слое клетки цилиндрической формы.

Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение - ок. 7х, об. 40х.

Основное вещество состоит из соединительнотканых пластинок, образованных коллагеновыми волокнами, между которыми лежат клетки. Среди пластинок обнаруживаются очаги отека, с увеличенным содержанием основного аморфного вещества. Лимфатические щели между пластинками расширены (рисунки 3.1.12, 3.1.13).

Задняя пластинка четко выделена. Десцеметова оболочка без изменений (рисунок 3.1.14).

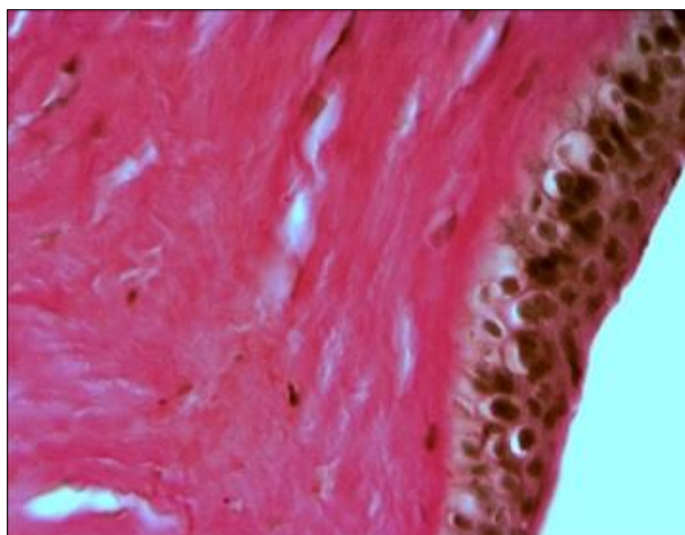


Рисунок 3.1.12 - Микрофото. Роговица на 30 сутки после операции кросслинкинга (стандартная методика). Отек в пластинках основного вещества, расширенные лимфатические щели.

Окраска по Ван-Гизон. Увеличение - ок. 7х, об. 40х.

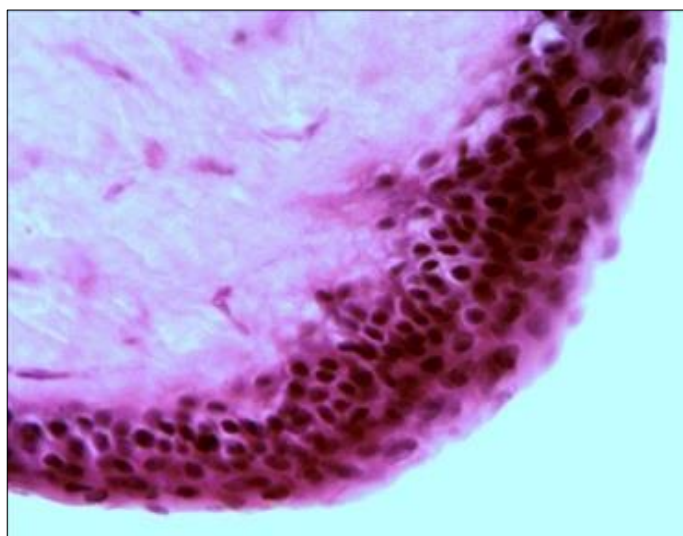


Рисунок 3.1.13 - Микрофото. Роговица на 30 сутки после операции кросслинкинга (стандартная методика). Разная толщина переднего эпителия роговицы, отек в собственном веществе.

Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение - ок. 7х, об. 40х.

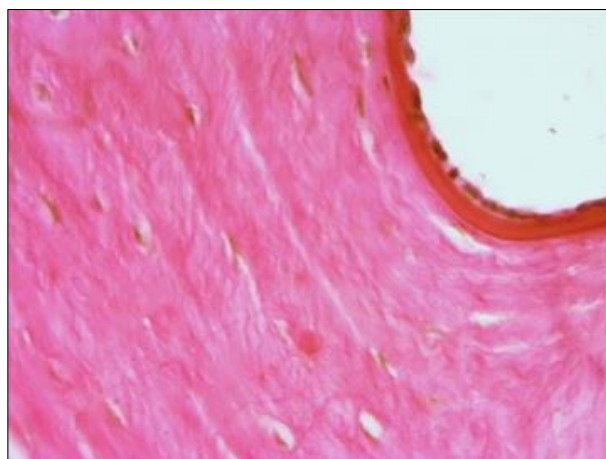


Рисунок 3.1.14 - Микрофото. Роговица на 30 сутки после операции кросслинкинга (стандартная методика). Задняя пограничная мембрана и задний эпителий без изменений. Окраска по Ван-Гизон. Увеличение - ок. 7х, об. 40х.

60 сутки. Слой переднего эпителия роговицы представлен многослойным плоским неороговевающим. На всем протяжении имеет неравномерную толщину. В зонах утолщений базальный слой клеток имеет высокую цилиндрическую форму и фигуры митотического деления. Передняя пограничная пластинка хорошо выражена (рисунок 3.1.15).

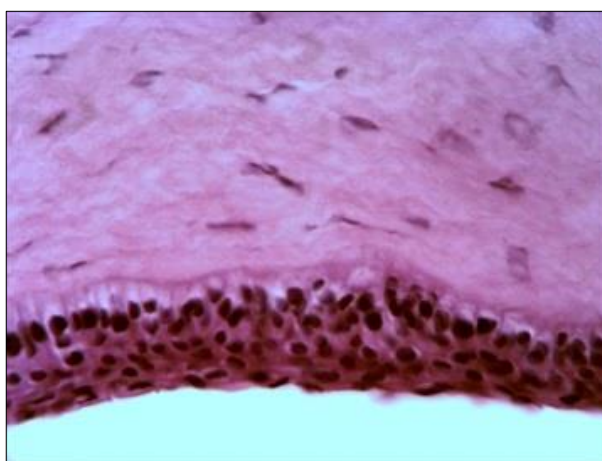


Рисунок 3.1.15 - Микрофото. Роговица на 60 сутки после операции кросслинкинга (стандартная методика). Передний эпителий роговицы многослойный плоский неороговевающий.

Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение - ок. 7х, об. 40х.

Собственное вещество роговицы сохраняет очаги отека меньших размеров по сравнению с предыдущим сроком наблюдения. Лимфатические щели значительно расширены, раздвигая соединительнотканые пластинки. Количество клеток в соединительнотканых пластинках незначительное. Задняя пограничная пластинка и задний эпителий роговицы без видимых изменений (рисунок 3.1.16).

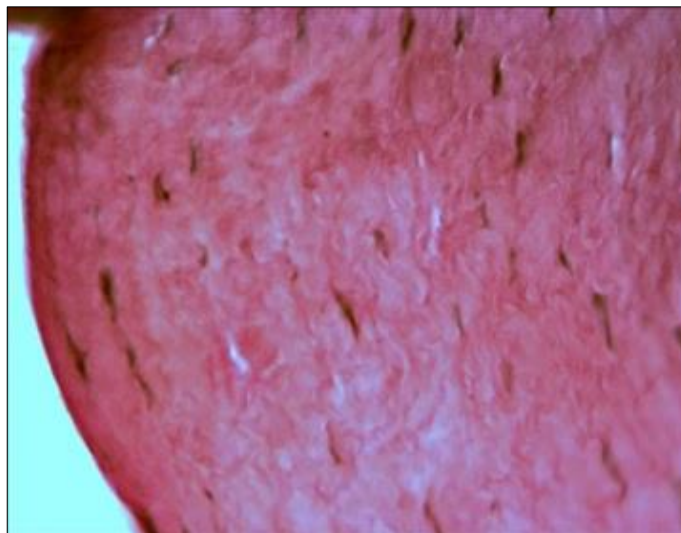


Рисунок 3.1.16 - Микрофото. Роговица на 60 сутки после операции кросслинкинга (стандартная методика). Отек в собственном веществе. Задняя пограничная мембрана и задний эпителий без изменений.

Окраска: по Ван-Гизон. Увеличение - ок. 7х, об. 40х.

90 суток. Передний эпителий роговицы сохраняет форму многослойного плоского неороговевающего. Базальный слой представлен цилиндрическими клетками, ниже, чем в предыдущем наблюдении и содержащим меньше клеток делящихся митозом. Встречаются очаги утолщения эпителия, в основном за счет покровного слоя клеток (рисунок 3.1.17).

Основное вещество сохраняет строение соединительнотканых пластин, в некоторых участках меняется параллельное направление коллагеновых волокон (рисунок 3.1.18).

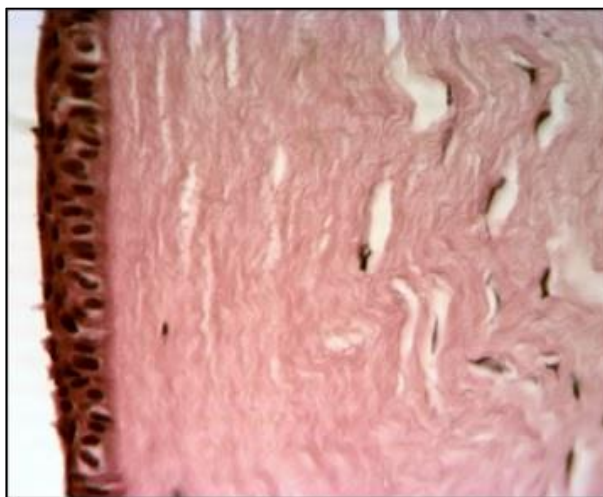


Рисунок 3.1.17 - Микрофото. Роговица на 90 суток после операции кросслинкинга (стандартная методика). Передний эпителий роговицы тоньше, чем в предыдущем наблюдении.

Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение - ок. 7х, об. 40х.

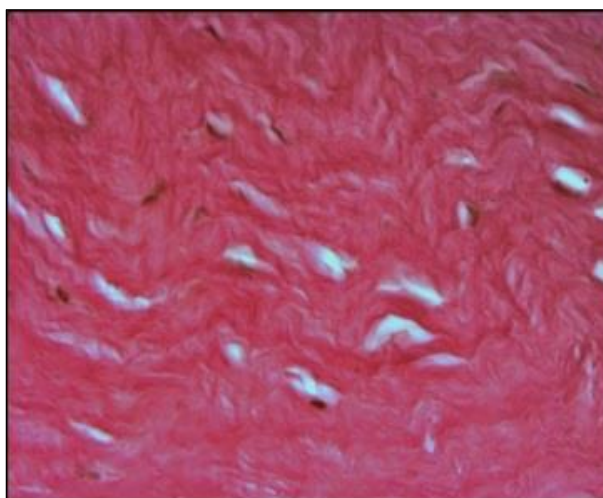


Рисунок 3.1.18 - Микрофото. Основное вещество роговицы на 90 сутки наблюдения. Изменен ход коллагеновых волокон.

Окраска: по Ван-Гизон. Увеличение - ок. 7х, об. 40х.

Содержание клеток не значительное. Между пластинками расширенные лимфатические щели. В собственном веществе нарушена ориентация коллагеновых волокон. Задняя пограничная пластинка и задний эпителий не изменены (рисунок 3.1.19).

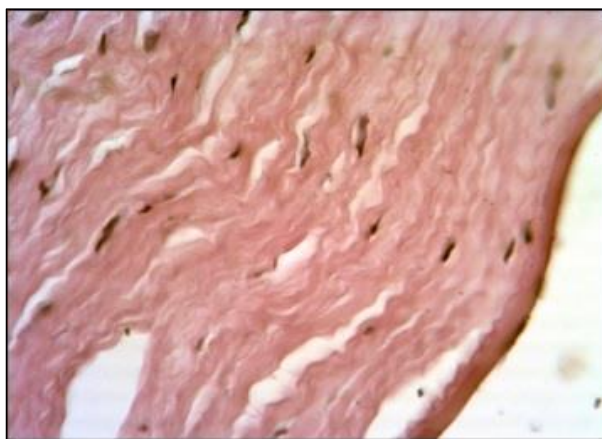


Рисунок 3.1.19 - Микрофото. Роговица кролика на 90 сутки после операции кросслинкинга (стандартная методика).

Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение - ок. 7х, об. 40х.

12 месяцев. После операции кросслинкинга через 12 месяцев в роговице передний эпителий многослойный плоский неороговевающий, образует незначительные сосочки в толщу собственной пластинки. Базальная мембрана переднего эпителия без особенностей. Основное вещество роговицы состоит из пластин собственной соединительной ткани, содержащей коллагеновые волокна, расположенные в разном направлении. Среди волокон лежат фиброциты в большем количестве, чем в контроле. Между волокнами лимфатические щели небольших размеров (рисунок 3.1.20).

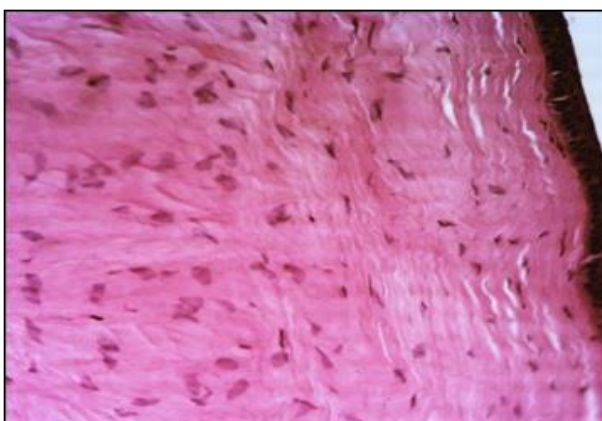


Рисунок 3.1.20 - Микрофото. Передний эпителий и собственное вещество роговицы кролика через 12 месяцев после операции кросслинкинга (стандартная методика). Окраска: по Ван-Гизон. Увеличение - ок. 7х, об. 40х.

Задний эпителий расположен на мембране и лежит в один слой (рисунок 3.1.21).

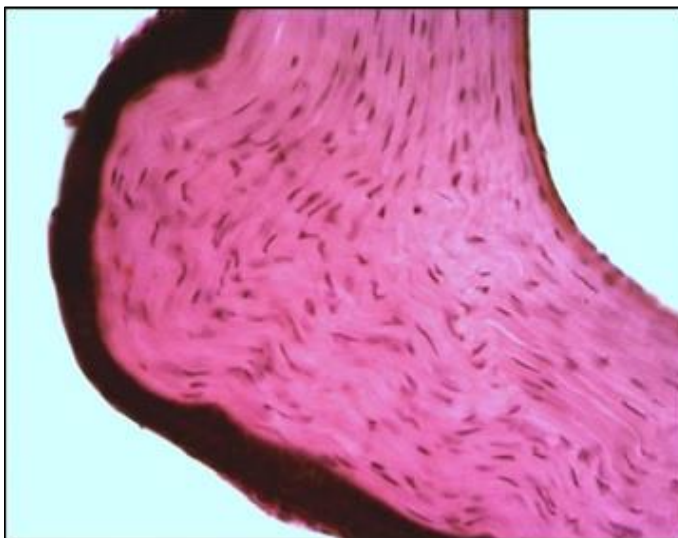


Рисунок 3.1.21 - Микрофото. Роговица кролика через 12 месяцев после операции кросслинкинга. Окраска: по Ван-Гизон. Увеличение - ок. 7х, об. 20х.

Морфология роговицы в эксперименте экспресс кросслинкинг (кислородно-рибофлавиновая смесь + ультрафиолетовое облучение).

1 сутки. На 1-ые сутки наблюдения в роговице эпителий сохранен, наблюдаются участки утолщенного эпителия, в виде небольших подушек с увеличенным содержанием клеток базального слоя многослойного плоского неороговевающего эпителия с многочисленными фигурами митозов. Клетки базального слоя эпителия имеют высокую призматическую форму, клетки шиповатого слоя эпителия кубической формы (рисунок 3.1.22).

Соединительнотканые пластинки собственного вещества роговицы сохраняют свою структуру. Лежащие между пластинками лимфатические щели растянуты по сравнению с контролем.

Десцеметова мембрана и внутренний эпителий роговицы не изменены (рисунок 3.1.23).

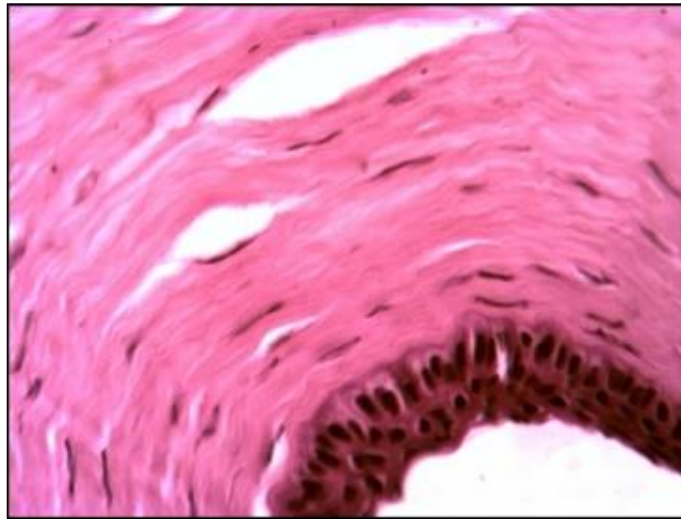


Рисунок 3.1.22 - Микрофото. Роговица на 1 сутки наблюдения в эксперименте. Передний эпителий сохранен, небольшие участки утолщения и митозы клеток базального слоя. Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение - ок. 7х, об. 40х.

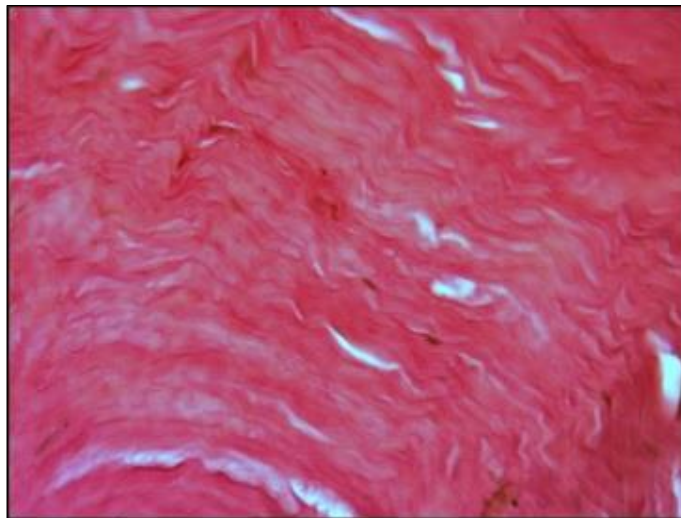


Рисунок 3.1.23 - Микрофото. Собственное вещество роговицы. Соединительнотканые пластинки состоят из утолщенных коллагеновых волокон, между ними лимфатические щели. Окраска: по Ван-Гизон. Увеличение - ок. 7х, об. 40х.

7 сутки. На 7 сутки введения кислородно-рибофлавиновой смеси и ультрафиолетового облучения в роговице четко прослеживаются все слои. Многослойный плоский неороговевающий, передний эпителий роговицы имеет

разную толщину на всем протяжении. Наблюдаются очаги усиленного митотического деления клеток базального слоя переднего эпителия роговицы, образующие утолщения. Базальный слой клеток имеет в основном высокую цилиндрическую форму. Передняя базальная Боуменова пластинка хорошо выражена (рисунок 3.1.24).

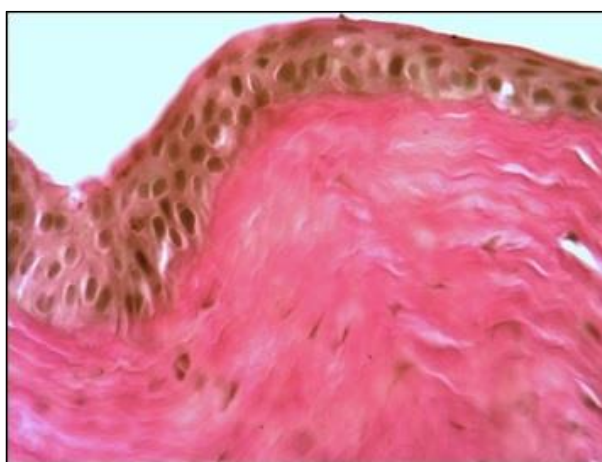


Рисунок 3.1.24 - Микрофото. Роговица на 7 сутки наблюдения в эксперименте. Передний эпителий роговицы имеет различную толщину на всем протяжении. Окраска: по Ван-Гизон. Увеличение - ок. 7х, об. 40х.

Собственное вещество роговицы сохраняет свою структуру, коллагеновые волокна утолщены, сохраняют свою ориентацию, лимфатические щели между соединительнотканными пластинками расширены. Десцеметова мембрана хорошо выражена, задний эпителий роговицы представлен одним слоем плоских клеток, видимых изменений не имеет (рисунок 3.1.25).

14 сутки. На 14 сутки исследования передний эпителий разной толщины. Наблюдаются очаги незначительного роста эпителия в виде сосочков в строму собственного вещества роговицы. Клетки базального слоя эпителия с фигурами митотического деления, форма клеток базального слоя цилиндрическая, шиповатый слой клетки кубической формы и наружный плоские. Строма роговицы представлена соединительнотканными пластинками, состоит из утолщенных, лежащих под углом друг к другу и сохраняющих ориентацию коллагеновых волокон.

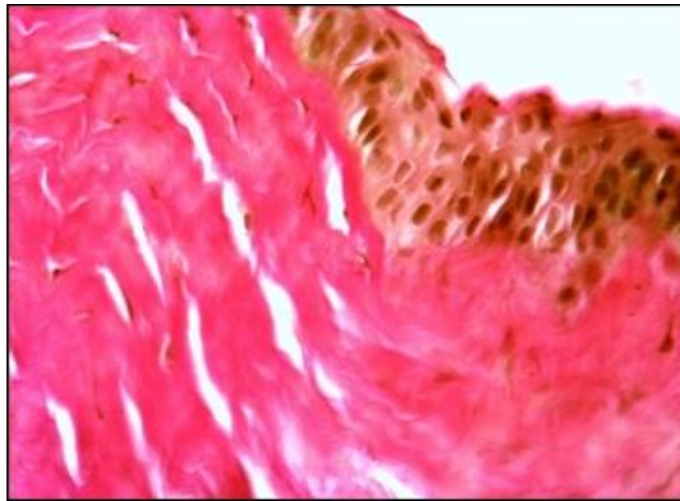


Рисунок 3.1.25 - Микрофото. Роговица на 7 сутки наблюдения в эксперименте.

Собственное вещество содержит утолщенные коллагеновые волокна,
лимфатические щели расширены.

Окраска: по Ван-Гизон. Увеличение - ок. 7х, об. 40х.

Между пластинками лимфатические щели расширены (рисунок 3.1.26).
Задняя пограничная мембрана и задний эпителий роговицы без видимых
изменений (рисунок 3.1.27).

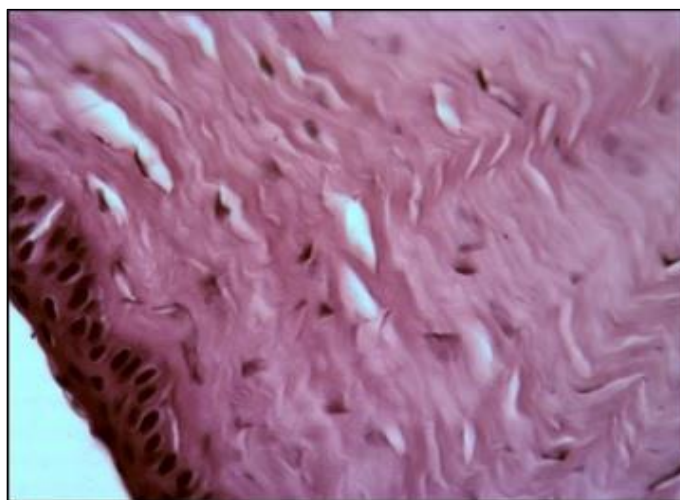


Рисунок 3.1.26 - Микрофото. Роговица на 14 сутки наблюдения, в эксперименте. Передний эпителий разной толщины. Наблюдаются очаги незначительного роста эпителия в виде сосочков в строму собственного вещества роговицы. Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение - ок. 7х, об. 40х.

