

ПИРГОВСКИЙ ПРОТОКОЛ УЛЬТРАФИОЛЕТОВОГО КРОССЛИНКИНГА КОЛЛАГЕНА РОГОВИЦЫ В СОЧЕТАНИИ С ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ТРАНСЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ ФОТОРЕФРАКЦИОННОЙ КЕРАТЭКТОМИЕЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ КЕРАТОКОНУСА I–II СТАДИИ

Голяков А.А.*, Файзрахманов Р.Р., Шишкин М.М., Бежецкая К.И.

ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова», Москва

DOI: 10.25881/20728255_2025_20_4_S1_154

Резюме. Цель: Оценить эффективность и безопасность предложенного нами способа лечения кератоконуса, в том числе у пациентов с толщиной роговицы менее 450 микрон, методом УФ-кросслинкинга коллагена роговицы в сочетании с персонализированной трансэпителиальной фоторефракционной кератэктомией (Пироговский протокол). Материал и методы. Обследованы 60 пациентов (60 глаз) с прогрессирующим кератоконусом I–II стадий. Первую группу составили 30 пациентов, которым выполняли стандартный дрезденский протокол УФ-кросслинкинга, вторую группу — 30 пациентов, которым проводили лечение по Пироговскому протоколу. Всем пациентам до, после лечения и через 1, 3, 6, 12 и 24 месяца проводили визометрию, рефрактометрию, кератометрию, кератопакиметрию, кератотопографию и оптическую когерентную томографию (ОКТ) роговицы.

Результаты. В группе пациентов, оперированных по Пироговскому протоколу, после хирургии наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) увеличение некорригированной и максимально корригированной остроты зрения (НКОЗ и МКОЗ) через 1 мес. после хирургии относительно исходных значений (до операции — $0,11 \pm 0,1$ и $0,53 \pm 0,22$; через 1 мес. — $0,48 \pm 0,27$ и $0,75 \pm 0,2$, соответственно), улучшение показателей рефракции (сферозэквивалент рефракции уменьшился с $-5,08 \pm 0,20$ дптр до $-1,04 \pm 1,56$ дптр через 1 мес.) и кератотопографических роговичных индексов (KCI, KSI, ESI передней поверхности роговицы, SAI, SRI), значения которых оставались стабильными в течение 2 лет наблюдений. Аналогичные параметры контрольной группы в течение всего срока наблюдения статистически не изменялись.

Заключение. Разработанный способ одномоментной комбинированной хирургии УФ-кросслинкинга роговицы с персонализированной ФРК на эксимерном лазере «Микроскан Визум» показал высокую эффективность и безопасность в лечении прогрессирующего кератоконуса I–II стадий.

Ключевые слова: кератоконус, фоторефракционная кератэктомия, кросслинкинг, Микроскан.

Введение

Кератоконус — медленно прогрессирующее, чаще двустороннее заболевание роговицы, при котором происходит ее истончение из-за нарушения связей между волокнами коллагена, что приводит к появлению асферичности роговицы, развитию нерегулярного астигматизма, ее эктазии и в конечном итоге значительному снижению остроты зрения и инвалидности. По актуальным эпидемиологическим данным, распространенность кератоконуса варьирует в пределах от 200 до 4800 на 100 тыс. населения, причем преимущественно заболевание дебютирует у работоспособных молодых лиц в третьей и четвертой декаде жизни, что делает кератоконус социально значимой патологией зрения [1].

Важной задачей для офтальмологического сообщества является разработка лечебных стратегий,

PIROGOV'S PROTOCOL FOR ULTRAVIOLET CROSS-LINKING OF CORNEAL COLLAGEN IN COMBINATION WITH PERSONALIZED TRANSEPITHELIAL PHOTOREFRACTIVE KERATECTOMY FOR THE TREATMENT OF KERATOCONUS STAGES I-II

Golyakov A.A.*, Fayzrahmanov R.R., Shishkin M.M., Bezetskaya K.I.

Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow

Abstract. Purpose: to evaluate the efficacy and safety of our proposed method for treating keratoconus, including in patients with a corneal thickness of less than 450 microns, using corneal collagen UV crosslinking in combination with personalized transepithelial photorefractive keratectomy (Pirogov protocol). Material and methods. A total of 60 patients (60 eyes) with progressive keratoconus stages I–II were examined. The first group consisted of 30 patients who underwent the standard Dresden UV crosslinking protocol, the second group consisted of 30 patients who underwent simultaneous personalized photorefractive keratectomy (PRK) with UV crosslinking according to the Pirogov protocol. All patients underwent visometry, refractometry, keratometry, keratopachymetry, keratotopography and optical coherence tomography (OCT) of the cornea before, after treatment and after 1, 3, 6, 12 and 24 months.