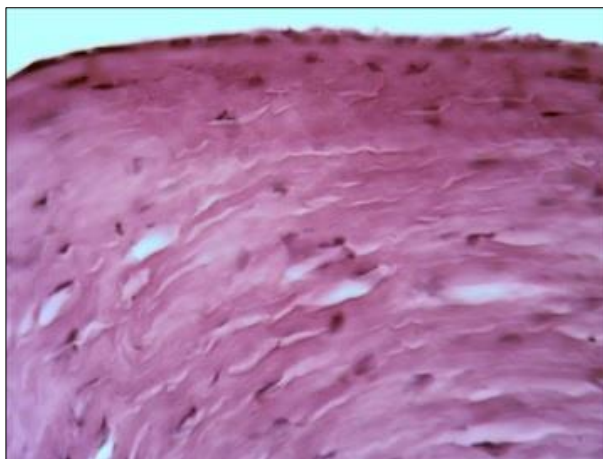


Рисунок 3.1.27 - Микрофото. 14 сутки эксперимента. Задняя пограничная мембрана и эпителий без изменений.

Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение - ок. 7х, об. 40х.

30 сутки. На 30 сутки эксперимента передний эпителий роговицы представлен тонкой, ровной пластинкой многослойного плоского неороговевающего эпителия. Клетки базального слоя сохраняют цилиндрическую форму, с фигурами митотического деления отдельных клеток. Клетки расположены на ровной, хорошо выраженной передней пластинке. Второй и третий слои эпителия обычной формы (рисунок 3.1.28).

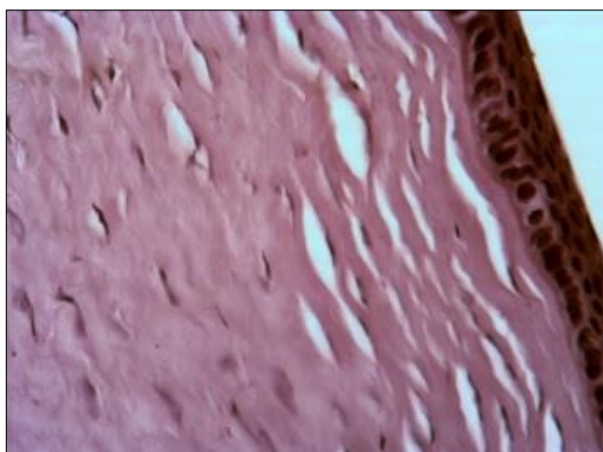


Рисунок 3.1.28 - Микрофото. На 30 сутки эксперимента передний эпителий роговицы представлен тонкой, ровной пластинкой эпителия. Клетки базального слоя, с фигурами митотического деления.

Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение - ок. 7х, об. 40х.

Собственное вещество роговицы состоит из тонких соединительнотканых пластинок, содержащих утолщенные, нормально ориентированные коллагеновые волокна.

Лимфатические щели между пластинками сократились, по сравнению с предыдущим (14 сутками) сроком наблюдения. Задняя пограничная пластинка и задний эпителий изменены (рисунок 3.1.29).

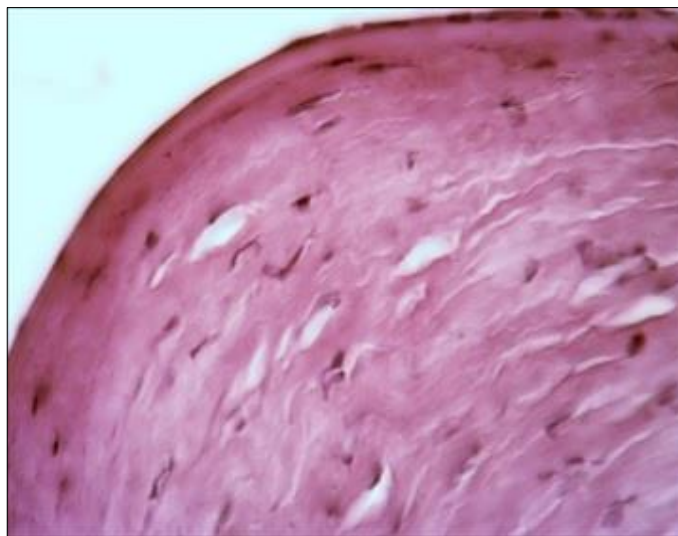


Рисунок 3.1.29 - Микрофото. 30 сутки наблюдения, собственное вещество роговицы состоит из тонких соединительнотканых пластинок с грубыми одного направления коллагеновыми волокнами. Лимфатические щели между пластинками сократились по сравнению с 14 сутками.

Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение - ок. 7х, об. 40х.

60 суток. После 60 суток наблюдения роговица представлена пятью слоями. Наружный эпителий роговицы состоит из 3-х слоев многослойного плоского неороговевающего эпителия, разной толщины.

Базальный слой состоит из клеток цилиндрической формы с фигурами митотического деления. Передняя пограничная мембрана хорошо выражена, состоит из тонких коллагеновых фибрилл и основного вещества (рисунок 3.1.30).

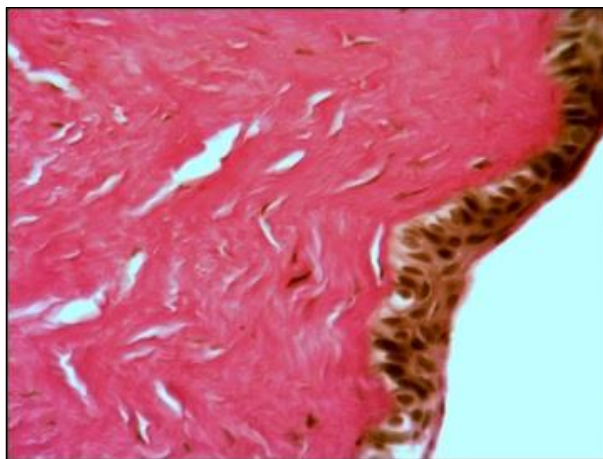


Рисунок 3.1.30 - Микрофото. 60 сутки наблюдения, наружный эпителий роговицы состоит из 3-х слоев многослойного плоского неороговевающего эпителия. Окраска: по Ван-Гизон. Увеличение - ок. 7х, об. 40х.

Собственное вещество роговицы представлено тонкими соединительно-тканными пластинками, пересекающихся друг с другом. В каждой пластинке коллагеновые волокна утолщенные и лежат параллельно. Между волокнами клетки типа фиброцитов в небольшом количестве. Между волокнами и клетками лежит аморфное вещество. Между пластинками узкие лимфатические щели. Задняя пограничная мембрана и задний эпителий роговицы без видимых изменений (рисунок 3.1.31).

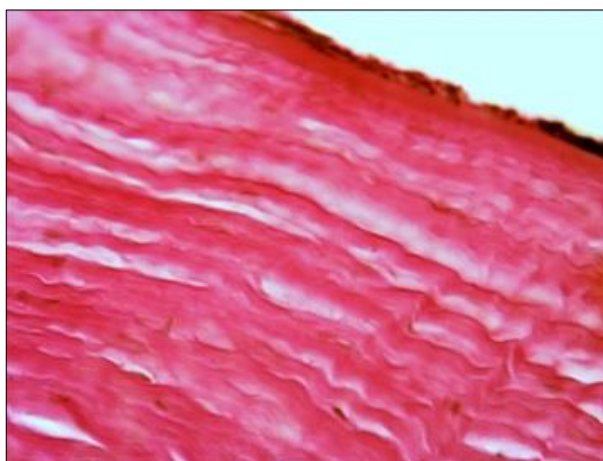


Рисунок 3.1.31 - Микрофото. Задняя пограничная мембрана и задний эпителий роговицы без видимых изменений на 60 сутки наблюдения. Окраска: по Ван-Гизон. Увеличение - ок. 7х, об. 40х.

90 суток. После 90 суток введения кислородно-рибофлавиновой смеси и ультрафиолетового облучения роговица представлена ровной на всем протяжении пластинкой. Базальный слой состоит из клеток цилиндрической формы, часть из них делится митотически, образуя небольшие сосочки в собственное вещество роговицы. Передняя пограничная мембрана без особенностей (рисунок 3.1.32). Собственное вещество роговицы представлено не измененными по сравнению с контролем соединительнотканными пластинками, между которыми незначительные лимфатические щели. Задняя пограничная мембрана и задний эпителий роговицы без изменений (рисунок 3.1.33).

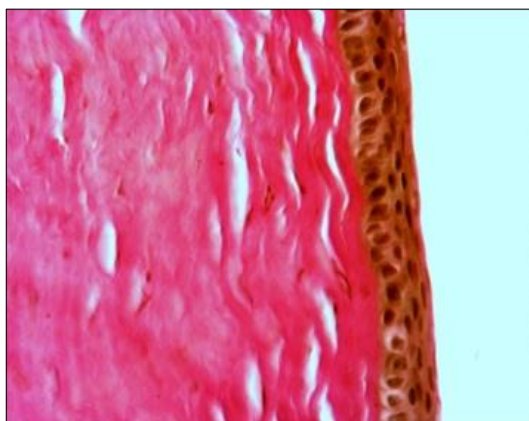


Рисунок 3.1.32 - Микрофото. 90 суток наблюдения, роговица представлена ровной на всем протяжении пластинкой.

Окраска: по Ван-Гизон. Увеличение - ок. 7х, об. 40х.

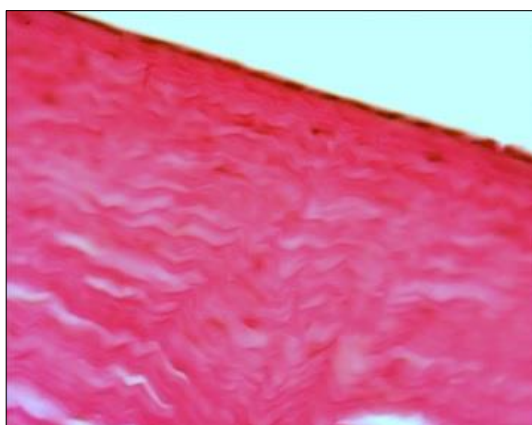


Рисунок 3.1.33 - Микрофото. 90 суток наблюдения.

Окраска: по Ван-Гизон. Увеличение - ок. 7х, об. 40х.

12 месяцев. После 12 месяцев наблюдения с введением кислородно-рибофлавиновой смеси и ультрафиолетового облучения роговица сохраняла свое строение. Передний эпителий роговицы был многослойный плоский неороговевающий, в виде тонкой пластинки по всей поверхности роговицы. В базальном слое единичные клетки в состоянии митотического деления. Выраженных сосочков в основное вещество роговицы не наблюдалось и мембрана без изменений (рисунок 3.1.34).

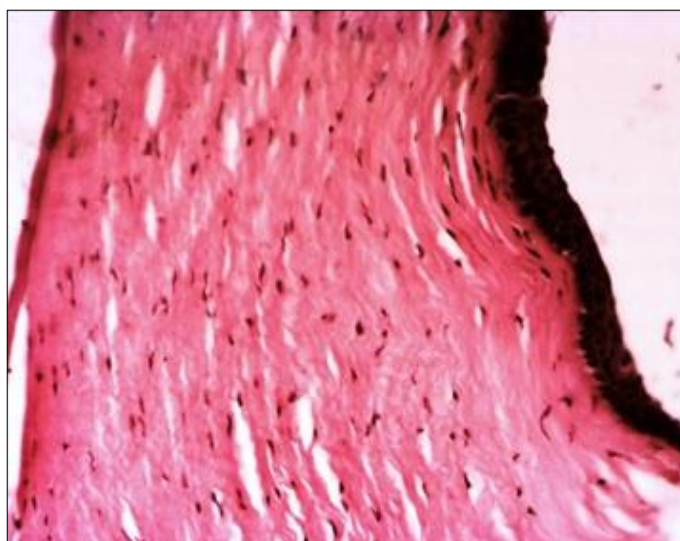


Рисунок 3.1.34 - Микрофото. Роговица кролика через 12 месяцев введения кислородно-рибофлавиновой смеси. Передний эпителий многослойный плоский неороговевающий, без видимых изменений.
Окраска по Ван-Гизон. Увеличение - ок. 7х, об. 20х.

Основное вещество роговицы представлено пластинками собственной соединительной ткани, состоящей из огрубевших, утолщенных коллагеновых волокон, по сравнению с контролем, лежащих в разном направлении под углом друг к другу и образующих прочный каркас пластинок собственного вещества. Между пластинами имеются лимфатические щели. Задний эпителий роговицы и задняя пограничная мембрана без изменений (рисунок 3.1.35).

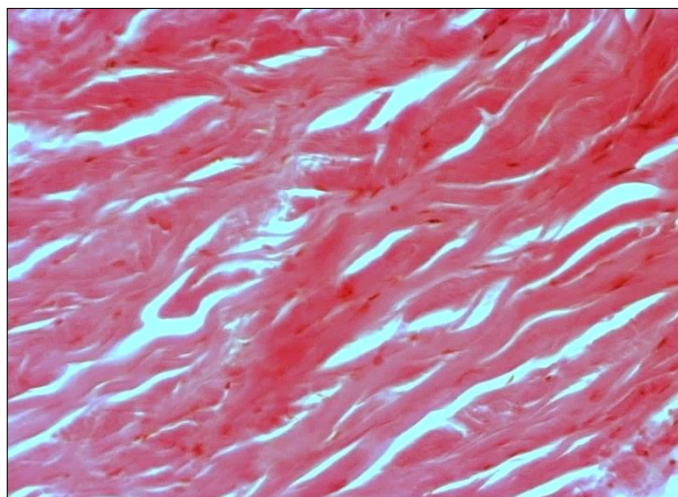


Рисунок 3.1.35 - Микрофото. Собственное вещество роговицы через 12 месяцев введения кислородно-рибофлавиновой смеси. Огрубевшие коллагеновые волокна составляют пластинки собственного вещества, имеют разное направление. Между пластинами лимфатические щели. Окраска: по Ван-Гизон. Увеличение - ок. 7х, об. 40х.

Таким образом, в результате наших экспериментов при введении рибофлавина с кислородом и последующего ультрафиолетового облучения, мы получили результаты лучшего сохранения структур роговицы, по сравнению с операцией кросслинкинга по стандартной методике. Передний эпителий роговицы не образовывал глубоких сосочков в собственное вещество, а сохранял ровную пластинку по всей поверхности. Улучшалось питание роговицы, коллагеновые волокна утолщались, укреплялись, сохраняя свою ориентацию. Через 1 год (12 месяцев) наблюдения роговица сохраняла свое состояние.

При операции кросслинкинга удаление переднего эпителия роговицы часто вызывает его неравномерное восстановление, с образованием глубоких сосочков эпителия в собственное вещество роговицы. Этим нарушается равномерность толщины слоев эпителия. Оперативное вмешательство иногда сопровождается воспалительной реакцией, нежелательной для структур роговицы, так как в процесс включаются соединительнотканые пластины, в которых начинаются изменения направления коллагеновых волокон,

вызывающих нарушение проходимости света.

Полученные экспериментальные данные показывают, что:

1. Введение рибофлавина с кислородом при воздействии ультрафиолетового облучения сохраняет структуры роговицы лучше, чем при операции кросслинкинга, так как не повреждает их оперативным вмешательством. Улучшается питание роговицы, коллагеновые волокна собственной пластинки утолщаются, сохраняя обычное направление в пластинках.

2. Удаление многослойного плоского неороговевающего эпителия роговицы при операции кросслинкинга по стандартной методике, часто провоцирует его неравномерный рост, изменяя толщину эпителия с образованием значительных размеров сосочков в собственное вещество роговицы и реакцию коллагеновых волокон, меняя их параллельное расположение в пластинках, ухудшая проходимость световых лучей.

3. Применение кросслинкинга роговицы с интрастромальным введением кислородно-рибофлавиновой смеси улучшает прочностные свойства роговицы эффективнее по сравнению со стандартной методикой кросслинкинга.

3.2 Результаты клинических исследований

Результаты применения фотомодификации (кросслинкинга) роговичного коллагена с интрастромальным введением кислородно - рибофлавиновой смеси и стандартной методики при кератэктазиях. Часть больных с кератэктазиями была пролечена стационарно - 8 пациентов (15 глаз - 28,3%), а 26 пациентов (38 глаз - 71,7%) амбулаторно из контрольной и основной групп. Данные соотношения пациентов по полу и возрасту в обеих группах отражены на рисунках 3.2.1, 3.2.2, 3.2.3.

Рисунок 3.2.1 отражает, что преобладание какого-либо пола не наблюдается, что соответствует литературным данным [50, 70]. Нужно отметить, что основная часть пациентов с кератэктазиями молодого трудоспособного

возраста.

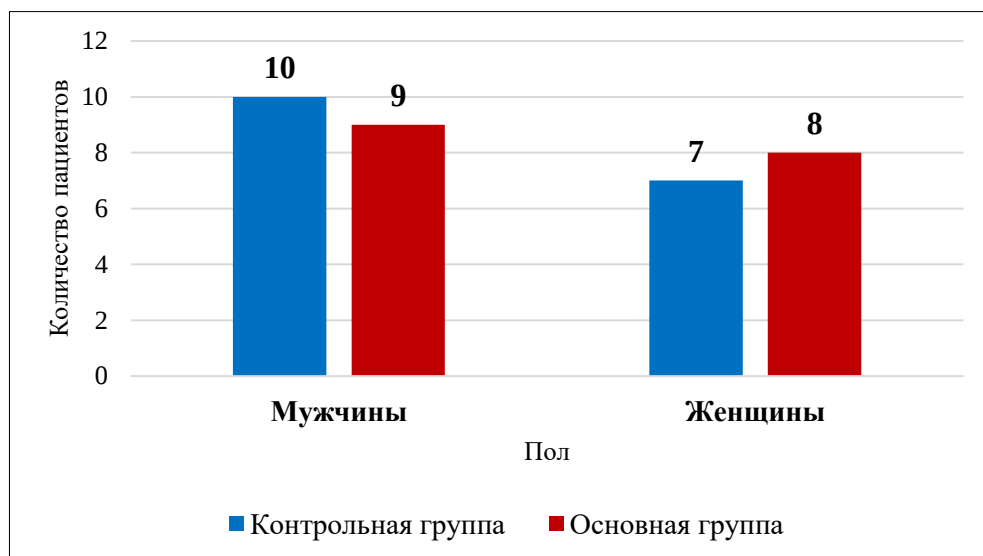


Рисунок 3.2.1 - Соотношение пациентов с кератэктазиями по полу в контрольной и основной группах (27 наблюдений).



Рисунок 3.2.2 - Распределение по возрасту пациентов контрольной группы с кератэктазиями (27 наблюдений).



Рисунок 3.2.3 - Распределение пациентов с кератэктазиями по возрасту основной группы (26 наблюдений).

Рисунки 3.2.4 и 3.2.5 отражают распределение пациентов по стадиям развития кератоконуса в контрольной и основной группах.

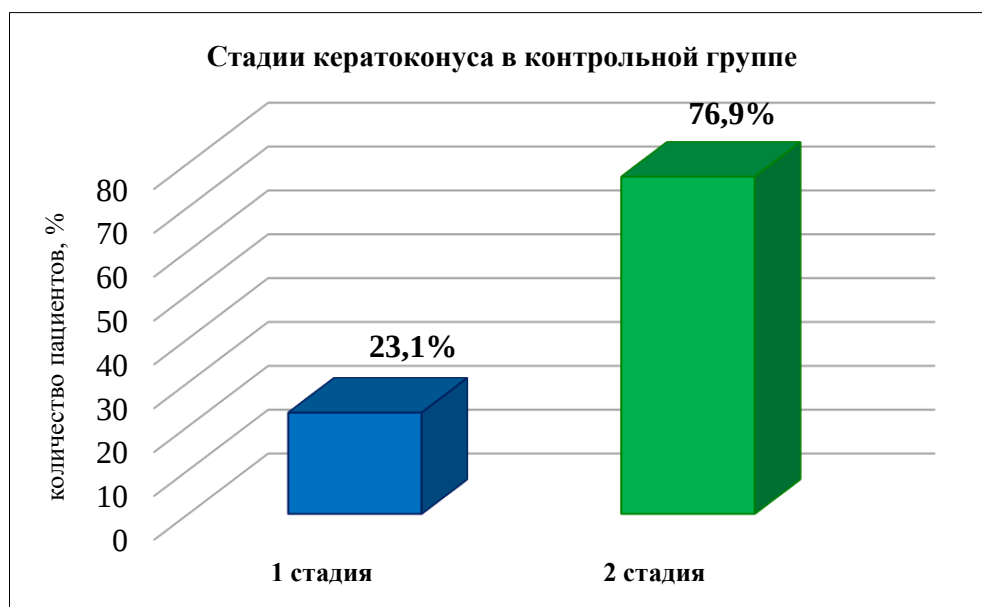


Рисунок 3.2.4 - Частота встречаемости стадий кератоконуса в контрольной группе (27 наблюдений) согласно (классификации М. Amsler, 1961 г.).



Рисунок 3.2.5 - Частота встречаемости стадий кератоконуса в основной группе (26 наблюдений) согласно (классификации М. Amsler, 1961 г.).

Данные, представленные на рисунках 3.2.4 и 3.2.5 отражают, что в основной группе 1-ая стадия встречается реже, это объясняет, что экспресс кросслинкинг делался и при толщине роговицы менее 400 мкм.

Сопутствующая патология органа зрения отражена на рисунках 3.2.6, 3.2.7.

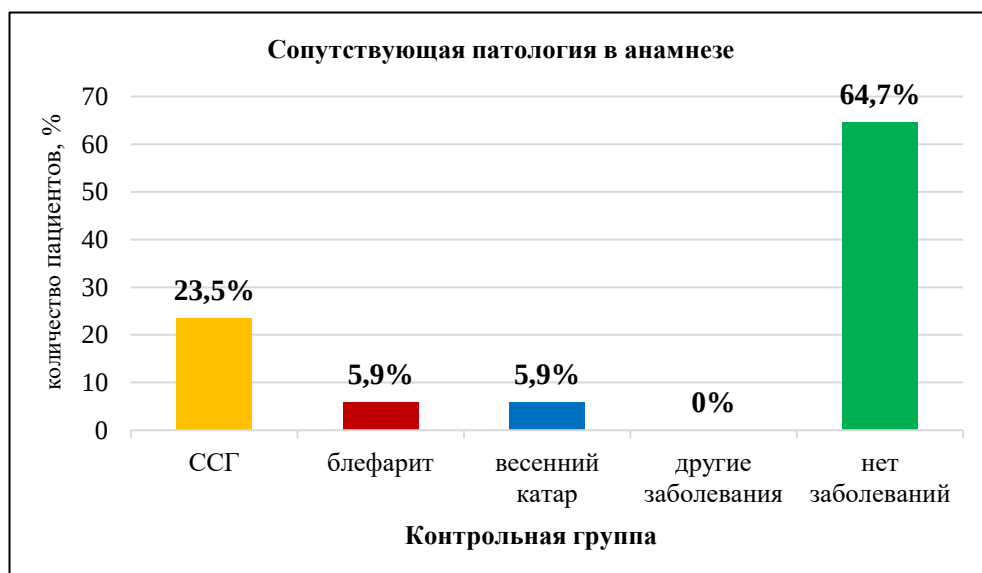


Рисунок 3.2.6 - Характеристика сопутствующей патологии органа зрения в контрольной группе (27 наблюдений).

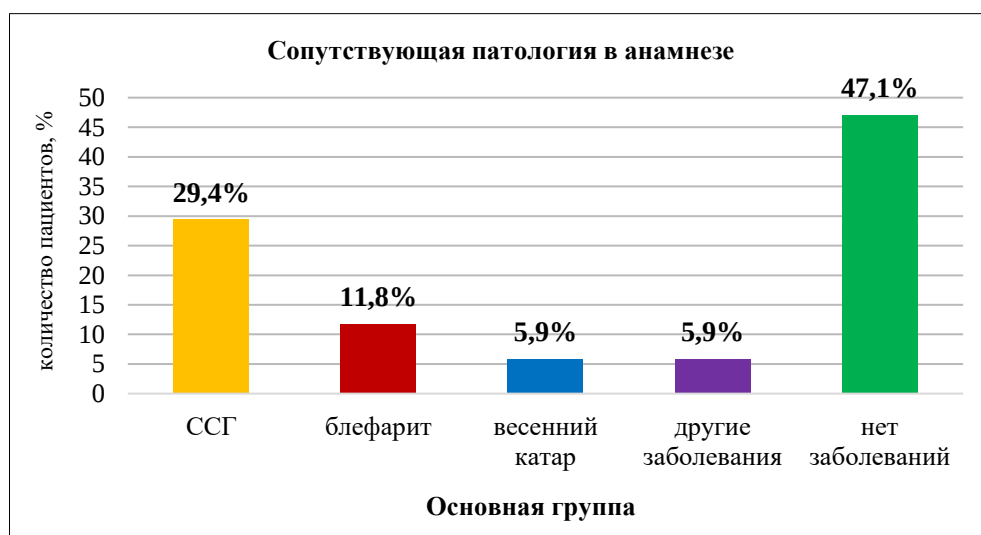


Рисунок 3.2.7 - Характеристика сопутствующей патологии органа зрения в основной группе, (26 наблюдений).

Исходя из данных рисунков 3.2.6 и 3.2.7, можно отметить преобладание в контрольной и основной группах синдрома сухого глаза.

На исходные значения обеих групп не влияет сопутствующая патология органа зрения. Среди патологии других систем выявлены 2-е пациентов с нейроциркуляторной дистанией (из контрольной группы - 1 пациент и 1 - из основной), 1 - с хроническим гастритом (из основной группы).

Исходя из полученных данных, не проводя рандомизацию основная и контрольная группа сопоставимы, кроме технологии проведения кросслинкинга, которая не может повлиять на исходные значения.

Так как кератэктазии встречаются 1:10000-20000 населения клинический материал нашего исследования составляют 34 пациента (53 глаза).

В исследование были включены 34 больных (53 глаза). 28 больных (45 глаз) - граждане КР, 3 больных (5 глаз) - Республики Казахстан, 2 больных (3 глаза) - Российской Федерации.

Биомикроскопическое исследование роговиц пациентов с кератэктазиями до и после процедуры кросслинкинга роговичного коллагена, проведенного по различным методикам. Биомикроскопия роговиц больных с кератэктазиями до и после процедуры кросслинкинга роговичного

коллагена, проведенного по различным методикам.

В контрольной группе проведен кросслинкинг по стандартному протоколу, в раннем послеоперационном периоде наблюдали следующее: все пациенты отмечали болевой синдром в первые часы после операции, пациенты для купирования болевого синдрома принимали таблетированные анальгетики, а 3 (11,1%) из них прибегли к внутримышечному введению кетопрофена 1 мл. Такое проявление в раннем послеоперационном периоде роговичного синдрома связано с наличием участка дезэпителизации. На первой перевязке у всех 17 пациентов (27 глаз) выявлены умеренные признаки раздражения, легкий отек конъюнктивы и скудное отделяемое из конъюнктивальной полости, конъюнктивальная инъекция была умеренной и выраженной.

Дефекты эпителия роговицы различной степени и конфигурации наблюдались у 16 пациентов на 20 глазах (74,0%). Все пациенты отмечали светобоязнь и блефароспазм в различной степени выраженности. Через 24 часа после проведения кросслинкинга все пациенты предъявляли жалобы на чувство засоренности, инородного тела, светобоязнь и болевой синдром. В 10 случаях (37,0%) болевой синдром не прекращался, и пациенты требовали дальнейшего применения анальгетиков. С 2-го по 7-ой день процесс заживления дефекта роговицы проходил через следующие стадии: альтерации (латентную) миграции и пролиферации. Происходило это за счет того, что низкодифференцированные клетки эпителия роговицы мигрируют от периферии к центру, закрывая поврежденную часть роговицы и проходят процесс дифференциации, до специализированных клеток, которые выполняют защитную функцию.

2-ая перевязка проводилась через 48 часов, во время которой выявлены дефекты эпителия роговицы в 10 (33,3%) глазах и их размеры значительно уменьшились. Глубжележащие структуры глазного яблока без видимой биомикроскопической патологии. Большая часть пациентов 15 глаз (55,5%) по-прежнему предъявляли жалобы на болевой синдром, также отмечали светобоязнь и блефароспазм, но интенсивность их значительно уменьшилась. Важно отметить, что строгой закономерности между эпителиальным дефектом и

проявлением болевого синдрома не выявлено. Это является доказательством того, что при кросслинкинге патогенез роговичного синдрома связан с повреждением передних слоев стромы роговицы. Нельзя исключить и повреждение суперфициального нервного сплетения роговицы.

Через 72 часа на 3-ей перевязке после проведенного кросслинкинга проявления раздражения практически отсутствовали, что можно сказать и о субъективных ощущениях. В 8 случаях (29,6%) пациенты предъявляли жалобы на легкую светобоязнь и чувство инородного тела. Болевые ощущения не были значительными не требовали применения анальгетиков. Дефекты эпителия роговицы были выявлены с помощью прокрашивания флюоресцином в 7 случаях (25,9%). Во всех случаях (27 глаз) в центральной зоне роговицы эпителий выглядел увеличенным и неравномерным. На 26 глазах (96,2%) наблюдался хейз разной степени выраженности.

На 30-ые сутки все пациенты жалоб на светобоязнь, чувство инородного тела не предъявляли и глаза были спокойными. Пациенты жаловались на затуманивание зрения, что связано с максимальными проявлениями хейза. Явления хейза упорно держались до 3-х месяцев, что соответствует литературным данным [147, 230, 290]. Это связано с активной репопуляцией кератоцитов в период 1-3 месяцев. К 6 месяцу помутнения роговицы рассасывались, а восстановление полной прозрачности роговицы наблюдалось к 12 месяцам. Пролиферация фибробластов с наличием оксидантного стресса объясняет развитие хейза.

Ранний послеоперационный период в основной группе в отличие от контрольной группы протекал следующим образом: проявления болевого синдрома были не выражены, пациенты предъявляли жалобы на незначительную боль, чувство инородного тела и засоренности отмечали все больные (100%) в промежутке от 1 до 6 часов после операции. Применение анальгетиков потребовалось только в 8-и случаях (30,7%), причем в 2-х случаях это были парные глаза. Мы предполагаем, что это связано с индивидуальными особенностями психики и «заниженным» болевым порогом. На 2-ом осмотре

через 24 часа 5 пациентов (19,2%) предъявляли жалобы на чувство инородного тела. К концу 2-ых суток после операции чувство инородного тела наблюдалось только в 2-х случаях (7,6%). К 72 часам чувство инородного тела не наблюдалось. На 4-е сутки после операции жалоб характерных для роговичного синдрома не один пациент не предъявлял.

В основной группе по сравнению с контрольной выявлено ареактивное течение послеоперационного периода. Такие жалобы как светобоязнь и блефароспазм наблюдались только в 4-х случаях (15,3%). Дефектов эпителия ни в одном случае не наблюдали. В 6-и случаях (23,0%) наблюдалась разрыхлённость эпителия роговицы, которая была видно только при большом увеличении. Глубжележащие слои роговицы были без изменений.

На 3-и сутки (72 часа) после операции все глаза выглядели спокойными и явлений раздражения не наблюдалось. Также ни в одном случае (0%) не наблюдалось прокрашивания флюоресцеином, даже отечного эпителия. Проявления роговичной отечности были в 5-и случаях (19,2%). Экссудация развивается на инъекционное введение фотосенсибилизатора и кислорода.

Глубжележащие структуры глазного яблока выглядели без выявленной патологии. В течение 1-го месяца после оперативного вмешательства биомикроскопическая картина оставалась неизменной. Состояние эпителия роговицы соответствовало норме.

На 30-ые сутки хейз наблюдался только в 17 случаях (65,3%). Нужно отметить, что к окончанию раннего послеоперационного периода пациенты отмечали субъективное облегчение, которое они отмечали, как «глазам стало комфортнее». К 3 месяцам проявления хейза оставались на прежнем уровне.

На 6-м месяце хейз заметно снижался и к 12-ти месяцам полностью проходил, роговица принимала свойственную ей прозрачность у всех пациентов 100% (27 глаз).

Выраженность хейза в динамике (контрольная и основная группа) предоставлено на рисунке 3.2.8.

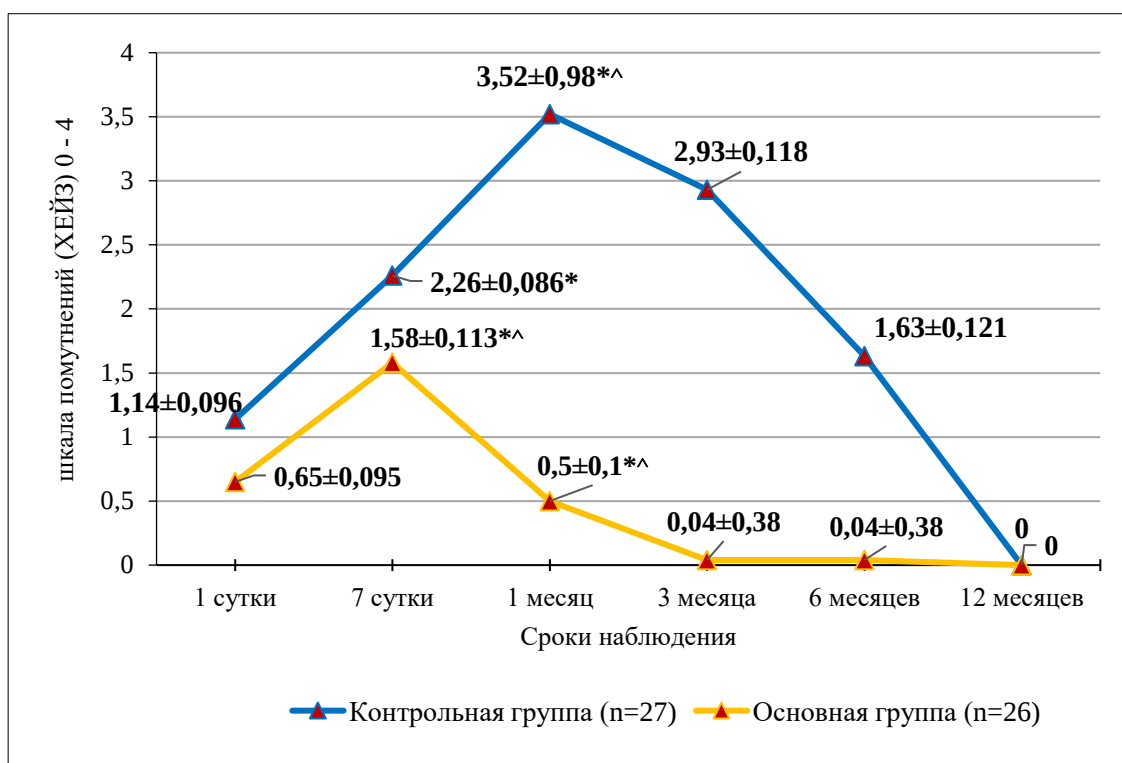


Рисунок 3.2.8 - Проявления отека роговицы (хейза) после проведенного кросслинкинга в контрольной и основной группах, выявленные биомикроскопически.

Примечание:

1. * $p < 0,001$ - статистически достоверные изменения в сравнении с данными до операции;
2. *^ $p < 0,001$ - статистически достоверные изменения в сравнении с предыдущим осмотром.

Исследование визометрии у пациентов с кератэктазиями до и после процедуры кросслинкинга, проведенного по различным методикам. Всем пациентам проводилось определение некорригированной и корригированной остроты зрения в различные сроки наблюдения.

Полученные данные представлены в табл. 3.2.1.

По данным табл. 3.2.1 в контрольной группе наблюдается незначительное снижение НКОЗ к 3-у месяцу, затем увеличение от 6-го к 24-му месяцу наблюдений ($p < 0,001$). Значения КОЗ в контрольной группе снижались к 1-му и 3-му месяцу наблюдений, увеличение показателей происходило на 6-ом месяце наблюдений, а в 12 - 24 месяцев наблюдения - значения возрастали ($p < 0,001$).

Таблица 3.2.1 - Динамика изменения средней остроты зрения ($M \pm m$) больных с кератэктазиями до и после проведенного кросслинкинга коллагена роговицы в контрольной и основной группах за 24 месяца

Сроки наблюдения	Контрольная группа, n=27		Основная группа, n=26	
	НКОЗ, $M \pm m$	КОЗ, $M \pm m$	НКОЗ, $M \pm m$	КОЗ, $M \pm m$
До операции	0,34 $\pm$ 0,01	0,71 $\pm$ 0,03	0,36 $\pm$ 0,04	0,70 $\pm$ 0,06
1 месяц	0,3 $\pm$ 0,014	0,52 $\pm$ 0,008* [^]	0,28 $\pm$ 0,013*	0,52 $\pm$ 0,01* [^]
3 месяца	0,24 $\pm$ 0,009*	0,58 $\pm$ 0,02*	0,29 $\pm$ 0,03*	0,59 $\pm$ 0,009
6 месяцев	0,31 $\pm$ 0,018	0,72 $\pm$ 0,009	0,32 $\pm$ 0,008	0,78 $\pm$ 0,01* [^]
12 месяцев	0,34 $\pm$ 0,017	0,73 $\pm$ 0,01	0,5 $\pm$ 0,01* [^]	0,84 $\pm$ 0,009
24 месяца	0,46 $\pm$ 0,03* [^]	0,84 $\pm$ 0,05* [^]	0,64 $\pm$ 0,05* [^]	0,9 $\pm$ 0,04* [^]

Примечание:

1. НКОЗ - некорригированная острота зрения;
2. КОЗ - корригированная острота зрения;
3. * $p < 0,001$ - статистически значимые изменения в сравнении с исходными значениями;
4. *[^] $p < 0,001$ - статистически достоверные изменения в сравнении с предыдущим исследованием.

Значения НКОЗ в основной группе к 1-му и 3-му месяцу наблюдений снижались, затем отмечается рост показателей и они превышали полученные в контрольной группе данные до 24-го месяца ($p < 0,001$). Это отражает КОЗ, где наблюдается спад к 1-му месяцу наблюдений и рост к 24-му месяцу наблюдений и значения выше, чем в контрольной группе ($p < 0,001$).

Изменение остроты зрения в различные сроки наблюдения в контрольной и основной группах представлена на рисунке 3.2.9.

На рисунке 3.2.9 видно, что в группе с использованием стандартного протокола рост НКОЗ и КОЗ происходит меньше, чем в основной за 24 месячный период наблюдения.

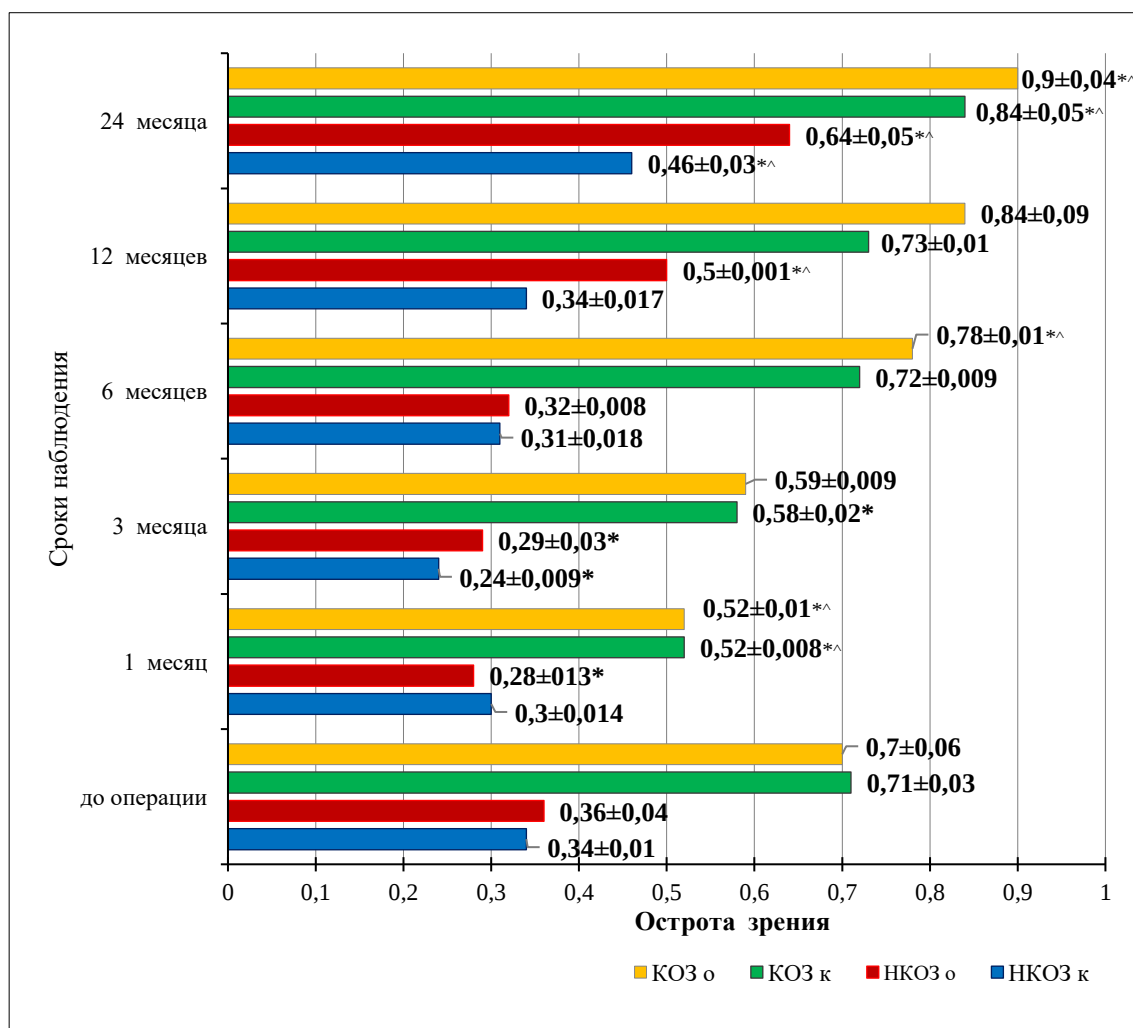


Рисунок 3.2.9 - Изменение остроты зрения в контрольной и основной группах (НКОЗ, КОЗ) у больных с кератэктазиями в различные сроки наблюдения.

Примечание:

- 1 - КОЗ о – основная группа; КОЗ к – контрольная группа;
- 2 - НКОЗ о – основная группа; НКОЗ к – контрольная группа.
3. ^{*}p<0,001 - статистически значимые изменения в сравнении с исходными значениями;
4. ^{*^}p<0,001 - статистически достоверные изменения в сравнении с предыдущим исследованием.

Исследование кератотопографии роговичной поверхности у пациентов с кератэктазиями до и после процедуры кросслинкинга, проведенного по различным методикам. Данные кератотопографии отражают успешность проведения процедуры кросслинкинга, и данные этого показателя отражают тяжесть и течение кератэктазий.

Данные среднего значения ($M \pm m$) кератометрии (оптической силы роговицы) отражены на рисунке 3.2.10.

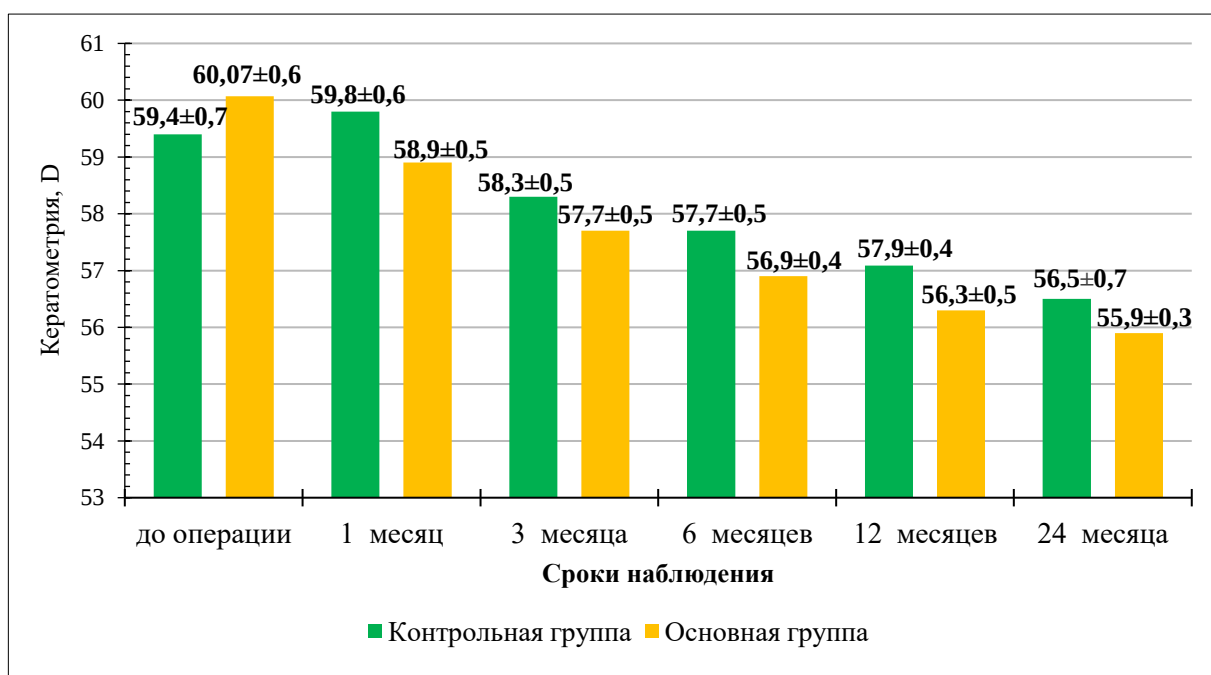


Рисунок 3.2.10 - Динамика изменения среднего значения кератометрии (в D) пациентов с кератэктазиями до и после процедуры кросслинкинга коллагена роговицы.

В контрольной группе, где проводили стандартный кросслинкинг наблюдается постепенное снижение преломляющей силы роговицы, и эта динамика прослеживается в течение всего периода наблюдений. К концу наблюдений после проведения кросслинкинга достоверно снижалась на 2,3 D в сравнении с данными кератометрии до вмешательства ($p < 0,001$).