Results. In the group of patients operated on according to the Pirogov protocol, after surgery, a reliable ($p < 0.05$) increase in uncorrected and best-corrected visual acuity (UCVA and BCVA) was observed after 1 month. after surgery relative to the initial values (before surgery — 0.11 ± 0.1 and 0.53 ± 0.22 ; after 1 month — 0.48 ± 0.27 and 0.75 ± 0.2 , respectively), improvement of refractive indices (spherical equivalent of refraction decreased from -5.08 ± 0.20 D to -1.04 ± 1.56 D after 1 month) and keratotopographic corneal indices (KCI, KSI, ESI of the anterior corneal surface, SAI, SRI), the values of which remained stable during 2 years of observation. Similar parameters of the control group did not statistically change during the entire observation period.

Conclusion. The developed method of one-stage combined surgery of UV crosslinking of the cornea with personalized PRK on the excimer laser "Microscan Visum" demonstrated high efficiency and safety in the treatment of progressive keratoconus stages I–II.

Keywords: keratoconus, photorefractive keratectomy, crosslinking, Microscan

способных на ранних стадиях максимально затормозить прогрессию патологических изменений в роговице пациента. В настоящее время в клинической практике применяется несколько методов лечения прогрессирующего кератоконуса — интрастромальная кератопластика с имплантацией роговичных сегментов [2] и УФ-кросслинкинг коллагена роговицы, который патогенетически обоснован и признается сегодня «золотым стандартом» лечения начальных (I–II) стадий заболевания. Интрастромальная кератопластика обладает более выраженным рефракционным эффектом, но не оказывает патогенетически обоснованного лечения коллагена роговицы, а также способна вызывать усиления роговичных аберраций, что снижает качество зрения. Имплантация интрастромальных сегментов оправдана при III стадии кератоконуса.

* e-mail: dr.alex.07@mail.ru

Мы используем комбинированное лечение для кератоконуса начальных (I–II) стадий – УФ-кросслинкинг и фоторефракционная кератэктомия (ФРК) позволяет получать хорошие рефракционные результаты и стабилизировать прогрессирование болезни. Сочетание нескольких технологических подходов такой операции дает преимущество синергичного воздействия, благодаря чему повышается эффективность лечения.

Сегодня используют несколько протоколов (методов) УФ-кросслинкинга, в том числе Дрезденский [3], Афинский [4], Критский [5] протоколы. Дрезденский протокол наиболее широко распространен, так как имеет максимальную эффективность в плане стабилизации эктазии. Выполняется он следующим образом: в условиях операционной роговицу дезэпителизируют, на обнаженную строму роговицы в течение 30 минут капают изотоничный раствор Рибофлавина. Затем пропитанную Рибофлавином роговицу облучают ультрафиолетом с длиной волны 365 нм, в результате в строме роговицы происходит реакция фотосенсибилизации и через несколько месяцев между волокнами коллагена роговицы образуются дополнительные связи, укрепляющие роговицу и останавливающие прогрессирование эктазии. Перечисленные протоколы можно применять у пациентов с достаточной толщиной роговицы (более 450 мкм), но для проведения комбинированной операции (с топографически ориентированной ФРК) толщина роговицы менее 450 будет являться противопоказанием. Кроме того, вышеперечисленные методы хирургии выполняются с помощью импортного оборудования, которое имеет высокую рыночную стоимость, что увеличивает затраты пациента на лечение, снижая его доступность.

Актуальность разработки и внедрения в офтальмологическую практику эффективных и доступных технологий комбинированных методов лечения, которые реализуется на отечественном оборудовании, для пациентов с начальными стадиями кератоконуса определяются высокой социальной, экономической значимостью, повышением качества жизни пациента и вопросом сохранения трудоспособности пациента.

Нами была предложена новая комбинированная технология (Пироговский протокол), включающая в себя УФ-кросслинкинг тонких роговиц с персонализированной ФРК на отечественном эксимерном лазере «Микроскан Визум» (патент РФ № 2814093).

Целью настоящего исследования было оценить эффективность и безопасность предложенного нами способа лечения кератоконуса, в том числе у пациентов с толщиной роговицы менее 450 мкм, методом УФ-кросслинкинга коллагена роговицы в сочетании с персонализированной трансэпителиальной ФРК (Пироговский протокол).

Материал и методы

Исследование проводилось на базе Центра офтальмологии ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава

России. В исследование были включены 60 пациентов (60 глаз) с прогрессирующим кератоконусом I–II степени (по М. Amsler), из них 24 женщины и 36 мужчин, средний возраст которых составил $30,6 \pm 9,5$ лет.