В основной группе, где проводили экспресс кросслинкинг, также наблюдается изменение средней оптической силы роговицы ($p < 0,001$). Средние значения преломляющей силы роговицы уменьшилась на 4,17 D ($p < 0,001$) к 24 месяцу наблюдений.

Исходя от полученных данных видно, что предложенная нами методика экспресс кросслинкинга с интрастромальным введением рибофлавина и кислорода позволяет повысить эффективность фотомодификации путем

уменьшения преломляющей силы роговицы, и эти изменения пролонгированны во времени лучше, чем при стандартном кроссликинге.

Исследование рефрактометрии у пациентов с кератэктазиями до и после кроссликинга, проведенного по различным методикам. Имеющееся нарушение регулярности поверхности, которое сопровождается развитием неправильного астигматизма с большой разницей показателей и не постоянством данных - характерно для кератоконуса. Измерение рефракции в динамике является необходимым обследованием в обеих группах пациентов. Данные рефрактометрии отражаются в табл. 3.2.2.

Таблица 3.2.2 - Динамика изменений средней рефракции ($M \pm m$) после процедуры кроссликинга коллагена роговицы у пациентов с кератэктазиями в сроки наблюдения до 24 месяцев

Сроки наблюдения	Контрольная группа (n = 27)		Основная группа (n = 26)	
	сферический компонент рефракции ($M \pm m$), D	цилиндрический компонент рефракции ($M \pm m$), D	сферический компонент рефракции ($M \pm m$), D	цилиндрический компонент рефракции ($M \pm m$), D
До операции	-8,29 $\pm$ 0,6	-4,44 $\pm$ 0,5	-8,50 $\pm$ 0,5	-4,65 $\pm$ 0,4
1 месяц	-7,69 $\pm$ 0,4	-4,29 $\pm$ 0,4	-8,15 $\pm$ 0,6	-4,57 $\pm$ 0,5
3 месяца	-7,55 $\pm$ 0,5	-4,14 $\pm$ 0,3	-7,69 $\pm$ 0,6	-4,69 $\pm$ 0,4
6 месяцев	-7,66 $\pm$ 0,5	-4,37 $\pm$ 0,4	-7,69 $\pm$ 0,6	-4,42 $\pm$ 0,5
12 месяцев	-7,74 $\pm$ 0,5	-4,58 $\pm$ 0,5	-7,76 $\pm$ 0,6	-4,46 $\pm$ 0,5
24 месяца	-7,59 $\pm$ 0,5	-4,66 $\pm$ 0,4	-7,8 $\pm$ 0,6	-4,26 $\pm$ 0,4

В контрольной группе с проведенным стандартным кроссликингом выявлено отчетливое снижение сферического компонента к 1-му месяцу наблюдений, в последующие сроки наблюдения значительных колебаний не наблюдается ($p < 0,001$). Колебания цилиндрического компонента рефракции в контрольной группе не

претерпели значительных изменений. Сферический компонент рефракции в основной группе не претерпел значимых изменений в динамике. Отмечается снижение величины астигматизма к 24-му месяцу наблюдений по сравнению с исходными значениями по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$).

Исследование внутриглазного давления у пациентов с кератэктазиями после процедуры кросслинкинга, проведенного по различным методикам. Имеются данные, что при кератоконусе происходит изменение ВГД, которое отражает биомеханические свойства роговицы. Измерение ВГД по А. Н. Маклакову, грузом 10 г считается исследованием выбора при кератэктазиях. Нормой ВГД в КР по А. Н. Маклакову считается 15-26 мм рт. ст. В контрольной и основной группах производили измерение ВГД для изучения влияния кросслинкинга в сравниваемых методиках. Рисунок 3.2.11 отражает данные среднего значения ($M \pm m$) ВГД.

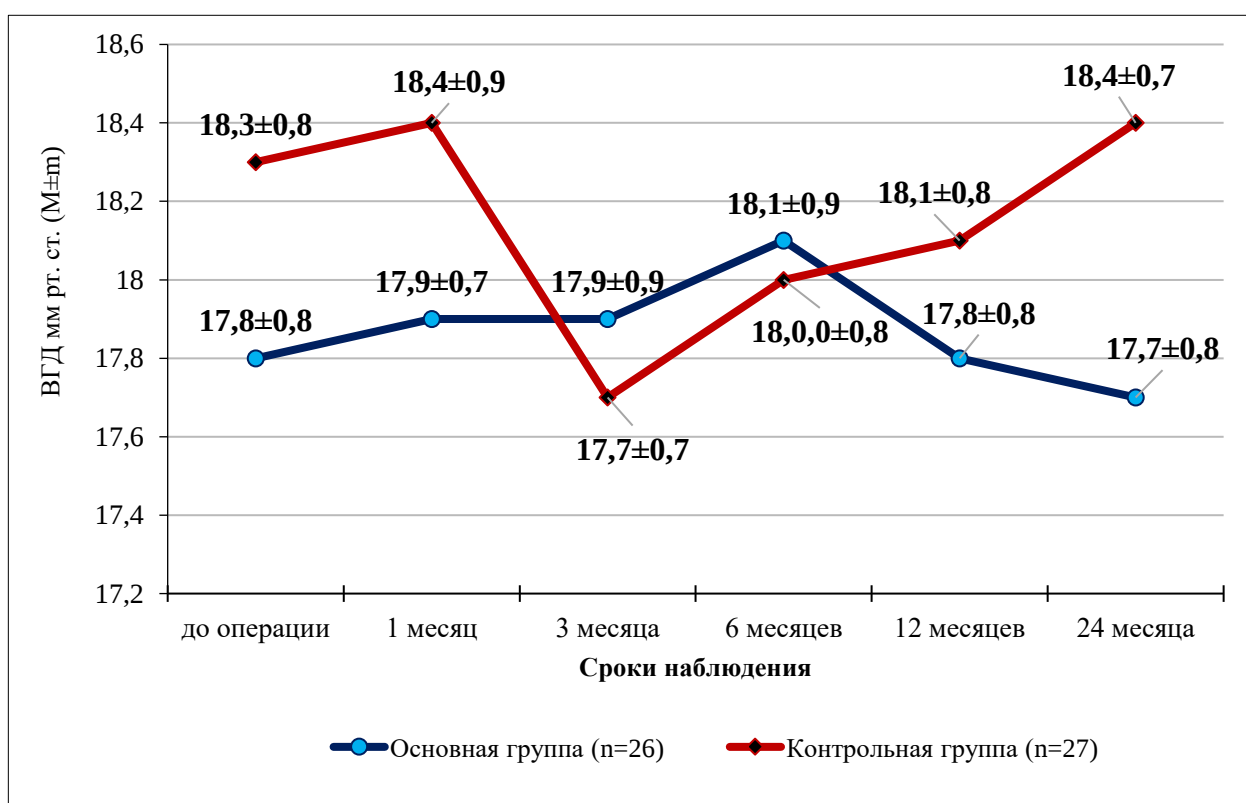


Рисунок 3.2.11 - Средние значения ($M \pm m$) ВГД при влиянии кросслинкинга в сравниваемых методиках.

Диаграмма рисунка 3.2.11 отражает, что в контрольной и основной группах значимых изменений ВГД не наблюдается ($p < 0,001$). Интрастромальное введение фотосенсибилизатора и кислорода не выявило повышения внутриглазного давления за весь период наблюдений и находились в пределах статистической нормы.

Исследование кератопахиметрии у пациентов с кератэктазиями до и после процедуры кросслинкинга, проведенного по различным методикам. Для кератэктазий измерение толщины роговицы является специфическим методом исследования. В норме показатели кератопахиметрии от 420 до 650 мкн, истончение роговицы происходит при миопии и астигматизме. Для диагностики истончения роговицы используют показатель разности толщин (ΔT) и дифференциальный показатель толщин роговицы (ДПТР). Нормальное значение ДПТР не превышает 1,0, а при кератэктазиях данные показателя увеличиваются. Измерение кератопахиметрии проводили с помощью оптического томографа Cirrus HD OCT 300 (Carl Zeiss, Германия). Измеряли толщину роговицы в самой тонкой зоне (на вершине кератоконуса) и по периферии.

Одной из задач нашего исследования является показать возможность применения кросслинкинга с введением кислородно-рибофлавиновой смеси интрастромально на роговицах толщиной менее 400 мкн. В нашем исследовании 9 пациентов из основной группы (11 глаз - 42,3%) с толщиной роговицы менее 400 мкн. Данные кератопахиметрии приведены в табл. 3.2.3.

В контрольной группе средние значения пахиметрии на вершине кератоконуса достоверно уменьшились к 1, 3 и 6 месяцам ($p < 0,001$). Показатели средней периферии роговицы истончались в сроки 1 и 3 месяца. К 24 месяцу наблюдения оба эти показателя стабилизировались после процедуры кросслинкинга проведенного по Дрезденскому протоколу.

Таблица 3.2.3 - Показатели средних толщин роговицы ($M \pm m$) на вершине кератэктазии и на периферии

Показатель	До процедуры	1 месяц	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев	24 месяца
Контрольная группа, n = 27						
Толщина роговицы на вершине кератоконуса, мкм	472,3 $\pm$ 4,2	450,2 $\pm$ 4,12* [^]	452,2 $\pm$ 5,2*	463,1 $\pm$ 2,51* [^]	467,8 $\pm$ 3,25	470,3 $\pm$ 4,53
Толщина роговицы на периферии, мкм	601,2 $\pm$ 5,41	586,4 $\pm$ 3,24	583,7 $\pm$ 2,25*	591,5 $\pm$ 7,21	594,6 $\pm$ 4,12	599,2 $\pm$ 8,83
▲ Т	128,6 $\pm$ 4,23	136,2 $\pm$ 4,0* [^]	131,5 $\pm$ 3,41	128,4 $\pm$ 5,21	126,8 $\pm$ 2,1	128,9 $\pm$ 4,25
ДПТР	1,04	1,05	1,08	1,04	1,04	1,03
Основная группа, n = 26						
Толщина роговицы на вершине кератоконуса, мкм	423,5 $\pm$ 8,86	424,1 $\pm$ 7,83	420,4 $\pm$ 6,21	432,5 $\pm$ 3,24	448,7 $\pm$ 6,27* [^]	458,7 $\pm$ 7,81* [^]
Толщина роговицы на периферии, мкм	551,7 $\pm$ 2,6	558,7 $\pm$ 5,24	550,4 $\pm$ 5,41	573,4 $\pm$ 6,28* [^]	578,4 $\pm$ 4,75*	562,5 $\pm$ 3,25
▲ Т	128,2 $\pm$ 5,4	134,6 $\pm$ 4,42	130,0 $\pm$ 1,23	140,9 $\pm$ 2,4* [^]	129,7 $\pm$ 4,12	103,8 $\pm$ 4,14* [^]
ДПТР	1,02	1,03	1,03	1,05	1,03	1,02

Примечание:

1. * $p < 0,001$ - статистически достоверные изменения в сравнении с исходными данными;
2. *[^] $p < 0,001$ - статистически достоверные изменения в сравнении с предыдущим осмотром.
3. ▲ Т - показатель разности толщины роговицы.

В основной группе исходное значение пахиметрии было меньше и составило $423,5 \pm 8,86$ мкм, по сравнению с контрольной $472,3 \pm 4,2$ мкм, это связано с тем, что экспресс кросслинкинг был проведен пациентам с толщиной роговицы менее 400 мкм на вершине кератэктазий. На вершине кератэктазий средние значения пахиметрии менялись в сроки 6, 12 и 24 месяца ($p < 0,001$). Увеличение средних значений пахиметрии происходит к 24-му месяцу по сравнению с исходными значениями ($p < 0,001$). Изменения толщины средней периферии происходили аналогичным образом, к концу исследования происходили статистически значимые изменения.

В течении всего исследования дифференцированный показатель толщины роговиц менялся незначительно, его использовали как дополнительный метод подтверждения кератэктазий.

Исследование упруго-прочностных свойств роговицы у пациентов с кератэктазиями до и после кросслинкинга проведенного по различным методикам. Биомеханическую стабильность (прочность) роговой оболочки определяет сила поперечных связей коллагеновых волокон. Упругие свойства роговицы характеризуют фактор резистентности.

Кросслинкинг роговой оболочки применяется для увеличения поперечных связей коллагеновых волокон, поэтому исследование упругих свойств роговицы было включено в диссертационную работу.

Таблица 3.2.4 демонстрирует средние значения ($M \pm m$) фактора резистентности роговицы в обеих группах пациентов с кератэктазиями, в различные сроки наблюдения предложенных методик кросслинкинга в динамике (единица измерения - мм рт. ст.).

В контрольной группе с применением стандартного кросслинкинга наблюдается постепенное увеличение фактора резистентности (CHF) к 12-му месяцу 14,7 и незначительным снижением к 24-му месяцу наблюдений.

Таблица 3.2.4 - Средние значения ($M \pm m$) фактора резистентности роговицы в обеих группах пациентов с кератэктазиями, (мм рт. ст.)

Сроки наблюдения	Значение фактора резистентности ($M \pm m$)	
	контрольная группа, (n = 27)	основная группа, (n = 26)
До операции	9,3±0,6	8,9±0,4
1 месяц	9,8±1,1	11,3±0,6* [^]
3 месяца	13,8±1,01* [^]	12,07±0,7* [^]
6 месяцев	14,5±0,8*	13,8±0,9* [^]
12 месяцев	14,7±0,5*	14,9±0,8* [^]
24 месяца	14,5±0,5*	15,4±0,7* [^]

Примечание:

1. * $p < 0,001$ - статистически значимые изменения в сравнении с исходными данными;
2. *[^] $p < 0,001$ - статистически значимые изменения в сравнении с предыдущим осмотром.

В отличие от контрольной, в основной группе с применением интрастромального введения кислородно-рибофлавиновой смеси наблюдается неуклонный рост показателя резистентности до 24 месяцев - 15,4, который на 0,9 больше по сравнению с контрольной группой. Наблюдается корреляция ($r=0,65$) в основной группе между повышением резистентности и наиболее низкими значениями кератометрии.

Эндотелиальная биомикроскопия у пациентов с кератэктазиями до и после кросслинкинга, проведенного по различным методикам. Этиопатогенез кератэктазий до конца еще не изученный вопрос, исследование заднего эпителия (эндотелия) роговицы может дать ответы на данный вопрос.

Безопасность проведения кросслинкинга по стандартному протоколу *in vitro* и *in vivo* отражает эндотелиоскопия.

Прозрачность роговой оболочки обеспечивается эндотелием роговицы, важна структурная организация клетки, характер межклеточных соединений и

расположение клеток эндотелия. Клетки эндотелия роговицы обеспечивают поддержание постоянного гидростатического давления стромы роговицы. Имеются данные, что количество эндотелиальных клеток у взрослого человека ограничено (порядка 500000) и с возрастом уменьшается [59]. Значительное уменьшение клеток эндотелия происходит в первые годы жизни, что связано с ростом роговой оболочки ребенка. Нормой для взрослого человека считается в среднем не менее 2500 на мм² с вариабельностью в популяции от 2000 до 3000.

Таблица 3.2.5 демонстрирует, что значимых изменений со стороны эндотелия в контрольной и основной группах не происходит. Данные плотности эндотелия находятся в пределах нормальных единиц. Это свидетельствует об отсутствии пагубного воздействия ультрафиолетового облучения на эндотелий роговицы в контрольной и основной группах.

Таблица 3.2.5 - Среднее значение ($M \pm m$) плотности эндотелиальных клеток у пациентов с кератэктазиями до и после проведения кросслинкинга

Сроки наблюдения	Плотность эндотелиальных клеток на мм ²		Достоверность различий, Р
	контрольная группа (n = 27)	основная группа (n = 26)	
До операции	2770±119,0	2433±73,2	>0,05
1 месяц	2750±124,1	2396±72,2	>0,05
3 месяца	2755±128,6	2431±128,0	>0,05
6 месяцев	2709±139,5	2414±130,0	>0,05
12 месяцев	2692±137,4	2447±143,6	>0,05
24 месяца	2749±117,1	2424±143,2	>0,05

Клинический пример № 1

Больной К., 28 лет. Кератоконус выявлен 3 года назад. Обратился в отделение Микрохирургии глаза № 2 НГ МЗ КР с жалобами ухудшение зрения, особенно на левом глазу, часто менял очки, которые помогали временно, в последнее время не может носить очки.

При осмотре 02.09.2015 г.:

Визометрия:

OD = 0,02 - 0,03;

OS = 0,4 с/к sph (-) 1,0 D cyl (-) 3.5 ax 90° = 0,5-0,6.

Рефрактометрия:

OD не определяется;

OS sph (-) 1,5 D cyl (-) 3,75 ax 95°.

Тонометрия:

TOD 17 - 18 мм рт. ст.;

TOS 16 - 18 мм рт. ст.

Кератопахиметрия:

OD 353 мкм в центральной зоне, на периферии - 519 мкм;

OS 425 мкм в центральной зоне, на периферии - 538 мкм.

Эндотелиальная микроскопия:

OD количество эндотелиальных клеток 3155 в кл/мм²;

OS количество эндотелиальных клеток 3219 в кл/мм² (рисунок 3.2.12).



Рисунок 3.2.12 - Больной К. (28 лет), клинический осмотр, показатели эндотелиальной микроскопии.

Кератотопография:

OD 66,7 D axis 110° 50,42 D axis 20° астигматизм 16,6 D;

OS 49,52 D axis 18° 41,25 D axis 90° астигматизм 3,5 D (рисунок 3.2.1.8.2).

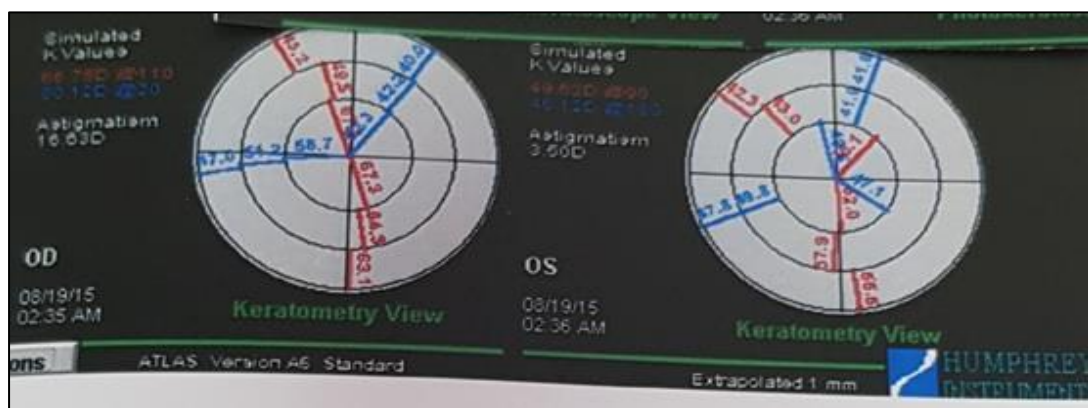


Рисунок 3.2.12 - Больной К. (28 лет), клинический осмотр, показатели кератометрии.

На основании проведенного обследования и полученных данных больному К. (28 лет) был поставлен клинический диагноз: хронический кератоконус III стадии правого глаза и II стадии левого глаза.

04.09.2015 г. Проведен кросслинкинг коллагена роговицы по стандартному Дрезденскому протоколу левого глаза.

При обследовании через 12 месяцев после вмешательства:

Визометрия:

OD = 0,02 -0,03 н/к;

OS = 0,4 с/к sph (-) 1,0 D cyl (-) 3,5 ax 90°= 0,5-0,6.

Рефрактометрия:

OD не определяется;

OS sph (-) 1,5 D cyl (-) 3,75 ax 90°.

Тонометрия:

TOD 18 - 20 мм рт. ст.;

TOS 19 - 20 мм рт. ст.

Кератопахиметрия:

OD 351 мкм в центральной зоне, на периферии - 516 мкм;

OS 419 мкм в центральной зоне, на периферии - 532 мкм.

Кератотопография:

OD 67,6 D axis 115° 51,32 D axis 22° астигматизм 16,3 D;

OS 50,32 D axis 20° 41,25 D axis 950 астигматизм 3,8 D.

Эндотелиальная микроскопия:

OD количество эндотелиальных клеток 3055 в мм²;

OS количество эндотелиальных клеток 3095 в мм².

Заключение по клиническому примеру № 1: из данных, полученных в клиническом примере, видно стабилизирующий эффект кросслинкинга проведенного по стандартному Дрезденскому протоколу (как минимум в сроки до 12 месяцев включительно), это отражают значения визометрии, рефрактометрии, кератотопографии. Однако наблюдался дискомфорт, который связан наличием роговичного синдрома, он развивается вследствие необходимой деэпителизации для насыщения роговицы рибофлавином. Роговичный синдром в раннем послеоперационном периоде, ограничил зрительную работоспособность. Пациенту понадобился больничный лист на неделю.

Клинический пример 2

Больная О., 26 лет. У пациентки выявлен кератоконус еще 2 года назад и в последенне время зрение ухудшается, очки помогают только временно. Обратилась в отделение Микрохирургии глаза № 2 НГ МЗ КР с жалобами на снижение зрения правого глаза, а также непереносимость очков.

При осмотре 05.07.2015 г.

Визометрия:

OD = 0,1 с/к (-)5,25 D cy1. (-) 4,0 D axis 95° 0,4-0,5;

OS = 0,8-0,9 н/к.

Рефрактометрия:

OD Sph (-) 5,75 D cy1(-) 4,25 D axis 102°;

OS Sph (-) 0,75 D cy1(-)1,25 D axis 5°.

Тонометрия:

TOD 17 - 18 мм рт. ст.;

TOS 18 - 19 мм рт. ст.

Кератопахиметрия:

OD в центральной зоне - 398 мкм, на периферии - 543 мкм;

OS в центральной зоне 453 мкм, на периферии - 595 мкм.

Эндотелиальная микроскопия:

OD - количество эндотелиальных клеток 4180 мм²;

OS - количество эндотелиальных клеток 3525 мм² (рисунок 3.2.14).

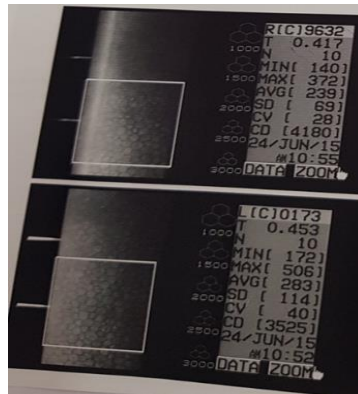


Рисунок 3.2.14 - Больная О. (26 лет), клинический осмотр, показатели эндотелиальной микроскопии.

Кератотопография:

OD 53,05 D axis 114° 49,2512 D axis 24° астигматизм 4,25 D;

DOS 48,00 D axis 90° 45,25 D axis 180° астигматизм 2,75 D (рисунок 3.2.15).

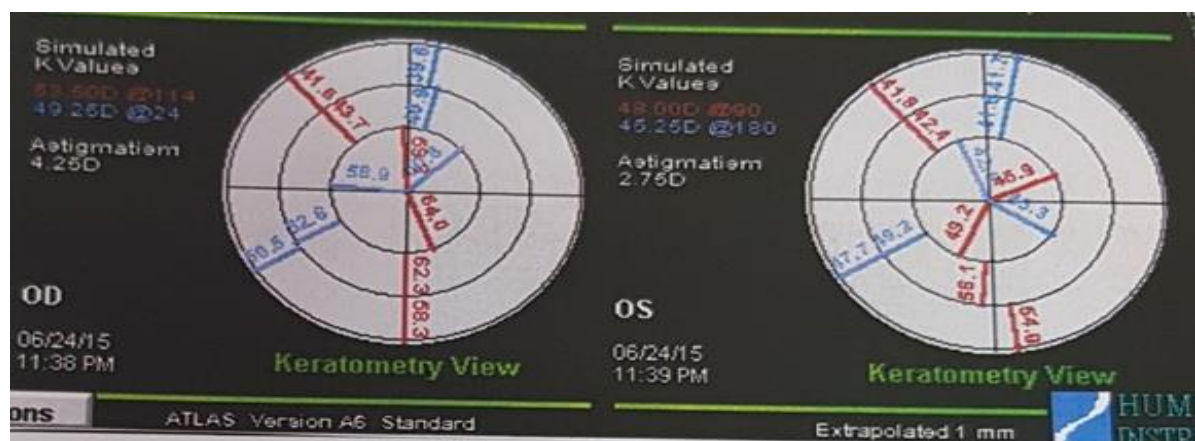


Рисунок 3.2.15 - Больная О. (26 лет), клинический осмотр, показатели кератометрии.

На основании обследования больной О. (26 лет) был поставлен клинический диагноз: хронический кератоконус II стадии правого глаза и I стадии левого

глаза.

07.07.2015 г. Проведен экспресс кросслинкинг роговицы с интрастромальным введением раствора рибофлавина и кислорода правого глаза.

При обследовании через 12 месяцев после вмешательства:

Визометрия:

OD = 0,1 с/к (-) 4,5,0 D cy1. (-) 3,5 D axis 95° = 0,7-0,8;

OS = 0,8-0,9 н/к.

Рефрактометрия:

OD Sph (-) 5,0 D cy1(-) 4,0 D axis 106°;

OS Sph (-) 0,1 D cy1(-) 1,25 D axis 8°.

Тонометрия:

TOD 18 - 17 мм рт. ст.;

TOS 17 - 18 мм рт. ст.

Кератопахиметрия:

OD 405 мкм в центральной зоне, на периферии - 548 мкм;

OS 446 мкм в центральной зоне, на периферии - 593 мкм.

Эндотелиальная микроскопия:

OD - количество эндотелиальных клеток 4173 кл/мм²;

OS - количество эндотелиальных клеток 3515 кл/мм².

Кератотопография:

OD 50,3 D axis 1120° 48,4 D axis 38° астигматизм 3,9 D;

OS 48,12 D axis 98° 46,12 D axis 188° астигматизм 2,1 D.

Заключение по клиническому примеру № 2: полученные данные визометрии, рефрактометрии, биомикроскопии, кератотопографии показывают преимущество экспресс кросслинкинга роговичного коллагена с интрастромальным введением раствора фотосенсибилизатора и кислорода над стандартным протоколом кросслинкинга. В раннем послеоперационном периоде признаков воспалительной реакции на глазу не наблюдалось. Восстановление пациентки было короче, уже вернулась к работе на 3-ий день после операции. К 12 месяцам после проведенного экспресс кросслинкинга острота зрения выше

исходной, выраженность астигматизма и данные кератометрии уменьшились больше, чем при стандартном кросслинкинге. Не наблюдались признаки повреждения эндотелия роговицы при проведении экспресс кросслинкинга, не было необходимости брать больничный лист на неделю.

Заключение к главе 3: на сегодняшний день возможности диагностики и лечения заболеваний органа зрения значительно расширились, увеличилась и частота встречаемости кератэктазий. Наше диссертационное исследование направлено на усовершенствование метода кросслинкинга. Применение кросслинкинга зарекомендовало себя как эффективный метод лечения кератэктазий. Стандартная методика имеет ряд препятствий, это дискомфорт, связанный с наличием дезэпителизации, который беспокоит пациентов в течении нескольких дней после процедуры, удаление эпителия подвергает риску развития инфекций в послеоперационном периоде.

Нами предложен метод кросслинкинга с насыщением стромы роговицы путем интрастромальной инъекции раствора фотосенсибилизатора и кислорода для того, чтобы укоротить процедуру кросслинкинга в отделении Микрохирургии глаза № 2 НГ МЗ КР [П 1., от 15.03.2018 г.]. Обоснованием для клинической апробации экспресс кросслинкинга послужила успешно проведенная экспериментальная работа, выполненная на 25 кроликах.

Данные биомикроскопии, исследования биомеханических свойств и морфологического исследования в эксперименте, свидетельствуют о большей эффективности и меньшей травматичности экспресс кросслинкинга по сравнению с стандартной методикой. После проведенного экспериментального исследования предложенная модификация кросслинкинга проведена в клинике у пациентов с кератэктазиями. Наблюдение за пациентами после проведенного кросслинкинга составило 24 месяца.

В клиническом исследовании проводили сравнение данных проявления хейза, визометрии, рефрактометрии, кератотопографии, пахиметрии, биомеханических свойств в контрольной группе с стандартным методом проведения кросслинкинга и экспресс кросслинкинга. Хейз был менее выражен

и меньше продолжителен при экспресс кросслинкинге, чем при стандартном кросслинкинге ($p < 0,001$). Чем выше проявления хейза, тем была ниже острота зрения ($r = 0,85$). Значения НКОЗ в опытной группе к 1-му и 3-му месяцу наблюдений снижались, затем отмечается неуклонный рост показателей, и значения превышали полученные в контрольной группе данные до 24 месяца ($p < 0,001$). Кератометрия в контрольной группе снизилась на 2,3 D, а при экспресс кросслинкинге на 3,9 D ($p < 0,001$). Отмечается снижение величины астигматизма при экспресс кросслинкинге к 24 месяцу наблюдений по сравнению с исходными значениями и по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$).

Данные пахиметрии в основной группе были исходно меньше, также прослеживается увеличение толщины роговицы к концу наблюдений. Фактор резистентности при экспресс кросслинкинге на 0,9 выше, чем при стандартной методике ($p < 0,001$). Наблюдается взаимосвязь между увеличением фактора резистентности и снижением значений кератометрии ($r = 0,65$). Пагубного воздействия на эндотелий не выявлено в обеих методиках.

Исходя из вышеизложенного можно сказать, что экспресс кросслинкинг с интрастромальным введением кислородно-рибофлавиновой смеси показал себя как безопасный и эффективный метод остановки прогрессирования кератэктазий даже при толщине менее 400 мкм.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В экспериментальном исследовании на кроликах обосновано применение усовершенствованной методики экспресс кросслинкинга с введением кислородно-рибофлавиновой смеси интрастромально на роговицах кроликов, что обеспечивается отсутствием этапа дезэпителизации, это объясняется ремоделированием стромы роговицы с образованием связей - мостиков между молекулами коллагена с сохранением внутренних структур глазного яблока.

2. Выявлено, что клинико-функциональные изменения характеризовались ареактивным течением послеоперационного периода с увеличением остроты зрения, снижением значений кератотопографии, стабильными данными рефрактометрии и внутриглазного давления, а также возрастанием фактора резистентности даже на тонких (400 мкм и менее) роговицах.

3. Применение модифицированного кросслинкинга роговицы с интрастромальным введением кислородно-рибофлавиновой смеси и уменьшением времени ультрафиолетового облучения сократило сроки реабилитации, увеличило остроту зрения в 46,0% случаев, увеличило толщину роговицы на 35,2 мкм, снизило силу преломления роговицы на 4,17 D, повысило фактор резистентности в 1,72 раза, что позволило добиться стойкой ремиссии заболевания в 95,6% случаев.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Разработанная нами методика кросслинкинга с интрастромальным введением кислородно-рибофлавиновой смеси является патогенетически обоснованной, позволяет равномерно насыщать роговицу рибофлавином, а присутствие кислорода позволяет уменьшить время облучения ультрафиолета.

2. Применение экспресс кросслинкинга актуально у пациентов с начальным кератоконусом и другими кератэктазиями при толщине роговиц 400 мкм и менее.

3. Экспресс кросслинкинг позволяет радикально уменьшить число осложнений связанных с необходимой деэпителизацией в стандартной методике.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. **Абугова, Т. Д.** Классификация и контактная коррекция кератоконуса [Текст] / Т. Д. Абугова // Федоровские чтения: сб. науч. ст. - М., 2011. - С. 98.
2. **Аветисов, С. Э.** Диагностика кератоконуса [Текст] / С. Э. Аветисов, К. Б. Першин, Н. Ф. Пашинова // Глаз. - М. : ООО «Апрель», 1999. - № 1. - С. 12-15.
3. **Аветисов, С. Э.** Кератоконус: новые (инновационные) подходы к изучению патогенеза, диагностике, коррекции и течению [Текст] / С. Э. Аветисов, Г. Б. Егорова / НИИ глазных болезней РАМН // XII Всероссийская Школа офтальмолога (РФ, Снегири, 15 марта 2013 г.): доклад. - М., 2013.
4. **Аветисов, С. Э.** Кератоконус: принципы диагностики, лазерного и хирургического лечения [Текст] / С. Э. Аветисов, Е. А. Каспарова, А. А. Каспарова // Новые технологии в лечении заболеваний роговицы: сб. науч. ст. - М, 2004. - С. 21-34.
5. **Аветисов, С. Э.** Кератоконус: современные подходы к изучению патогенеза, диагностике, коррекции и лечению [Текст] / С. Э. Аветисов // Вестник Офтальмологии. - М., 2014. - Т. 130, № 6. - С. 37-43.
6. **Аветисов, С. Э.** Кераторефракционная хирургия [Текст]: учеб. пособие / С. Э. Аветисов, В. Р. Мамиконян. - М.: ИПО «Полигран», 1993. - 120 с.
7. **Аветисов, С. Э.** О некоторых спорных вопросах диагностики раннего кератоконуса [Текст] / С. Э. Аветисов // Материалы 4-го Российского симпозиума по рефракционной и пластической хирургии глаза: сб. науч. тр. - М., 2002. - С. 3-6.
8. **Аветисов, С. Э.** Роль кислотности слезы и СУ-кофактора активности фермента лизилоксидазы в патогенезе кератоконуса [Текст] / С. Э. Аветисов, В. Р. Мамиконян, Н. А. Новиков // Вестник офтальмологии. - М., 2011. - № 2. - С. 3-8.
9. **Амансахатов, Ш.** Показания и эффективность кератопластики при

воспалительных процессах роговицы в Туркменской ССР [Текст]: дис. ... канд. техн. наук: 14.03.03 / Ш. Амансахатов. - Одесса, 1981. - 162 с.

10. **Астахов, Ю. С.** Влияние толщины и биомеханических свойств роговой оболочки на современные методы измерения внутриглазного давления [Текст] / Ю. С. Астахов, Е. Л. Акопов, В. В. Потемкин // VI Всероссийская школа офтальмолога: сб. науч. тр. ; под ред. проф. Е. А. Егорова. - М., 2007. - С. 28-39.

11. **Астрелин, М. Н.** Оценка безопасности кросслинкинга склеры с рибофлавином/UVA в эксперименте [Текст] / М. Н. Астрелин, В. К. Суркова // Офтальмология. - М., 2019. - Т. 16, № 1s. - С. 108-111.

12. **Балашевич, Л. И.** Клиническая корнеотопография и aberromетрия [Текст]: учеб. пособие / Л. И. Балашевич, А. Б. Качанов. - М.: ФГУ «МНТК Микрохирургия глаза», 2008. - 167 с.

13. **Бегимбаева, Г. Е.** Диагностика и хирургическое лечение начальных стадий кератоконуса [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.08 / Г. Е. Бегимбаева. - Алматы, 2002. - 24 с.

14. **Бикбов, М. М.** Конфокальная микроскопия при кератоконусе после одномоментной имплантации колец MyoRing и кросслинкинга роговицы [Текст] / М. М. Бикбов, В. К. Суркова, Г. М. Казакбаева / Точка зрения. Восток - Запад. - Уфа, 2021. - № 1. - С. 21-25.

15. **Бикбов, М. М.** Молекулярно-клеточные механизмы ультрафиолетового кросслинкинга роговицы [Текст] / М. М. Бикбов, А. Р. Халимов / Точка зрения. Восток - Запад. - Уфа, 2021. - № 4. - С. 48-54.

16. **Бикбов, М. М.** Результаты клинического применения устройства для перекрестного связывания коллагена роговицы «Уфалинк» [Текст] / М. М. Бикбов, А. Р. Халимов, Г. М. Бикбова // Рефракционная хирургия и офтальмология. - М., 2009. - № 2. - С. 14-17.

17. **Бикбов, М. М.** Экспериментальное обоснование кросслинкинга склеры [Текст] / М. М. Бикбов, М. Н. Астрелин // Точка зрения. Восток - Запад. - Уфа, 2021. - № 1. - С. 56-61.

18. **Бикбов, М. М.** Эктазии роговицы (патогенез, патоморфология, клиника, диагностика, лечение) [Текст]: монография / М. М. Бикбов, Г. М. Бикбова. - М.: «Офтальмология», 2011. - 168 с.

19. **Бикбова, Г. М.** Результаты хирургического лечения кератоконуса методами сквозной и эпикератопластики [Текст] / Г. М. Бикбова, М. М. Бикбов // Офтальмология. - М., 2006. - Т. 3, № 3. - С. 30-32.

20. **Бикбова, Г. М.** Рефракционная и лечебная кератопластика при кератоконусе [Текст] / Г. М. Бикбова // Материалы VII Межд. научн.-практ. конф. «Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии»: сб. науч. тр. - М., 2006. - С. 37-40.

21. **Бикбова, Г. М.** Эпикератопластика с использованием незамороженной донорской роговицы в течении кератоконуса [Текст]: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.08 / Г. М. Бикбова. - М., 2008. - 118 с.

22. **Бобровских, Н. В.** Оптические аберрации при кератоконусе и изучение возможностей их компенсации [Текст]: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.08 / Н. В. Бобровских. - М., 2009. - 123 с.

23. **Бубнова, И. А.** Изменение состояния прероговичной слезной пленки и глазной поверхности после кросслинкинга роговичного коллагена при кератоконусе [Текст] / И. А. Бубнова, К. Г. Саркисова / Вестник Офтальмологии. - М., 2022. - Т. 138, № 3. - С. 118-123.

24. **Бубнова, И. А.** Методы оценки и клиническое значение биомеханических свойств роговицы (клинико-экспериментальное исследование) [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.07 / И. А. Бубнова. - М., 2011. - 40 с.

25. **Бубнова, И. А.** Эпителиальные осложнения при различных протоколах кросслинкинга роговичного коллагена [Текст] / И. А. Бубнова, К. Г. Саркисова // Офтальмология. - М., 2021. - № 18(3S). - С. 740-745.

26. **Васильева, И. В.** Оценка эффективности различных модификаций кросслинкинга у пациентов с прогрессирующим кератоконусом при различной толщине роговицы [Текст] / И. В. Васильева, В. В. Егоров, А. В. Васильев //

Современные технологии в офтальмологии. - М., 2019. - № 2. - С. 23-26.

27. Влияние кросслинкинга роговичного коллагена на структуру роговицы при кератоконусе [Текст] / [И. А. Бубнова, З. В. Сурнина, В. В. Аверич, К. Г. Саркисова]. // Вестник офтальмологии. - М., 2020. - № 136(5). - С. 268-276.

28. **Егорова, Г. Б.** Возможности компенсации оптических аберраций при кератоконусе с помощью жестких газопроницаемых контактных линз [Текст] / Г. Б. Егорова, Н. В. Бобровских, О. А. Савочкина // Вестник офтальмологии. - М., 2010. - № 4. - С. 25-30.

29. **Злото, О.** Роговичный кросслинкинг при инфекционных кератитах [Текст]: реферат на статью / О. Zloto, I. S. Barequet, A. Weissman // Новое в офтальмологии. - М.: Офтальмология, 2020. - № 1. - С. 12-13.

30. Изменение структуры роговицы после применения кросслинкинга роговичного коллагена при кератоконусе [Текст] / [С. Э. Аветисов, И. А. Бубнова, З. В. Сурнина и др.]. // Медицинский Совет. - М., 2022. - № 6. - С. 226-233.

31. **Иомдина, Е. Н.** Экспериментальное укрепление роговицы и склеры путем повышения уровня поперечной связанности [Текст]: сб. тез. / Е. Н. Иомдина, Г. Воллензак // Биомеханика глаза. - М., 2007. - С. 87-93.

32. Использование фемтосекундного лазера VisuMax для проведения кросслинкинга роговичного коллагена [Текст] / [И. В. Богуш, К. Ю. Краснер, Р. Ш. Садрутдинов и др.]. // Офтальмохирургия. - М., 2020. - № 1. - С. 14-17.

33. **Исса, М. М.** Результаты имплантации интрастромальных роговичных сегментов при кератоконусе [Текст]: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.07 / Махмуд Мадар Исса. - М, 2012. - 132 с.

34. **Казакбаева, Г. М.** Тактика лечения и исходы осложнений имплантации интрастромальных колец MyoRing и кросслинкинга роговицы при кератоконусе [Текст] / Г. М. Казакбаева, В. К. Суркова // Точка зрения. Восток - Запад. - Уфа, 2021. - № 4. - С. 12-16.

35. **Кандаян, М. А.** К вопросу о заболеваемости кератоконусом и

инвалидизации вследствие его среди подростково-призывной молодежи республики Армении [Текст] / М. А. Кандаян, А. В. Егиазарян. - Вестник офтальмологии. - М., 2001. - Т. 117, № 3. - С. 42-43.

36. **Каспарова, Е. А.** Ранняя диагностика, лазерное и хирургическое лечение кератоконуса [Текст]: дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.08 / Е. А. Каспарова. - М., 2003. - 190 с.

37. **Каспарова, Е. А.** Современные представления об этиологии и патогенезе кератоконуса [Текст] / Е. А. Каспарова // Вестник офтальмологии. - М., 2002. - № 3. - С. 50-53.

38. Коллагеновый кросслинкинг при буллезной кератопатии: рандомизированное контролируемое исследование [Текст]: реферат на статью / [B. Nga Kwan Choy, A. Lap Ki Ng, M. Ming Zhu et al.]. // Новое в офтальмологии. - М.: Офтальмология, 2021. - № 2. - С. 11-12.

39. **Копаенко, А. И.** Кросслинкинг роговичного коллагена - современные тенденции в практическом применении [Текст] / А. И. Копаенко О. Г. Расин // Таврический Медико-Биологический Вестник. - Симферополь, 2020. - Т. 23, № 3. - С. 98-107.

40. **Корниловский, И. М.** Кросслинкинг роговицы излучением эксимерного лазера на аргон-фторе [Текст] / И. М. Корниловский // Точка зрения. Восток - Запад. - Уфа, 2021. - № 1. - С. 35-38.

41. **Корниловский, И. М.** Новый взгляд на кросслинкинг роговицы и его применение в офтальмологии [Текст] / И. М. Корниловский, А. П. Гиля, Р. Р. Хататаев, // Точка зрения. Восток - Запад. - Уфа, 2022. - № 2. - С. 27-33.

42. **Корниловский, И. М.** Новый взгляд на фотопротекцию и кросслинкинг в эксимерлазерной коррекции зрения [Текст] / И. М. Корниловский // Современные технологии в офтальмологии. - М., 2021. - № 5(40). - С. 132-136.

43. **Корниловский, И. М.** Эксимерлазерный топографически ориентированный кросслинкинг роговицы [Текст] / И. М. Корниловский, А. П. Гиля, Р. Р. Хататаев // Современные проблемы науки и образования. - Пенза:

Академия Естествознания, 2021. - № 2 - С. 128.

44. Коррекция индуцированных аметропий у пациентов с кератоконусом после эпикератопластики [Текст] / [М. М. Бикбов, Ю. К. Бурханов, А. Х. Исхакова и др.]. // Материалы конференции «Восток-Запад»: сб. науч. тр. - Уфа, 2013. - С. 67-69.

45. Кросслинкинг тонких роговиц: современное видение проблемы. Обзор литературы [Текст] / [М. М. Бикбов, Ю. А. Русакова, Э. Л. Усубов, Э. М. Рахимова]. // Acta Biomedica Scientifica. - Иркутск, 2020. - Т. 5, № 5. - С. 73-80.

46. Медикаментозная коррекция синдрома «сухого глаза» у пациентов с кератоконусом, перенесших процедуру кросслинкинга [Текст] / И. А. Бубнова, Г. Б. Егорова, В. В. Аверич, Т. С. Митичкина // Клиническая офтальмология. - М.: РМЖ, 2020. - Т. 20, № 2. - С. 67-71.

47. Методика акселерированного кросслинкинга с использованием защитного донорского лоскута роговицы в лечении прогрессирующего кератоконуса на «тонких» роговицах [Текст] / [А. В. Терещенко, И. Г. Трифаненкова, С. К. Демьянченко и др.]. // Офтальмохирургия. - М., 2021. - № 2. - С. 26-31.

48. Нетрансплантационные методы хирургического лечения острого и хронического кератоконуса [Текст] / [А. А. Каспаров, Ч. Джурулла-заде и др.]. // Вестник офтальмологии. - М., 1988. - Т. 104, № 1. - С. 22-26.

49. **Осипян, Г. А.** Полная стромопластика роговицы для лечения кератоконуса (экспериментально-клиническое исследование) [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.07 / Г. А. Осипян. - М, 2012. - 19 с.

50. **Островерхов, А. И.** Новая технология экспресс-кросслинкинга роговичного коллагена [Текст] / А. И. Островерхов, Н. А. Тургунбаев, М. К. Дикамбаева // Вестник Кыргызско-Российского Славянского Университета. - Бишкек, 2017. - Т. 17, № 3. - С. 112-113; То же: [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29114321>

51. **Островерхов, А. И.** Опыт комбинированного применения модифицированного кросслинкинга роговицы и аутоплазмы при лечении

вирусных кератитов [Текст] / А. И. Островерхов, О. Д. Джумагулов, Л. Б. Гогаева // Вестник Кыргызско-Российского Славянского Университета. - Бишкек, 2023. - Т. 23, № 1. - С. 88-91; То же: [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=50434711>

52. Оценка эффективности ускоренного коллагенового кросслинкинга в лечении эндотелиальной декомпенсации роговицы [Текст] / [С. Ю. Астахов, С. А. Новиков, С. С. Папанян, И. А. Рикс]. // Офтальмология. - М., 2020. - Т. 17, № 4. - С. 699-704.

53. Патент RU 2391951/C1 Российская Федерация. Способ прижизненного определения упругих свойств роговицы [Текст] / С. Э. Аветисов, И. А. Новиков, И. А. Бубнова, В. И. Сипливый, А. А. Антонов; ГУ НИИ Глазных болезней РАМН. - № 2008150567/14 ; заявл. 22.12.2008 ; опубл. 20.06.2010, Бюл. «Изобретения. Полезные модели». - № 17. – 8 с.

54. Патент RU 2768181 Российская Федерация. Способ проведения кросслинкинга роговичного коллагена [Текст] / С. Б. Измайлова, Д. А. Яркин, А. З. Цыганов; МНТК «Микрохирургия глаза им. С. Н. Федорова». - № 2021123995 ; заявл. 12.08.2021 ; опубл. 02.09.2022, Бюл. 25. - 8 с.

55. Пенкина, А. В. Комбинированное лечение кератоконуса: фемтолазерная имплантация интрастромальных роговичных сегментов в сочетании с кросслинкингом роговичного коллагена [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.07 / А. В. Пенкина. - М, 2012. - 25 с.

56. Первый опыт полной стромопластики - пересадки роговой оболочки [Текст] / [М. М. Краснов, А. А. Каспаров, В. Р. Мамиконян, И. В. Филоненко]. // Вестник офтальмологии. - М., 1989. - Т. 105, № 3. - С. 19-24.