Исследуемые были разделены на две группы. В 1 группу (контрольную) были включены 30 пациентов (30 глаз), которым выполнили стандартный «Дрезденский протокол» УФ-кросслинкинга. Во 2 группу (исследуемую) вошли 30 пациентов (30 глаз), которым провели оперативное лечение по предложенному нами способу – одновременная персонализированная ФРК с УФ-кросслинкингом (Пироговский протокол).

Критерии включения мужчины и женщины в возрасте от 18 до 45 лет с диагнозом прогрессирующий кератоконус I–II степени (по М. Amsler). Допустимая сопутствующая общесоматическая патология: ишемическая болезнь сердца, системный атеросклероз, гипертоническая болезнь I–II степени, остеохондроз позвоночника.

Критерии исключения: воспалительные заболевания глаз в стадии обострения, наличие тяжелой сопутствующей офтальмопатологии и соматических заболеваний.

Всем пациентам проводили визометрию, рефрактометрию, кератометрию, кератопахиметрию, кератотопографию и оптическую когерентную томографию (ОКТ) роговицы.

Пациентам обеих групп оценивали некорригированную остроту зрения (НКОЗ), максимальную корригированную остроту зрения (МКОЗ), показатели рефракции (сферический компонент, цилиндрический компонент, сферозэквивалент рефракции), преломляющую силу роговицы, роговичный астигматизм, кератометрию задней поверхности роговицы, кератопахиметрию и данные кератотопографии роговицы (с индексами корнеальной статистики) полученные в течение двух лет после проведенного лечения пациентов с кератоконусом по разработанной нами технике (патент РФ № 2814093) одновременной топографически ориентированной ФРК по персонализированному протоколу абляции в сочетании с УФ-кросслинкингом коллагена роговицы на эксимерном лазере «Микроскан Визум». С помощью кератотопографа «Tomey TSM-5» с шаймпфлюг камерой для оценки динамики эктазии роговицы получали и учитывали следующие индексы корнеальной статистики: индекс регулярности поверхности (SRI), индекс асимметрии поверхности (SAI), индекс вероятности наличия кератоконуса Клайса/Маеды (KCI), индекс степени тяжести кератоконуса (KSI), а также индекс Ectasia Suspect Interpreted (ESI) передней и задней поверхности роговицы, получаемые с помощью Шаймпфлюг камеры. Всем пациентам обеих групп проводили ОКТ роговицы: в предоперационном периоде для построения эпителиальной карты роговицы [6], а в послеоперационном периоде с целью оценки наличия и глубины залегания демаркационной линии.

Диагностические исследования выполняли перед операцией и через 1, 3, 6, 12 и 24 месяца после хирургического вмешательства.

Одномоментное двухэтапное оперативное лечение в исследуемой группе выполняли по предложенной нами технологии (патент РФ № 2814093). На первом этапе проводили персонализированную эксимерлазерную кератэктомию на отечественном лазере «Микроскан Визум» с помощью программного обеспечения «Кераскан» и данных кератотопограмм, полученных с помощью кератотопографа «Tomey TMS-5». Рациональное предложение заключается в том, что для программирования оптимального профиля абляции, на этапе планирования операции необходимо уменьшить параметр «диаметр оптической зоны» с 6,0–6,5 мм до 4,0 мм, параметр «диаметр зоны абляции» оставить в пределах 7,9–8,4 мм. Также при программировании параметров операции необходимо учитывать данные субъективной коррекции. С помощью параметра «неполная абляция» регулировали глубину абляции от 100% до 33% от возможного, благодаря чему достоверно аблировали строму до допустимых значений. По данным литературы для безопасного проведения УФ-кросслинкинга коллагена роговицы остаточная толщина стромы должна составлять не менее 350 мкм [7]. Нами рекомендовано не выходить за пределы указанных значений. Для этого мы использовали 0,25% гипосомолярный раствор Рибофлавина, который за счет отека стромы (дополнительные 50–70 мкм) позволял получать безопасные 400 мкм минимальной толщины стромы перед УФ-излучением [8; 9].

На втором этапе выполняли УФ-кросслиндинг роговичного коллагена. Использовали систему УФ-излучения «УфаЛинк» (Россия) с длиной волны 365 ± 5 нм и плотностью излучения $3,0 \text{ мВт/см}^2$ с экспозицией УФ-облучения 30 минут. После операции на поверхность роговицы накладывали мягкую контактную линзу. В послеоперационном периоде местно назначали антибактериальные, кортикостероидные, репаративные препараты в каплях.