57. Перспективы использования фотомодификации роговичного коллагена в офтальмологии [Текст] / [Н. А. Тургунбаев, М. А. Медведев, А. И. Островерхов и др.]. // Вестник Кыргызско-Российского Славянского Университета. - Бишкек, 2015. Т. 15, № 4. С. 163-164; То же: [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23838384>

58. Пири, А. Биохимия глаза [Текст]: книга / А. Пири, Р. Ван Гейнинген

; пер. с англ. Л. Зверева, Т. Шлопак. - М.: Медицина, 1968. - 400 с.

59. **Поляк, А. С.** Клинико-экспериментальное обоснование кросслинкинга коллагена роговицы в лечении начального кератоконуса [Текст]: дис. ... канд. мед. наук: 14.03.03, 14.01.07/ А. С. Поляк. -Б.,2014. -134с

60. Послойная пересадка роговицы с применение кросслинкинга в лечении кератоконуса [Текст] / [М. А. Медведев, Б. Х. Бебезов, Н. А. Тургунбаев, А. И. Островерхов]. // Вестник Авиценны. - Душанбе, 2020. - Т. 22, № 2. - С. 237-240; То же: [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=43824208>

61. Применение ультрафиолетового корнеального кросслинкинга при язвах роговицы и других кератопатиях у животных [Текст] / [Е. Н. Иомдина, Л. Ф. Сотникова, А. В. Гончарова и др.]. // Российский офтальмологический журнал. - М., 2019. - Т. 12, № 3. - С. 51-57.

62. **Пучковская, Н. А.** Кератоконус [Текст]: пособие / Н. А. Пучковская, З. Д. Титаренко. - Кишинев: Тимпул, 1990. - 70 с.

63. Результаты лечения пеллюцидной маргинальной дегенерации роговицы методом роговичного кросслинкинга [Текст] / [М. М. Бикбов, В.К. Суркова, А. Р. Халимов, Э. Л. Усубов]. // Вестник офтальмологии. - М.: Медиа Сфера, 2017. - № 3. - С. 58-64.

64. Результаты экспериментального исследования устройства для ультрафиолетового кросслинкинга роговицы «УФалинк Квант» [Текст] / [А. Р. Халимов, Н. Е. Шевчук, В. К. Суркова и др.]. // Точка зрения. Восток - Запад. - Уфа, 2020. - № 1. - С. 14-17.

65. **Семенова, А. Л.** Клинико-лабораторная диагностика ранних стадий кератоконуса [Текст]: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.08 / А. Л. Семенова. - М., 2009. - 109 с.

66. **Слонимский, А. Ю.** Сквозная кератопластика и эксимерлазерная коррекция посткератопластических аметропий [Текст] / А. Ю. Слонимский // Материалы научн.-практ. конф. «Новые технологии в течении роговицы»: сб. науч. тр. - М, 2004. - С. 72-74.

67. **Слонимский, Ю. Б.** Кератоконус. Современные представления о болезни, тактика ведения больных, радикальная хирургия [Электронный ресурс] / Ю. Б. Слонимский, А. Ю. Слонимский. - 2008. - Режим доступа: <https://www.sfe.ru/info/stati/keratokonus/>

68. Современные предпосылки создания искусственного аналога стромы роговицы на основе коллагенового материала [Текст] / [А. Ю. Андреев, Е. О. Осидак, С. Э. Аветисов и др.]. // Вестник офтальмологии. - М., 2022. - Т. 138, № 5-2. - С. 253-259.

69. Состояние прекорнеальной слезной пленки после кросслинкинга роговичного коллагена при кератоконусе (предварительное сообщение) [Текст] / [Г. В. Воронин, И. А. Бубнова, В. В. Аверич, К. Г. Саркисова]. // Вестник офтальмологии. - М., 2021. - Т. 137, № 5. - С. 224-230.

70. Среднесрочные результаты «экспресс кросслинкинга» при кератоконусе [Текст] / [А. И. Островерхов, М. А. Медведев, Б. М. Мамытова и др.]. // Медицина Кыргызстана. - Бишкек, 2018. - № 4. - С. 61-63; То же: [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36493427>

71. Стандартный кросслинкинг роговичного коллагена в сравнении с одномоментной топографически ориентированной фоторефракционной кератэктомией в сочетании с ускоренным кросслинкингом роговичного коллагена в лечении кератоконуса I-II стадии [Электронный ресурс] / [А. В. Иванова, А. С. Складорова, К. Б. Летникова и др.]. // Точка зрения. Восток - Запад. – Уфа, 2020. - № 2. – Режим доступа: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2020-2-36-39>

72. **Тургунбаев, Н. А.** Опыт применения комбинации глубокой послойной кератопластики с кросслинкингом в лечении буллезной кератопатии [Текст] / Н. А. Тургунбаев, А. И. Островерхов. // Вестник Кыргызской Государственной Медицинской Академии. - Бишкек, 2017 - № 4. С. 119-120; То же: [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30741387>

73. **Тургунбаев, Н. А.** Применение кросслинкинга в лечении пеллюцидной дегенерации роговицы [Текст] / Н. А. Тургунбаев, М. А. Медведев, А. И. Островерхов // Вестник Кыргызско-Российского Славянского Университета. - Бишкек, 2017. - Т. 17, № 3. - С. 128-129; То же: [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29114325>

74. Ультрафиолетовый кросслиндинг в лечении кератоконуса при существенном уменьшении толщины роговицы [Текст] / [Н. С. Анисимова, С. И. Анисимов, Н. Ф. Шилова и др.]. // Вестник Офтальмологии. - М., 2020. - № 2. - С. 99-106.

75. **Усубов, Э. Л.** Применение РАСК-кросслинкинга при инфекционных кератитах и неэффективности местной консервативной терапии (клинические случаи) [Текст] / Э. Л. Усубов, Ю. А. Русакова, А. Э. Бабушкин // Точка зрения. Восток - Запад. Уфа, 2022. - № 2. - С. 81-85.

76. **Холодов, Л. Е.** Клиническая фармакокинетика [Текст]: учебник для медвузов / Л. Е. Холодов, В. П. Яковлев. - М.: Медицина, 1985. - 463 с.

77. **Элиф, Э.** Эффективность роговичного кросслинкинга при микробном кератите [Текст] / Э. Элиф // Точка зрения. Восток - Запад. - Бишкек, 2019. - № 4. - С. 84-85.

78. **Abu-Amero, K. K.** Analysis of the VSX1 gene in keratoconus patients from Saudi Arabia [Text] / K. K. Abu-Amero, H. Kalantan, A. M. Al-Muammar // Mol. Vis. - 2011. - Vol. 17. - P. 667-672.

79. Acanthamoeba keratitis with perforation after corneal crosslinking and bandage contact lens use [Text] / [P. Rama, F. Di Matteo, S. Matuska et al.]. // J. Cataract Refract Surg. - 2009. - Vol. 35, N 4. - P. 788-791.

80. Acute corneal hydrops after intrastromal corneal ring segment implantation for keratoconus [Text] / [J. L. Guell, P. Verdaguer, D. Elies et al.]. // J. Cataract Refract Surg. - 2012. - Vol. 38, N 12. - P. 2192-2195.

81. **Agarwal, A.** Textbook on corneal topography (including pentacam and anterior segment OCT) [Text] / A. Agarwal, A. Agarwal, S. Jacob. - 2 edition - New Delhi: Jaypee Highlights, 2010. - 307 p.

82. **Al-Amry, M.** Histopathologic findings in two cases with history of intrastromal corneal ring segments insertion [Text] / M. Al-Amry, H. M. Alkatan // Middle East Afr. J. Ophthalmol. - 2011. - Vol. 18, N 4. - P. 317-319.
83. **Amayem, A. F.** Fluid lamellar keratoplasty in keratoconus [Text] / A. F. Amayem, M. Anwar // Ophthalmology. - 2000. - Vol. 107, N 1. - P. 76-80.
84. **Amayem, A. F.** Refractive and visual outcomes of penetrating keratoplasty versus deep anterior lamellar keratoplasty with hydrodissection for treatment of keratoconus [Text] / A. F. Amayem, I. M. Hamdi, M. M. Hamdi // Cornea. - 2013. - Vol. 32, N 4. - P. 2-5.
85. **Amsler, M.** Quelques donnees du probleme du keratocone [Text] / M. Amsler // Bull. Soc. Belge Ophthalmol. - 1961. - Vol. 129, N 26. - P. 331-354.
86. Anterior clear spaces in keratoconus [Text] / [M. B. Shapiro, M. M. Rodrigues, M. R. Mandel et al.]. // Ophthalmology. - 1986. - Vol. 93. - P. 1316-1319.
87. **Anwar, M.** Deep lamellar keratoplasty: surgical techniques for anterior lamellar keratoplasty with and without baring of Descemet's membrane [Text] / M. Anwar, K. D. Teichmann // Cornea. - 2002. - Vol. 21, N 4. - P. 374-383.
88. **Appiotti, A.** Treatment of keratoconus with laser in situ keratomileusis, photorefractive keratectomy, and radial keratotomies [Text] / A. Appiotti, M. Gualdi // J. Refract Surg. - 1999. - Vol. 15, 2 Suppl. - P. 240-242.
89. Applying wavefront sensors and corneal topography to keratoconus [Text] / [J. Marsack, T. Milner, G. Rylander et al.]. // Biomed Sci. Instrum. - 2002. - Vol. 38. - P. 471-476.
90. Arcuate keratotomies for high postoperative keratoplasty astigmatism performed with the intralase femtosecond laser [Text] / [L. Buzzonetti, G. Petrocelli, A. Laborante et al.]. // J. Refract Surg. - 2009. - Vol. 25, N 8. - P. 709-714.
91. **Arenas, E.** Intracorneal depot steroids for the treatment of corneal rejection after keratoplasty [Text] / E. Arenas, M. Navarro, M. A. Mieth // The Association for Research in Vision and Ophthalmology Inc. - 2004. - Vol. 79, N 2. - P. 75-79.
92. Association between acute corneal hydrops in patients with keratoconus

and mitral valve prolapse [Text] / [Z. Rabbanikhah, M. A. Javadi, P. Rostami et al.]. // Cornea. - 2011. - Vol. 30, N 2. - P. 154-157.

93. Association of polymorphisms in the hepatocyte growth factor gene promoter with keratoconus [Text] / [K. P. Burdon, S. Macgregor, Y. Bykhovskaya et al.]. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 2011. - Vol. 52, N 11. - P. 8514-8519.

94. Astigmatic keratotomy with the femtosecond laser: correction of high astigmatism after keratoplasty [Text] / [D. Kook, J. Bißhagen, O.K. Klaproth et al.]. // J. Ophthalmologie. - 2011. - Vol. 108, N 2. - P. 143-150.

95. **Barraquer, C. C.** Five-year results of laser in-situ keratomileusis (LASIK) after penetrating keratoplasty [Text] / C. C. Barraquer, T. Rodriguez-Barraquer // Cornea. - 2004. - Vol. 23, N 3. - P. 243-248.

96. Baseline factors predictive of incident penetrating keratoplasty in keratoconus [Text] / [M. O. Gordon, K. Steger-May, L. Szczotka-Flynn et al.]. // Am. J. Ophthalmol. - 2006. - Vol. 142, N 6. - P. 923-930.

97. **Bechara, S. J.** Sterile stromal melt of epikeratoplasty lenticule [Text] / S. J. Bechara, H. E. Grossniklaus, G. O. Waring // Arch. Ophthalmol. - 1992. - Vol. 110, N 11. - P. 1528-1529.

98. Bilateral infectious keratitis after implantation of intrastromal corneal air segments [Text] / [I. A. Chaudhry, A. A. Al-Ghamdi, O. Kirat et al.]. // Cornea. - 2010. - Vol. 29, N 3. - P. 339-341.

99. Bilateral progressive essential iris atrophy and keratoconus with coincident features of posterior polymorphous dystrophy: a case report and proposed pathogenesis [Text] / [S. D. Blair, D. Seabrooks, W. J. Shields et al.]. // Cornea. - 1992. - Vol. 11. - P. 255-261.

100. Binding sites for human interleukin 1 alpha, gamma interferon and tumor necrosis factor on cultured fibroblasts of normal cornea and keratoconus [Text] / [E. J. Fabre, J. Bureau, Y. Pouliquen et al.]. // Eur. J. Curr. Eye Res. - 1991. - Vol. 10. - P. 585-592.

101. Biomechanical evidence of the distribution of cross-links in corneas treated with the riboflavin and ultraviolet A light [Text] / [M. Kohlhaas, E. Spoerl,

T. Schilde et al.]. / J. Cataract Refract Surg. - 2006. - Vol. 32, N 2. - P. 279-283.

102. **Brenner, S.** Jadassohn-type anetoderma in association with keratoconus and cataract [Text] / S. Brenner, P. Nemet, C. Legum // Ophthalmologica. - 1977. - Vol. 174, N 4. - P. 181-184.

103. **Buzard, K. A.** Corneal transplant for keratoconus: results in early and late disease [Text] / K. A. Buzard, B. R. Fundingsland // J. Cataract Refract Surg. - 1997. - Vol. 23, N 3. - P. 398-406.

104. **Buzard, K. A.** Treatment of mild to moderate keratoconus with laser in situ keratomileusis [Text] / K. A. Buzard, A. Tuengler, J. L. Febbraro // J. Cataract Refract Surg. - 1999. - Vol. 25, N 12. - P. 1600-1609.

105. **Cairns, G.** Orbscan computerized topography: attributes, applications, and limitations [Text] / G. Cairns, C. N. J. McGhee // Cataract Refract Surg. - 2005. - Vol. 31, N 1. - P. 205-220.

106. **Castoviejo, R. C.** Keratoplasty in the treatment of keratoconus [Text] / R. C. Castoviejo // Arch. ophthalmol. - 1949. - V. 42. - P. 776.

107. Changes in collagen orientation and distribution in keratoconus corneas [Text] / [K. M. Meek, S. J. Tuft, Y. Huang et al.]. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 2005. - Vol. 46, N 6. - P. 1948-1956.

108. Changes in the balance of the tissue inhibitor of matrix metalloproteinases (TIMPs)-1 and -3 may promote keratocyte apoptosis in keratoconus [Text] / [F. J. Matthews, S. D. Cook, M. A. Majid et al.]. // Exp. Eye Res. - 2007. - Vol. 84, N 6. - P. 1125-1134.

109. Clinical features of atopic keratoconjunctivitis [Text] / [S. J. Tuft, D. M. Kemeny, J. K. Dart et al.]. // Ophthalmology. - 1991. - Vol. 98. - P. 150-158.

110. Clinical grading of post-LASIK ectasia related to visual limitation and predictive factors for vision loss [Text] / [L. F. Brenner, J. L. Alio, A. Vega-Estrada et al.]. // J. Cataract Refract Surg. - 2012. - Vol. 38, N 10. - P. 1817-1826.

111. Coated microneedles for drug delivery to the eye [Text] / [J. Jiang, H. S. Gill, D. Ghate et al.]. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 2007. - Vol. 48, N 9. - P. 4038 - 4043.

112. Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in keratoconus: long-term results [Text] / [F. Raiskup-Wolf, A. Hoyer, E. Spoerl et al.]. // J. Cataract Refract Surg. - 2008. - Vol. 34, N 5. - P. 796-801.

113. Collagen crosslinking with ultraviolet-A and hypoosmolar riboflavin solution in thin corneas [Text] / [F. Hafezi, M. Mrochen, H. P. Iseli et al.]. // J. Cataract Refract Surg. - 2009. - Vol. 35, N 4. - P. 621-624.

114. Collagen fiber diameter in the rabbit cornea after collagen crosslinking by riboflavin/UVA [Text] / [G. Wollensak, M. Wilsch, E. Spoerl, T. Seiler]. // Cornea. - 2004. - Vol. 23, N 5. - P. 503-507.

115. Collagen fibrils in the human corneal stroma: structure and aging [Text] / [A. Doxer, K. Misof, B. Grabner et al.]. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 1998. - Vol. 39, N 3. - P. 644-648.

116. Comparative stress strain measurements of human corneas after transepithelial UV-A induced cross-linking: impregnation with iontophoresis, different riboflavin solutions and irradiance power [Text] / [R. Vinciguella, E. Spoerl, M. R. Romano et al.]. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 2012. - Vol. 53. - P. 1518.

117. Complications of corneal cross-linking [Text] / [T. G. Seiler, G. Schmidinger, I. Fischinger et al.]. // J. Ophthalmol. - 2013. - Vol. 110, N 7. - P. 639-644.

118. Complications of radial keratotomies: eyes with keratoconus and late wound dehiscence [Text] / [L. Durand, J.P. Monnot, C. Burillon et al.]. // Refract Corneal Surg. - 1992. - Vol. 8, N 4. - P. 311-314.

119. Confocal microscopy identification of keratoconus associated with posterior polymorphous corneal dystrophy [Text] / [C. Mazzotta, S. Baiocchi, O. Caporossi et al.]. // J. Cataract Refract. Surg. - 2008. - Vol. 34, N 2. - P. 318-321.

120. Corneal collagen cross-linking for ectasia after LASIK and photorefractive keratectomy: long-term results [Text] / [O. Richoz, N. Mavroukakis, B. Pajic et al.]. // Ophthalmology. - 2013. - Vol. 120, N 7. - P. 1354-1359.

121. Corneal collagen crosslinking in progressive keratoconus: multicenter results from the French National Reference Center for Keratoconus [Text] / [D. Asri,

D. Touboul, P. Fourniè et al.]. // J. Cataract Refract Surg. - 2011. - Vol. 37, N 12. - P. 2137-2143.

122. Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet A to treat induced keratectasia after laser in situ keratomileusis [Text] / [F. Hafezi, J. Kanellopoulos, R. Wiltfang et al.]. // J. Cataract Refract Surg. - 2007. - Vol. 33, N 12. - P. 2035-2040.

123. Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A irradiation in patients with thin corneas [Text] / [G. D. Kymionis, D. M. Portaliou, V. F. Diakonis et al.]. // Am. J. Ophthalmol. - 2012. - Vol. 153, N 1. - P. 24-28.

124. Corneal crosslinking: riboflavin concentration in corneal stroma exposed with and without epithelium [Text] / [S. Baiocchi, C. Mazzotta, D. Cerretani et al.]. // J. Cataract Refract Surg. - 2009. - Vol. 35, N 5. - P. 893-899.

125. Corneal ectasia after excimer laser keratorefractive surgery: histopathology, ultrastructure, and pathophysiology [Text] / [D. G. Dawson, J. B. Randleman, H. E. Grossniklaus et al.]. // Ophthalmology. - 2008. - Vol. 115, N 12. - P. 2181-2191.

126. Corneal ectasia after myopic laser in situ keratomileusis: a long term study [Text] / [L. Spadea, E. Cantera, M. Cortes et al.]. // Clin. Ophthalmol. - 2012. - Vol. 6. - P.1801-1813.

127. Corneal endothelial cytotoxicity of riboflavin/UVA treatment in vitro [Text] / [G. Wollensak, E. Spoerl, F. Reber et al.]. // Ophthalmic Res. - 2003. - Vol. 35, N 6. - P. 324-328.

128. Corneal melt of incisions overlying corneal ring segments: case series and literature review [Text] / [L. J. Kugler, S. Hill, D. Sztipanovits et al.]. // Cornea. - 2011. - Vol. 30, N 9. - P. 968-971.

129. Corneal thickness changes after corneal collagen crosslinking for keratoconus and cornealectasia: one-year results / [S. A. Greenstein, V. P. Shah, K. L. Fry et al.]. // J. Cataract Refract Surg. - 2011. - Vol. 37, N 4. - P. 691-700.

130. Corneal thickness indices discriminate between keratoconus and contact lens-induced corneal thinning [Text] / [S. C. Pflugfelder, Z. Liu, W. Feuer et al.]. //

Ophthalmology. - 2002. - Vol. 109, N 12. - P. 2336-2341.

131. Corneal transplantation at an ophthalmological referral center in Colombia: indications and techniques (2004-2011) [Text] / [V. Galvis, A. Tello, A. J. Gomez et al.]. // Open Ophthalmol. J. - 2013. - Vol. 7. - P. 30-33.

132. Correcting keratoconus with intra corneal rings [Text] / [J. Colin, B. Cochener, G. Savary et al.]. // J. Cataract Refract Surg. - 2000. - Vol. 26, N 8. - P. 1117-1122.

133. Crosslinking for recurrent keratoconus [Text] / [O. Richoz, J. S. Schutz, B. Pajic et al.]. // Ophthalmology. - 2012. - Vol. 119, N 4. - P. 878.

134. **Cullen, J. F.** Mongolism (Down's syndrome) and keratoconus [Text] / J. F. Cullen, H. G. Butler // Br. J. Ophthalmol. - 1963. - Vol. 47, N 6. - P. 321-330.

135. **Cursiefen, C.** Corneal crosslinking: "Safe and effective"? [Text] / C. Cursiefen // J. Ophthalmologe. - 2009. - Vol. 106, N 2. - P. 164-165.

136. **Dash, D. P.** Fine mapping of the keratoconus with cataract locus on chromosome 15q and candidate gene analysis [Text] / D. P. Dash, G. Silvestri, A. E. Hughes // Mol. Vis. - 2006. - Vol. 12. - P. 499-505.

137. Deep anterior lamellar keratoplasty in patients with keratoconus: big-bubble technique [Text] / [S. Feizi, M.A. Javadi, H. Jamali et al.]. // Cornea. - 2010. - Vol. 29, N 2. - P. 177-182

138. Detection of subclinical keratoconus using an automated decision tree classification [Text] / [A. Cohen, E. Doveh, M. R. Santhiago et al.]. // Am. J. Ophthalmol. - 2013. - Vol. 156, N 2. - P. 237-246.

139. Diagnosis of subclinical keratoconus using posterior elevation measured with 2 different methods [Text] / [U. de Sanctis, V. Aragno, P. Dalmaso et al.]. // Cornea. - 2013. - Vol. 32, N 7. - P. 911-915.

140. **Dobbins, K. R.** Trends in the indications for penetrating keratoplasty in the midwestern United States [Text] / K. R. Dobbins, F. W. Jr. Price, W. E. Whitson // Cornea. - 2000. - Vol. 19, N 6. - P. 813-816.

141. Does ethnic origin influence the incidence or severity of keratoconus? / [A. R. Pearson, B. Soneji, N. Sarvananthan, J. N. Sandford-Smith]. // Eye (Lond). -

2000. - Vol. 14, (Pt. 4). - P. 625-628.

142. **Dudakova, L.** The impairment of lysyl oxidase in keratoconus and in keratoconus - associated disorders [Text] / L. Dudakova, K. Jirsova // J. Neural Transm. - 2013. - Vol. 120, N 6. - P. 977-982.

143. **Edwards, M.** The genetics of keratoconus [Text] / M. Edwards, C. N. McGhee, S. Dean // Clin. Experiment. Ophthalmol. - 2001. - Vol. 29, N 6. - P. 345-351.

144. Effect of the synthetic NC-1059 peptide on diffusion of riboflavin across an intact corneal epithelium [Text] / [Y. Zhang, P. Sukthankar, J.M. Tomich et al.]. // Invest Ophthalmol Vis Sci. - 2012. - May 4. - Vol. 53. - N 6. - P. 2620-2629.

145. Effect of UV Irradiation on type I collagen fibril formation in neural collagen solutions [Text] / [J. M. Menter, A. M. Patta, R. M. Sayre et al.]. // Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. - 2001. - Vol. 17, N 3. - P. 114-120.

146. Effects of vernal and allergic conjunctivitis on severity of keratoconus [Text] / [A. K. Cingu, Y. Cinar, F. M. Turkcu et al.]. // Int. J. Ophthalmol. - 2013. - Vol. 6, N 3. - P. 370-374.

147. **Efron, N.** New perspectives on keratoconus as revealed by corneal confocal microscopy [Text] / N. Efron, J. Hollingsworth // Clin. Exp. Optom. - 2008. - V. 91, N 1. - P. 34-35.

148. **El-Raggal, T. M.** Riboflavin-ultraviolet A corneal cross-linking for keratoconus [Text] / T. M. El-Raggal // Middle East Afr. J. Ophthalmol. - 2009. - Vol. 16, N 4. - P. 256-259.

149. Endothelial cell damage after riboflavin-ultraviolet-A treatment in the rabbit [Text] / [G. Wollensak, E. Spoerl, M. Wilsh et al.]. // J. Cataract Refract Surg. - 2003. - Vol. 29. - P. 1786-1790.

150. Enzymatischer Nachweis der tiefenabhängigkeit der vernetzungswirkung von riboflavin/UVA in der Hornhaut [Text] / [T. Schilde, M. Koolhaas, E. Spoerl et al.]. // J. Ophthalmologe. - 2008. - Bd. 105, H. 2. - S. 165-169.

151. Evaluation of contact lens-induced changes in keratoconic corneas using

in vivo confocal microscopy [Text] / [G. Bitirgen, A. Ozkagnici, R.A. Malik et al.].
// Invest Ophthalmol. Vis. Sci. - 2013. - Vol. 54, N 8. - P. 5385 - 5391.

152. Evaluation of intrastromal injection of voriconazole as a therapeutic adjunctive for the management of deep recalcitrant fungal keratitis [Text] / [G. Prakasha, N. Sharmana, M. Goel et al.]. // Am. J. Ophthalmol. - 2008. - Vol. 146, N 1. - P. 56-59.

153. Evidence of apoptotic cell death in keratoconus [Text] / [R. M. Zaldaway, J. Wagner, S. Ching et al.]. // Cornea. - 2002. - Vol. 21. - P. 206-209.

154. Evidence of oxidative stress in human corneal diseases [Text] / [R. Buddi, B. Lin, S. R. Atilano et al.]. // J. Histochem. Cytochem. - 2002. - Vol. 50, N 3. - P. 341-351.

155. Expression of degradative enzymes and protease inhibitors in corneas with keratoconus [Text] / [L. Zhou, S. Sawaguchi, S.S. Twining et al.]. // Invest Ophthalmol Vis Sci. - 1998. - Vol. 39. - P. 1117-1124.

156. **Fagerholm, P.** Growing waiting list for corneal transplantation [Text] / P. Fagerholm, M. Claesson, U. Stenevi // Lakartidningen (Swedish). - 2002. - Vol. 99, N 5. - P. 385-387.

157. Familial keratoconus with cataract: linkage to the long arm of chromosome 15 and exclusion of candidate genes [Text] / [A. E. Hughes, D. P. Dash, A. J. Jackson et al.]. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 2003. - Vol. 44, N 12. - P. 5063-5066.

158. Femtosecond LASIK combined with astigmatic keratotomy for the correction of refractive errors after penetrating keratoplasty [Text] / [I. Bahar, I. Kaiserman, R. S. Mashor et al.]. // Ophthalmic Surg. Lasers Imaging. - 2010. - Vol. 41, N 2. - P. 242-249.

159. Ferrara intrastromal corneal ring for the correction of keratoconus [Text] / [D. Siganos, P. Ferrara, K. Chatzinikolas et al.]. // J. Cataract Refract Surg. - 2002. - Vol. 28, N 11. - P. 1947-1951.

160. **Filippello, M.** Transepithelial corneal collagen crosslinking: bilateral study [Text] / M. Filippello, E. Stagni, D. O'Brart // J. Cataract Refract Surg. - 2012.

- Vol. 38, N 2. - P. 283-291.

161. Flattening of the cornea after collagen crosslinking for keratoconus [Text] / [T. Koller, B. Pajic, P. Vinciguerra et al.]. // J. Cataract Refract Surg. - 2011. - Vol. 37, N 8. - P. 1488-1492.

162. **Fogla, R.** Results of deep lamellar keratoplasty using the big-bubble technique in patients with keratoconus [Text] / R. Fogla, P. Padmanahan // Am. J. Ophthalmol. - 2006. - Vol. 141, N 2. - P. 254-259.

163. Four cases of keratoconus and posterior polymorphous corneal dystrophy [Text] / [B. A. Weissman, M. Ehrlich, J. E. Levenson et al.]. // Optom. Vis. Sci. - 1989. - Vol. 66. - P. 243-246.

164. **Fujimori, E.** Cross-linking and fluorescence changes of collagen by glycation and oxidation [Text] / E. Fujimori // Biochimica et Biophysica Acta. - 1989. - P. 105-110.

165. **Geerarts, W. J.** Ocular syndromes [Text] / W. J. Geerarts. - 2nd ed. - Philadelphia : Lea and Febiger, 1969. - 258 p.

166. Genetic association of COL5AL variants in keratoconus patients suggests a complex connection between corneal thinning and keratoconus [Text] / [X. Li, Y. Bykhovskaya, A.L. Canedo et al.]. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 2013. - Vol. 54, N 4. - P. 2696-2704.

167. Genetics and clinical characteristics of keratoconus [Text] / [M. Stabuc-Silih, M. Strazisar, M. Ravnik-Glavac et al.]. // Acta Dermatovenereol Alp. Panonica Adriat. - 2010. - Vol. 19. - P. 3-10.

168. Genome-wide association analyses identify multiple loci associated with central corneal thickness and keratoconus [Text] / [Y. Lu, V. Vitart, K. P. Burdon et al.]. // Nat Genet. - 2013. - Vol. 45, N 2. - P. 155-163.

169. **Gokhale, N. S.** Epidemiology of keratoconus [Text] / N. S. Gokhale // Indian J. Ophthalmol. - 2013. - Vol. 61, N 8. - P. 382-383.

170. **Greenstein, S. A.** Corneal topography indices after corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: one-year results [Text] / S. A. Greenstein, K. L. Fry, P. S. Hersh // J. Cataract Refract Surg. - 2011. - Vol. 37, N 7.

- P. 1282-1290.

171. **Grzybowski, A.** The early history of keratoconus prior to Nottingham's landmark 1854 treatise on conical cornea: a review [Text] / A. Grzybowski, C. N. McGhee // Clin. Exp. Optom. - 2013. - Vol. 96, N 2. - P. 140-145.

172. **Hafezi, F.** Limitation of collagen cross-linking with hypotonic riboflavin solution: failure in an extremely thin cornea [Text] / F. Hafezi // Cornea. - 2011. - Vol. 30, N 8. - P. 917-919.

173. **Haugen, O. H.** Keratoconus in the mentally retarded [Text] / O. H. Haugen // Acta Ophthalmol. (Copenh). - 1992. - Vol. 70, N 1. - P. 111-114.

174. Histopathological analysis of post-laser-assisted in situ keratomileusis corneal ectasia with intrastromal corneal ring segments [Text] / [M. J. Sporn, D. G. Dawson, R. S. Rubinfeld et al.]. // Arch. Ophthalmol. - 2005. - Vol. 123, N 11. - P. 1604-1607.

175. Hypocellular scar formation or aberrant fibrosis induced by an intrastromal corneal ring: a case report [Text] / [X. Cao, R. Ursea, D. Shen et al.]. // J. Med. Case Rep. - 2011. - Vol. 19, N 5. - P. 398.

176. Incidence of keratoconus in subjects with vernal keratoconjunctivitis: a videokeratographic study [Text] / [Y. Totan, I. F. Hepsen, O. Cekic et al.]. // Ophthalmology. - 2001. - Vol. 108. - P. 824-827.

177. Increased expression of secreted frizzled-related protein-1 and microtubule-associated protein light chain 3 in keratoconus [Text] / [O. Iqbal, G. Fisher, S. Vira et al.]. // Cornea. - 2013. - Vol. 32, N 5. - P. 702-707.

178. Increased levels of catalase and cathepsin V/L2 but decreased TIMP-1 in keratoconus corneas: evidence that oxidative stress plays a role in this disorder [Text] / [M. C. Kenney, M. Chwa, S. R. Atilano et al.]. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 2005. - Vol. 46, N 3. - P. 823-832.

179. Influence of the reference surface shape for discriminating between normal corneas, subclinical keratoconus, and keratoconus [Text] / [D. Smadja, M. R. Santhiago, G. R. Mello et al.]. // J. Refract Surg. - 2013. - Vol. 29, N 4. - P. 274-281.

180. Interleukin-1 alpha downregulates extracellular-superoxide dismutase in

human corneal keratoconus stromal cells [Text] / [E. M. Olofsson, S. L. Marklund, F. Pedrosa-Domell  f et al.]. // Mol. Vis. - 2007. - Vol. 13. - P. 1285-1290.

181. **Italon, C.** Changes of axial length and keratometry after keratoplasty for keratoconus using the guided trephination system [Text] / C. Italon, S. Pieh, G. Hanselmayer // Am. J. Ophthalmol. - 2002. - Vol. 134, N 5. - P. 696-700.

182. **Iwamoto, T.** Electron microscopical study of the Fleisher ring [Text] / T. Iwamoto, A. G. DeVoe // Arch. Ophthalmol. - 1976. - Vol. 94, N 9. - P. 1579-1584.

183. **Javadi, M. A.** Deep anterior lamellar keratoplasty using the big-bubble technique for keratectasia after laser in situ keratomileusis [Text] / M. A. Javadi, S. Feizi // J. Cataract Refract Surg. - 2010. - Vol. 36, N 7. - P. 1156-1160.

184. **Kaas-Hansen, M.** The histopathological changes of keratoconus [Text] / M. Kaas-Hansen // Acta Ophthalmol. (Copenh). - 1993. - Vol. 71, N 3. - P. 410-414.

185. **Kanai, A.** Electron microscopic studies of keratoconus [Text] / A. Kanai // Nippon Ganka Gakkai Zasshi. - 1968. - Vol. 72. - P. 902-918.

186. **Kaufman, H. E.** Epikeratophakia for the treatment of keratoconus [Text] / H. E. Kaufman, T. P. Werblin // Am. J. Ophthalmol. - 1982. - Vol. 93, N 3. - P. 342-347.

187. KeraRing intrastromal corneal ring segments for correction of keratoconus [Text] / [A. M. Gharaibeh, S. M. Muhsen, I. B. Abu Khader et al.]. // Cornea. - 2012. - Vol. 31, N 2. - P. 115-120.

188. Keratitis after implantation of intrastromal corneal rings with spontaneous extrusion of the segment [Text] / [J. Ibanez-Alperte, D. P  rez-García, J. A. Cristobal et al.]. // Case Rep. Ophthalmol. - 2010. - Vol. 13, N 1(2). - P. 42-46.

189. Keratoconus and coexisting atopic disease [Text] / [A. Rahi, P. Davies, M. Ruben et al.]. // Br. J. Ophthalmol. - 1977. - Vol. 61. - P. 761-764.

190. Keratoconus and mitral valve prolapse [Text] / [H. Lichter, N. Loya, A. Sagie et al.]. // Am. J. Ophthalmol. - 2000. - Vol. 129, N 5. - P. 667-668.

191. Keratoconus and tape to retinal degeneration [Text] / [M. Moschos, D.

Droutsas, E. Panagakis et al.]. // Cornea. - 1996. - Vol. 15, N 5. - P. 473-476.

192. Keratoconus associated with posterior polymorphous dystrophy [Text] / [S. J. Bechara, H. E. Grossniklaus, G. O. Waring, J. A. Wells]. // Am. J. Ophthalmol. - 1991. - Vol. 112, N 6. - P. 729-731.

193. Keratoconus lenses: The small correction miracle [Text] / [U. Kluhspeies, A. Grunder, S. Goebels et al.]. // J. Ophthalmologie. - 2013. - Vol. 110, N 9. - P. 830-836.

194. Keratocyte apoptosis in keratoconus [Text] / [E. N. Sevostianov, R. U. Giniatullin, E. N. Gorskova et al.]. // J. Vestn. Oftalmol. - 2002. - Vol. 118, N 4. - P. 36-38.

195. Keratocyte cytotoxicity of riboflavin/UVA-treatment in vitro [Text] / [G. Wollensak, E. Spoerl, F. Reber et al.]. // Eye (Lond). - 2004. - Vol. 18, N 7. - P. 718-722.

196. Keratolysis following excimer laser phototherapeutic keratectomy in a patient with keratoconus [Text] / W. J. Lahners, B. Russell, H. E. Grossniklaus, R. D. Stulting // J. Refract. Surg. - 2001. - Vol. 17, N 5. - P. 555-558.

197. **Kimlin, M. G.** Human UVA exposures estimated from ambient UVA measurements [Text] / M. G. Kimlin, A. V. Prisi, N. J. Downs // Photochem. Photobiol. Sci. - 2003. - Vol. 2, N 4. - P. 365-369.

198. **Kogoleva, L. V.** Keratoconus in children with retinopathy of prematurity (clinical cases) [Text] / L. V. Kogoleva, A. V. Pleskova // Vestn. Oftalmol. - 2012. - Vol. 128, N 5. - P. 32-34.

199. **Koller, T.** Complication and failure rates after corneal crosslinking [Text] / T. Koller, M. Mrochen, T. Seiler // J. Cataract Refract Surg. - 2009. - Vol 35, N 8. - P. 1358-1362.

200. **Krachmer, J. H.** Cornea. Fundamentals, diagnosis and management [Text]: 3 ed. / J. H. Krachmer, M. J. Mannis, E. J. Holland. - China: Elsevier Health Sciences Division, 2010. - 2080 p.

201. **Krachmer, J. H.** Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders [Text] / J. H. Krachmer, R. S. Feder, M. W. Belin // Surv.

Ophthalmol. - 1984. - Vol. 28, N 4. - P. 293-322.

202. **Krumeich, J. H.** Live epikeratophakia and deep lamellar keratoplasty for I-III stage-specific surgical treatment of keratoconus [article in German] [Text] / J. H. Krumeich, J. Daniel // Klin. Monbl. Augenheilkd. - 1997. - Bd. 211, H 2. - S. 94-100.

203. **Kymionis, G. D.** Additional complications of corneal crosslinking [Text] / G. D. Kymionis, D. M. Portaliou, I. G. Pallikaris // J. Cataract Refract Surg. - 2010. - Vol. 36, N 1. - P. 185.

204. **Kymionis, G. D.** Corneal crosslinking with riboflavin and UVA for the treatment of keratoconus [Text] / G. D. Kymionis, D. M. Portaliou // J. Cataract Refract Surg. - 2007. - Vol. 33, N 7. - P. 1143-1144.

205. **Labat-Robert, J.** Eye connective tissues: cornea and vitreous body [Text] / J. Labat-Robert, Y. Pouliquen, L. Robert // Biol. Aujourd'hui. - 2012. - Vol. 206, N 2. - P. 145-160.

206. **Lagua, H.** Hereditäre erkrankungen beim keratoconus [article in German] [Text] / H. Lagua // Klin. Monbl. Augenheilk. - 1971. - Bd. 159, H. 5. - S. 609-618.

207. **Lange, C.** Corneal endothelial loss after crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A [Text] / C. Lange, D. Bohringer, T. Reinhard // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. - 2012. - Vol. 250, N 11. - P. 1689-1691.

208. Late bacterial keratitis after intracorneal ring segments (Ferrara ring) insertion for keratoconus [Text] / [V. Galvis, A. Tello, J. Delgado et al.]. // Cornea. - 2007. - Vol. 26, N 10. - P. 1282-1284.

209. **Leccisotto, A.** Corneal ectasia after photorefractive keratectomy [Text] / A. Leccisotto // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. - 2007. - Vol. 245, N 6. - P. 869-875.

210. **Lee, W. J.** Clinical evaluation of corneal diseases associated with floppy eyelid syndrome [Text] / W. J. Lee, J. C. Kim, K. H. Shyn // Korean J. Ophthalmol. - 1996. - Vol. 10. - P. 116-121.

211. **Levy, J.** Keratitis after implantation of intrastromal corneal ring

segments (intacts) aided by femtosecond laser for keratoconus correction: case report and description of the literature [Text] / J. Levy, T. Lifshitz // Eur. J. Ophthalmol. - 2010. - Vol. 20, N 4. - P. 780-784.

212. **Liesegang, T. A.** External diseases and cornea. Basic and clinical science course [Text] / T. A. Liesegang, T. A. Weingeis // American Academy of Ophthalmology: San Francisco, 2010-2011. - 550 p.

213. Localization of a gene for keratoconus to a 5.6-Mb interval on 13q32 [Text] / [M. Gajecka, U. Radhakrishna, D. Winters et al.]. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 2009. - Vol. 50, N 4. - P. 1531-1539.

214. Long-term comparison of full-bed deep anterior lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty in treating keratoconus [Text] / Y.M. Zhang, S.Q. Wu, Y.F. Yao et al. // J. Zhejiang Univ. Sci. B. - 2013. - Vol. 14. - N 5. - P. 438-450.

215. **Lovieno, A.** Long-term results of collagen crosslinking with riboflavin and UVA in keratoconus [Text] / A. Lovieno, R. A. Oechsler, S. H. Yoo // J. Cataract Refract Surg. - 2008. - Vol. 34, N 10. - P. 1616-1617.

216. **Lovisolo, C. F.** Intracorneal ring segments for iatrogenic keratectasia after laser in situ keratomileusis or photorefractive keratectomy [Text] / C. F. Lovisolo, J. F. Fleming // J. Refract. Surg. - 2002. - Vol. 18, N 5. - P. 535-541.

217. **Maeda, N.** Neural network classification of corneal topography. Preliminary demonstration [Text] / N. Maeda, S. D. Klyce, M. K. Smolek // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 1995. - Vol. 36, N 7. - P. 1327-1335.

218. **Manche, E. E.** Deep lamellar keratoplasty using viscoelastic dissection [Text] / E. E. Manche, G. N. Holland, R. K. Maloney / Arch. Ophthalmol. - 1999. - Vol. 117, N 11. - P. 1561-1565.

219. Manifest diabetes and keratoconus: a retrospective case-control study [Text] / [T. Seiler, S. Huhle, E. Spoerl et al.]. // Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. - 2000. - Vol. 238. - P. 822-825.

220. **Maurice, D.** The cornea and sclera [Text] / D. Maurice - In: H. Davson, ed. The Eye. Orlando, FL: Academic press, 1984. - 158 p.

221. Mental retardation, keratoconus, febrile seizures and sinoatrial block: a

previously undescribed autosomal recessive disorder [Text] / [D. Kirby, A. P. Jackson, G. Karbani, Y. J. Crow]. // Clin. Genet. - 2000. - Vol. 67, N 5. - P. 448-449.

222. Microbial keratitis after corneal collagen crosslinking [Text] / [J. J. Pèrez-Santonja, A. Artola, J. Javaloy et al.]. // J. Cataract Refract Surg. - 2009. - Vol. 35, N 6. - P. 1138-1140.

223. Microbial keratitis after intrastromal corneal ring segment implantation [Text] / [M. E. Mulet, J. J. Pèrez-Santonja, C. Ferrer et al.]. // J. Refract Surg. - 2010. - Vol. 26, N 5. - P. 364-369.

224. MiRNeye: a microRNA expression atlas of the mouse eye [Text] / [M. Karali, I. Peluso, V. A. Gennarino et al.]. // BMC Genomics. - 2010. - Vol. 11. - P. 715.

225. **Mitchell, B. M.** Post intrastromal corneal ring segments insertion complicated by Candida parapsilosis keratitis [Text] / B. M. Mitchell, A. J. Kanellopoulos, R. L. Font // Clin. Ophthalmol. - 2013. - Vol. 7. - P. 443-448.

226. Modification of prostaglandin E₂ and collagen synthesis in keratoconus fibroblasts, associated with an increase of interleukin 1 alpha receptor number [Text] / [J. Bureau, E. J. Fabre, C. Hecquet et al.]. // C. R. Acad. Sci. III. - 1993. - Vol. 316, N 4. - P. 425-430.

227. **Mohamed, M. H.** Intrastromal corneal ring segment implantation by femtosecond laser for keratoconus correction [Text] / M. H. Shabayek, L. A. Jorge // Ophthalmology. - 2007. - Vol. 114, N 9. - P. 1643-1652.

228. Mutation altering the miR-184 seed region causes familial keratoconus with cataract [Text] / [A. E. Hughes, D. T. Bradley, M. Campbell et al.]. // Am. J. Hum. Genet. - 2011 - Vol. 89, N 5. - P. 628-633.

229. Mutations of the catalytic subunit of RAB3GAP cause Warburg Micro syndrome [Text] / [I. A. Aligianis, C. A. Johnson, P. Gissen et al.]. // Nat Genet. - 2005. - Vol. 37. - P. 221-223.

230. Natural history of corneal haze after collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: scheimpflug and biomicroscopic analysis [Text] / [S. A. Greenstein, K. L. Fry, J. Bhatt et al.]. // J. Cataract Refract Surg. - 2010. - Vol.

36, N 12. - P. 2105-2114.

231. New RAB3GAP1 mutations in patients with Warburg micro syndrome from different ethnic backgrounds and a possible founder effect in the Danish [Text] / [D. J. Morris-Rosendahl, R. Segel, A. P. Born et al.]. // Eur. J. Hum. Genet. - 2010. - Vol. 18. - P. 1100-1106.

232. Novel mutation and three other sequence variants segregating with phenotype at keratoconus 13q32 susceptibility locus [Text] / [M. Czugala, J. A. Karolak, D. M. Nowak et al.]. // Eur. J. Hum. Genet. - 2012. - Vol. 20, N 4. - P. 389-397.

233. **Nowak, D. M.** The genetics of keratoconus [Text] / D. M. Nowak, M. Gajecka // Middle East Afr. J. Ophthalmol. - 2011. - Vol. 18. - P. 2-6.

234. **Nucci, P.** Keratoconus and congenital hip dysplasia [Text] / P. Nucci, R. Brancato // Am. J. Ophthalmol. - 1991. - Vol. 111. - P. 775-776.

235. **Nucci, P.** Keratoconus and Turner's syndrome: a case report [Text] / P. Nucci, G. Trabucchi, R. Brancato // Optom. Vis. Sci. - 1991. - Vol. 68. - P. 407-408.

236. One-year results of intrastromal corneal ring segment implantation (KeraRing) using femtosecond laser in patients with keratoconus [Text] / [E. Coskunseven, G.D. Kymionis, N.S. Tsiklis et al.]. // Am. J. Ophthalmol. - 2008. - Vol. 145, N 5. - P. 775-779.

237. **Paiva, C. S.** Keratoconus-like topographic changes in keratoconjunctivitis sicca [Text] / C. S. de Paiva, L. D. Harris, S. C. Pflugfelder // Cornea. - 2003. - Vol. 22, N 1. - P. 22-24.

238. **Palafox, D.** Keratoconus in allergic patients. A report of three cases [Text] / D. Palafox, L. Vidal / J. Rev. Alerg Mex. - 2010. - Vol. 57, N 3. - P. 96-98.

239. **Pallikaris, I. G.** Corneal ectasia induced by laser in situ keratomileusis [Text] / I. G. Pallikaris, G. D. Kymionis, N. I. Astyrakakis // J. Cataract Refract Surg. - 2001. - Vol. 27, N 11. - P. 1796-1802.

240. Parasurgical therapy of keratoconus by riboflavin-UVA-induced crosslinking of corneal collagen: preliminary refractive results in Italian study [Text] / [A. Caporossi, S. Baiocchi, C. Mazzotta et al.]. // J. Cataract Refract Surg. - 2006.

- Vol. 32, N 5. - P. 837-845.

241. **Patel, D.** Understanding keratoconus: what have we learned from the New Zealand perspective? [Text] / D. Patel, C. McGhee // Clin. Exp. Optom. - 2013.

- Vol. 96, N 2. - P. 183-187.

242. Penetrating keratoplasty: indications, outcomes, and complications [Text] / [I. Rahman, F. Carley, C. Hillarby et al.]. // Eye (Lond). - 2009. - Vol. 23, N 6. - P. 1288-1294.

243. Penetrating keratoplasty versus deep anterior lamellar keratoplasty for the treatment of keratoconus [Text] / [A. W. Cohen, K. M. Goins, J. E. Sutphin et al.]. // Int. Ophthalmol. - 2010. - Vol. 30, N 6. - P. 675-681.

244. **Perlman, J. M.** Bilateral keratoconus in Crouzon's syndrome [Text] / J. M. Perlman, G. W. Zaidman // Cornea. - 1994. - Vol. 13, N 1. - P. 80-81.

245. Personality in keratoconus in a sample of patients derived from the internet [Text] / [K. K. Giedd, M. J. Mannis, G. L. Mitchell et al.]. // Cornea. - 2005. - Vol. 24, N 3. - P. 301-307.

246. **Polack, F. M.** Contributions of electron microscopy to the study of corneal pathology [Text] / F. M. Polack // Surv. Ophthalmol. - 1976. - Vol. 20. - P. 375-414.

247. **Pollhammer, M.** Bacterial keratitis early after corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A [Text] / M. Pollhammer, C. Cursiefen // J. Cataract Refract Surg. - 2009. - Vol. 35, N 3. - P. 588-589.

248. **Prakash, G.** Association between diabetes and keratoconus? [Text] / G. Prakash, N. Sharma, J. S. Titiyal // J. Ophthalmology. - 2007. - Vol. 114, N 5. - P. 1034-1035.

249. Pseudomonas keratitis after collagen crosslinking for keratoconus: case report and review of literature [Text] / [N. Sharma, P. Maharana, G. Singh et al.]. // J. Cataract Refract Surg. - 2010. - Vol. 36, N 3. - P. 517-520.

250. Psychological and social aspects of patients with keratoconus [Text] / [L. B. Moreira, J. C. Alchieri, R. Jr. Belfort et al.]. // Arq. Bras. Oftalmol. - 2007. - Vol. 70, N 2. - P. 317-322.

251. **Rabinowitz, Y. S.** Keratoconus [Text] / Y. S. Rabinowitz // Surv. Ophthalmol. - 1998. - Vol. 42, N 4. - P. 297-319.
252. **Rabinowitz, Y. S.** The genetics of keratoconus [Text] / Y. S. Rabinowitz // Ophthalmol. Clin. North Am. - 2003. - Vol. 16, N 4. - P. 607-620.
253. **Rabinowitz, Y. S.** Videokeratographic indices to aid in screening for keratoconus [Text] / Y. S. Rabinowitz // J. Refract Surg. - 1995. - Vol. 11. - P. 371-379.
254. Radial keratotomy for the optical rehabilitation of mild to moderate keratoconus: more than 5 years' experience [Text] / [C. A. Utine, S. Bayraktar, V. Kaya et al.]. // Eur. J. Ophthalmol. - 2006. - Vol. 16, N 3. - P. 376-384.
255. **Raiskup, F.** Corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet A. I. Principles [Text] / F. Raiskup, E. Spoerl // Ocul. Surf. - 2013. - Vol. 11, N 2. -P. 65-74.
256. **Raiskup, F.** Riboflavin osmolar modification for transepithelial corneal cross-linking [Text] / F. Raiskup, R. Pinelli, E. Spoerl // J. Curr. Eye Res. - 2012. - Vol. 37, N 3. - P. 234-238.
257. Recurrent keratoconus in a patient with Leber congenital amaurosis [Text] / [J. Stoiber, W. H. Muss, J. Ruckhofer et al.]. // Cornea. - 2000. - Vol. 19, N 3. - P. 395-398.
258. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen cross-linking in the management of keratoconus [Text] / [E. Braun, J. Kanellopoulos, L. Pe, M. Jankov]. - Inv. Ophthalmology & Visual Science. - 2005. - Vol. 46, Is. 13. - P. 4964.
259. **Robertson, I.** Keratoconus and the Ehlers-Danlos syndrome. A new aspect of keratoconus [Text] / I. Robertson // Med. J. - 1975. - Vol. 1. - P. 571-573.
260. **Romero-Jimenez, M.** Keratoconus: a review [Text] / M. Romero-Jimenez, J. Santodomingo-Rubido, J.S. Wolffsohn // Cont. Lens Anterior Eye. - 2010. - Vol. 33. - P. 157-166.
261. Scheimpflug and topography systems in ophthalmologic diagnostics [Text] / [G. U. Auffarth, A. F. Borkenstein, A. Ehmer et al.]. // J. Ophthalmologe. - 2008. - Vol. 105, N 9. - P. 810-817.

262. **Scroggs, M. W.** Histopathological variation in keratoconus [Text] / M. W. Scroggs, A. D. Proia // Cornea. - 1992. - Vol. 11, N 6. - P. 553-559.
263. **Seiler, T.** Corneal cross-linking induced demarcation line [Text] / T. Seiler T. F. Hafezi // Cornea. - 2006. - Vol. 25, N 9. - P.1057-1059.
264. **Shaikh, S.** Iatrogenic keratoconus as a complication of radial keratotomy [Text] / S. Shaikh, N. M. Shaikh, E. Manche // J. Cataract Refract Surg. - 2002. - Vol. 28, N 3. - P. 553-555.
265. **Spoerl, E.** Biophysical principles of collagen cross-linking [Text] / E. Spoerl, F. Raiskup-Wolf, L. Pillunat // Klin. Monatsbl. Augenheilkd. - 2008. - Vol. 225. - P. 131-137.
266. **Spoerl, E.** Increased resistance of crosslinked cornea against enzymatic digestion [Text] / E. Spoerl, G. Wollensak, T. Seiler // Curr. Eye Res. - 2004. - Vol. 29, N 1. - P. 35-40.
267. **Spoerl, E.** Induction of cross-links in corneal tissue [Text] / E. Spoerl, M. Huhle, T. Seller // Exp. Eye Res. - 1998. - Vol. 66. - P. 97-103.
268. **Srivastava, O. P.** Molecular changes in selected epithelial proteins in human keratoconus corneas compared to normal corneas [Text] / O. P. Srivastava, D. Chandra-Sekaran, R. R. Pfister // Mol. Vis. - 2006. - Vol. 12. - P. 1615-1625.
269. **Sugar, J.** What causes keratoconus? [Text] / J. Sugar, M. S. Macsai // Cornea. - 2012. - Vol. 31, N 6. - P. 716-719.
270. The associations of floppy eyelid syndrome: a case control study [Text] / [D. G. Ezra, M. Beaconsfield, M. Sira et al.]. // Ophthalmology. - 2010. - Vol. 117, N 4. - P. 831-838.
271. The genetics of keratoconus: A Review [Electronic resource] / [J. Wheeler, M. A. Hauser, N. A. Afshari et al.]. // Reprod Syst Sex Disord. - 2012. - Jun 3 (Suppl 6). - URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3686480/>
272. The role of nonenzymatic glycation and carbonyls in collagen crosslinking for the treatment of keratoconus [Text] / [G. Brummer, S. Littlechild, S. McCall et al.]. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 2011. - Vol. 52, N 9. - P.6363-6369.
273. Three VSX1 gene mutations, L159M, R166W, and H244R, are not

associated with keratoconus [Text] / [Y. G. Tang, Y. Picornell, X. Su et al.]. // Cornea. - 2008. - Vol. 27, N 2. - P. 189-192.

274. **Toledo, J. A.** Corneas with keratoconus may have a very long-term memory after penetrating keratoplasty [Text] / J. A. de Toledo // Eurotimes. - 2002. - Vol. 7, N 7. - P. 28.

275. Topographic evaluation of relatives of patients with keratoconus [Text] / [F. Karimian, S. Aramesh, H. M. Rabei et al.]. // Cornea. - 2008. - Vol. 27, N 8. - P. 874-878.

276. **Toprak, I.** Scheimpflug parameters after corneal collagen crosslinking for keratoconus [Text] / I. Toprak, C. Yildirim // Eur. J. Ophthalmol. - 2013. - Vol. 23, N 6. - P. 793-798.

277. **Torquetti, L.** Reasons for intrastromal corneal ring segment explantation [Text] / L. Torquetti, P. Ferrara // J. Cataract Refract Surg. - 2010. - Vol. 36, N 11. - P. 2014-2015.

278. Transepithelial corneal collagen crosslinking for keratoconus: qualitative investigation by in vivo HRT II confocal analysis [Text] / [A. Caporossi, C. Mazzotta, S. Baiocchi et al.]. // Eur. J. Ophthalmol. - 2012. - Vol. 22, N 7. - P. 81-88.

279. Treatment of keratoconus by topography-guided customized photorefractive keratectomy: two-year follow-up study [Text] / [G. Cennamo, A. Intravaja, D. Boccuzzi et al.]. // J. Refract Surg. - 2008. - Vol. 24, N 2. - P. 145-149.

280. Variability of clinical manifestations in the family with Axenfeld-Rieger syndrome [Text] / [A. Kaminska, A. Sokotowska-Oracz, M. Pawluczyk-Dyjecińska et al.]. // Klin Oczna. - 2007. - Vol. 109, N 7-9. - P. 321-326.

281. Video keratography findings in children with vernal keratoconjunctivitis versus those of healthy children [Text] / [R. Lapid-Gortzak, S. Rosen, S. Weitzman et al.]. // Ophthalmology. - 2002. - Vol. 109, N 11. - P. 2018-2023.

282. Visual performance with wave aberration correction after penetrating, deep anterior lamellar, or endothelial keratoplasty [Text] / [S. M. Pantanelli, R. Sabesan, S. S. Ching et al.]. // Invest Ophthalmol. Vis. Sci. - 2012. - Vol. 53, N 8. -

P. 4797-4804.

283. VSX1 gene analysis in keratoconus [Text] / [M. Tanwar, M. Kumar, B. Nayak et al.]. // Mol. Vis. - 2010. - Vol. 16. - P. 2395-2401.

284. **Wachler, B.** Corneal collagen crosslinking with riboflavin [Text] / B. B. S. Wachler // Cataract & Refr. Surgery Today. - 2005. - P. 73-74.

285. **Wachtmeister, L.** Atopy and HLA antigens in patients with keratoconus [Text] / L. Wachtmeister, S. O. Ingemansson, E. Moller // Acta Ophthalmol. (Copenh). - 1982. - Vol. 60. - P. 113-122.

286. **Wagner, H.** Collaborative longitudinal evaluation of keratoconus (CLEK) «Study: methods and findings to date» [Text] / H. Wagner, J. Barr, K. Zadnik // Cont. Lens Anterior Eye. - 2007. - Vol. 30. - P. 223-232.

287. **Wang, J. C.** Bilateral keratectasia after unilateral laser in situ keratomileusis: a retrospective diagnosis of ectatic corneal disorder / J. C. Wang, T. J. Humagel, D. F. Buxton // J. Cataract Refract Surg. - 2003. - Vol. 29, N 10. - P. 2015-2018.

288. **Wang, J. C.** Bilateral keratectasia after unilateral laser in situ keratomileusis: a retrospective diagnosis of ecstatic corneal disorder [Text] / J. C. Wang, T. J. Hufnagel, D. F. Buxton // J. Cataract Refract Surg. - 2003. - Vol. 29, N 10. - P. 2015-2018.

289. **Wilson, S. E.** Corneal topography of keratoconus [Text] / S. E. Wilson, D. T. C. Lin, S. D. Klyce // Cornea. - 1991. - Vol. 10. - P. 2-8.

290. **Winkler von Mohrenfels, C.** Keratectasia after refractive surgery [Text] / C. Winkler von Mohrenfels, J. P. Salgado, R. Khoramnia // Klin Monbl Augenheilkd. - 2011. - Vol. 228, N 8. - P. 704-711.

291. **Wollensak, G.** Keratocyte apoptosis after corneal collagen crosslinking using riboflavin/UVA treatment [Text] / G. Wollensak, E. Spoerl, T. Seiler // Cornea. - 2004. - Vol. 3, N 1. - P. 43-49.

292. **Wollensak, G.** Long-term biomechanical properties of rabbit cornea after photodynamic collagen crosslinking [Text] / G. Wollensak, E. Lomdina // Acta ophthalmologica. - 2009. - N 87. - P. 48-51.

293. **Wollensak, G.** Significance of the lacunar hydration pattern after corneal crosslinking [Text] / G. Wollensak, H. Herbst // Cornea. -2010. - Vol. 29, N 8. - P. 899-903.
294. **Wollensak, G.** Stress-strain measurement of human and porcine corneas after riboflavin-ultraviolet-A-induced crosslinking [Text] / G. Wollensak, E. Spoerl, T. Seiler // J. Cataract Refract Surg. - 2003. - Vol. 29. - P. 1780-1785.
295. **Wollensak, G.** Thermomechanical behavior of collagen-cross-linked porcine cornea [Text] / G. Wollensak, E. Spoerl, T. Seiler // Ophthalmologica. - 2004. - Vol. 218, N 2. - P. 136-140.
296. **Wollensak, G.** Wound healing in the rabbit cornea after corneal collagen crosslinking with riboflavin and UVA [Text] / G. Wollensak, E. Lomdina // Cornea. - 2007. - Vol. 26, N 5. - P. 600-605.
297. **Wollensak, G.** Biomechanical and histological changes after corneal crosslinking with and without epithelial debridement [Text] / G. Wollensak, E. Lomdina // J. Cataract Refract Surg. - 2009. - Vol. 35, N 3. - P. 540-546.
298. **Wollensak, G.** Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope [Text] / G. Wollensak // Curr. Opin. Ophthalmol. - 2006. - Vol. 17, N 4. - P. 356-360.
299. **Wollensak, G.** Haze or calcific band keratopathy after crosslinking treatment? [Text] / G. Wollensak, T. Hammer, C. I. Herrmann // J. Ophthalmologie. - 2008. - Vol. 105, № 9. - P. 864-865.
300. **Wollensak, G.** Riboflavin/ultraviolet-A-induced collagen crosslinking for treatment of keratoconus [Text] / G. Wollensak, E. Spoerl, T. Seiler // Am. J. Ophthalmol. - 2003. - Vol. 135. - P. 620-627.
301. **Woodward, E. G.** Joint hypermobility in keratoconus [Text] / E. G. Woodward, M. T. Morris // Ophthalmic Physiol. Opt. - 1990. - Vol. 10. - P. 360-362.
302. **Zala, L.** Focal dermal hypoplasia with keratoconus, papillomatosis of esophagus and hidrocystomas (author's transl) [Text] / L. Zala, C. Ettlin, A. Krebs // Dermatologica. - 1975. - Vol. 150. - P. 176-185.
303. **Zare, M. A.** Intracorneal ring segment implantation for the management

of keratoconus: safety and efficacy [Text] / M. A. Zare, H. Hashemi, M. R. Salari // J. Cataract Refract Surg. - 2007. - Vol. 33, N 11. - P. 1886-1891.

304. **Zhang, Z. Y.** Refractive surgery for keratoconus [Text] / Z. Y. Zhang, X. R. Zhang // Ophthalmology. - 2013. - Vol. 120, N 2. - P. 434.

305. A novel locus for Leber congenital amaurosis (LCA4) with anterior keratoconus mapping to chromosome 17p13 [Text] / [A. Hameed, S. Khaliq, M. Ismail et al.]. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 2000. - Vol. 41, N 3. - P. 629-633.

ПРИЛОЖЕНИЯ

**Копия свидетельства № 856 от 15.03.2018 г. Государственного
Агентства интеллектуальной собственности и инноваций при
Кабинете Министров Кыргызской Республики (Кыргызпатент)**



ПРИЛОЖЕНИЕ 2

П 2.1. Копия акта внедрения от 18.01.2023 г. результатов научной работы в отделение микрохирургии глаза №2 НГ МЗ КР

«УТВЕРЖДАЮ»
Главный врач
Национального госпиталя
Министерства здравоохранения
Кыргызской Республики
Маднаев Т.И.
«18» 2023 г.

Акт внедрения результатов научно-исследовательских, научно-технических работ, (или) результатов научной и (или) научно-технической деятельности

1. **Автор (соавторы) внедрения:** соискатель Островерхов Александр Иванович, к.м.н. Тургунбаев Нурлан Айтбаевич, к.м.н., доцент Гогаева Лайла Борисовна.
2. **Наименование научно-исследовательских, научно-технических работ, (или) результатов научной и (или) научно-технической деятельности:** «Экспресс кросслинкинг при кератэктазиях».
3. **Краткая аннотация:** экспресс кросслинкинг роговицы - ускоренная фотомодификация роговичного коллагена, при которой предварительно в строму роговицы вводится кислородно-рибофлавиновая смесь, затем производится воздействие ультрафиолета мощностью 3 мвт/см² в два сеанса по 7 минут и 5 минутным перерывом. Это позволяет повысить эффективность и безопасность проведения кросслинкинга, который с большой долей вероятности останавливает прогрессирование кератэктазий, которые в запущенных случаях могут потребовать проведения кератопластики. Проведение кератопластики в Кыргызской Республике не проводится в виду отсутствия разрешающей законодательной базы.
4. **Эффект от внедрения:** разработанная нами методика «Экспресс кросслинкинг роговицы» подразумевает введение кислородно-рибофлавиновой смеси интрастромально, в отличие от стандартной методики при которой необходима деэпителизация. При этом варианте кросслинкинга уменьшается риск инфицирования роговицы, укорачивается реабилитационный период и уменьшая время операции, а в присутствии кислорода эффективность операции повышается. Насыщение стромы роговицы рибофлавином при экспресс кроссликинге происходит интенсивнее, что позволяет уменьшать время воздействия ультрафиолета, тем самым снижается пагубное воздействие УФ на сетчатку и добавочные слезопродуцирующие железы. В послеоперационном периоде нет необходимости использовать мягкую контактную линзу, что необходимо при проведении стандартной методики кросслинкинга, так - как эпителий остается интактным. При проведении предложенной нами методики

после проведения стандартной методики кросслинkinга. После выполнения кросслинkinга роговицы по предложенной методике с сохранением эпителия возможно в послеоперационном периоде применение комбинированного препарата, содержащего антибиотик и кортикостероид, что в свою очередь сокращает восстановительный период. Экспресс кросслинkinг является щадящей методикой, при которой исключен этап дезэпителизации и уменьшено время воздействия ультрафиолета, что позволяет применение экспресс кросслинkinга даже при толщине роговицы менее 400 мкм.

5. Место и время внедрения: результаты исследования внедрены в отделении микрохирургии глаза № 2 Национального госпиталя при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики от 17.01.2023 года.

6. Форма внедрения: метод лечения больных с кератэктазиями путем проведения экспресс кросслинkinга при различной толщине роговицы внедрен в лечебный процесс в отделении микрохирургии глаза № 2 Национального госпиталя при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики, а также в процесс обучения врачей-офтальмологов на рабочем месте в вышеуказанном подразделении.

Представитель организации, в которую внедрена разработка

Б.М. Мамытова - к.м.н., зав. отделением
микрохирургии глаза №2 НГ МЗ КР

Представитель организации, из которого исходит внедрение

М.К. Дикамбаева – к.м.н. доцент кафедры
офтальмологии КРСУ им. Б.Н. Ельцина

18.01.2023 г.



П 2.2. Копия акта внедрения от 21.12.2022 г. результатов научной работы на кафедре офтальмологии Кыргызско-Российского Славянского Университета им. Б. Н. Ельцина



Акт внедрения результатов научно-исследовательских, научно-технических работ, (или) результатов научной и (или) научно-технической деятельности

1. **Автор (соавторы) внедрения:** соискатель Островерхов Александр Иванович, д.м.н., доцент Медведев Михаил Анатольевич, к.м.н. Тургунбаев Нурлан Айтбаевич, к.м.н., доцент Дикамбаева Марта Казыевна.
2. **Наименование научно-исследовательских, научно-технических работ, (или) результатов научной и (или) научно-технической деятельности:** «Экспресс кросслиндинг при кератэктазиях».
3. **Краткая аннотация:** экспресс кросслиндинг роговицы – это ускоренная фотомодификация роговичного коллагена, при которой предварительно в строму роговицы вводится кислородно-рибофлавиновая смесь, затем производится воздействие ультрафиолетом мощностью 3 мвт/см² в два сеанса по 7 минут с 5 минутным перерывом, что позволяет повысить эффективность и безопасность кросслинкинга, как метода профилактики прогрессирования кератэктазий. Это в последующем снижает необходимость выполнения кератопластики учитывая, что на современном этапе в Кыргызской Республике данное хирургическое вмешательство не проводится в виду отсутствия разрешающей законодательной базы.
4. **Эффект от внедрения:** разработанная нами методика «Экспресс кросслиндинг роговицы» подразумевает введение кислородно-рибофлавиновой смеси интрастромально, в отличие от стандартной методики при которой необходима деэпителизация. При этом варианте кросслинкинга уменьшается длительность процедуры, снижается риск инфицирования роговицы, сокращается реабилитационный период и повышается эффективность операции за счет добавления кислорода. Насыщение стромы роговицы рибофлавином при экспрессе кросслинкинге происходит интенсивнее, что позволяет уменьшать время воздействия ультрафиолета, тем самым снижается пагубное воздействие УФ на сетчатку и добавочные слезопродуцирующие железы. Так как роговичный эпителий остается интактным, в послеоперационном периоде нет необходимости использовать мягкую контактную линзу, которая рекомендована

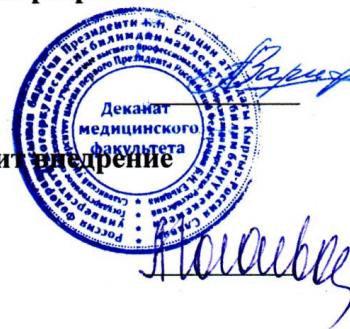
после проведения стандартной методики кросслинкинга. После выполнения кросслинкинга роговицы по предложенной методике с сохранением эпителия возможно в послеоперационном периоде применение комбинированного препарата, содержащего антибиотик и кортикостероид, что в свою очередь сокращает восстановительный период. Экспресс кросслинкинг является щадящей методикой, при которой исключен этап дезэпителизации и уменьшено время воздействия ультрафиолета, что позволяет применение экспресс кросслинкинга даже при толщине роговицы менее 400 мкн.

5. **Место и время внедрения:** результаты исследования внедрены на кафедре офтальмологии Кыргызско-Российского Славянского университета им. Б.Н. Ельцина от 20.12.2022 года.

6. **Форма внедрения:** метод лечения больных с кератэктазиями путем проведения экспресс кросслинкинга при различной толщине роговицы внедрен в учебный процесс студентов 5 курса специальностей «Лечебное дело» и «Педиатрия», ординаторов специальности «Офтальмология» кафедры офтальмологии КРСУ им. Б.Н. Ельцина.

Представитель организации, в которую внедрена разработка

А.Г. Зарифьян – профессор, декан медицинского факультета КРСУ им. Б.Н. Ельцина



Представитель организации, из которого исходит внедрение

Л.Б. Гогаева – к.м.н., доцент, заведующая кафедрой офтальмологии КРСУ им.Б.Н. Ельцина

21. декабря 2022.г.