Расчет полученных данных проводился в программе Statistica 10 (Statsoft) с использованием непараметрического метода анализа связанных переменных с применением критерия Уилкоксона. Статистическая значимость различий для проверяемых гипотез установлена на уровне $p < 0,05$ (с учетом поправки Холма-Бонферрони при проведении 5 попарных множественных сравнений различия считаются статистически значимыми при $p < 0,01$).

Результаты и обсуждение

Сравнительные до- и послеоперационные данные в 1 и 2 группах представлены в Таблице 1–3.

У пациентов обеих групп полная эпителизация наблюдалась через 2–3 дня после операции. Через 1 мес. после операции было получено статистически значимое увеличение НКОЗ (в сравнении с исходными данными) до $0,48 \pm 0,27$ ($p < 0,05$) в исследуемой группе (НКОЗ до лечения – $0,11 \pm 0,1$). На последующих контрольных осмотрах зафиксировано постепенное улучшение данного показателя в группе исследования и через 2 года наблюдений НКОЗ составляла $0,51 \pm 0,35$. В группе комбинированного

лечения также отмечалось статистически значимое увеличение МКОЗ через 1 мес. после операции – до $0,75 \pm 0,20$ ($p < 0,05$) по сравнению с исходными данными – $0,53 \pm 0,22$ ($p < 0,05$). Ко второму году наблюдения значения МКОЗ во 2 группе продолжали прогрессивно нарастать и составили $0,85 \pm 0,21$.

В группе стандартного кросслинкинга показатели остроты зрения существенно не менялись в течение всего периода наблюдения (Табл. 1).

Полученные данные демонстрирует большую эффективность предложенной нами операции, что, вероятно, окажет положительное влияние на качество жизни пациентов с кератоконусом.

Сферический компонент рефракции достоверно ($p < 0,05$) уменьшился в группе комбинированной операции через 1 мес. после лечения на 71,89% (относительно исходных значений). В исследуемой группе отмечалось постепенное незначительное увеличение этого показателя в течение всего периода наблюдения. Через два года он составил $-1,72 \pm 1,69$ дптр, что было достоверно ниже ($p < 0,05$) значений до операции. В группе контроля не было выявлено значимого улучшения аналогичного показателя: $-3,0 \pm 0,25$ дптр до и $-2,75 \pm 0,25$ дптр через 2 года после лечения.

Показатель цилиндрического компонента рефракции через 1 мес. после операции снизился на 1,12 дптр ($p < 0,05$) в группе исследования (в сравнении с исходными данными). Далее в течение двух лет наблюдалась стабилизация данного показателя, значения которого к концу срока наблюдений был равен $-1,54 \pm 1,15$ дптр ($p < 0,05$). Цилиндрический компонент рефракции в группе контроля в течение двух лет достоверно не изменился: $-2,5 \pm 0,25$ дптр до операции; $-2,25 \pm 0,25$ дптр – после хирургии (Табл. 1).

Сферозэквивалент рефракции был достоверно меньше (на 171,1%, $p < 0,05$) через месяц после операции относительно значений перед хирургическим вмешательством в группе комбинированного лечения и равнялся $-1,87 \pm 1,55$ дптр. При последующем наблюдении значения этого показателя незначительно возросли и составляли $-2,50 \pm 1,74$ дптр через 24 месяца. Подобные показатели в группе контроля достоверно не менялись.

Средняя оптическая сила роговицы в группе исследования через 1 мес. после операции снижалась на 2,62 дптр от исходных значений ($p < 0,05$). Ко второму году наблюдения средняя оптическая сила роговицы не претерпевала значимых изменений и оставалась равной $44,9 \pm 1,99$ дптр. Значения средней оптической силы роговицы в группе стандартного кросслинкинга достоверно не отличались от дооперационных показателей в течение всего периода наблюдений. Показатели роговичного астигматизма во 2 группе также были значимо ($p < 0,05$) ниже исходных данных (на 2,62 дптр) уже через месяц после операции, оставаясь практически на одном уровне в течение 24 мес. наблюдений (Табл. 1). В группе контроля значимых изменений данного показателя не выявлено.

Табл. 1. Динамика показателей визометрии и рефракции у пациентов с кератоконусом I–II стадии (M±SD)

ПараметрParameter	Группы	До операции	1 мес.	3 мес.	6 мес.	1 годг	2 года
НКОЗ	1	0,23±0,15	0,2±0,1	0,25±0,1	0,35±0,1	0,3±0,1	0,3±0,1
	2	0,11±0,1	0,48±0,27*	0,48±0,31*	0,52±0,36*	0,5±0,36*	0,51±0,35*
МКОЗ	1	0,45±0,07	0,4±0,1	0,5±0,1	0,55±0,1	0,55±0,2	0,5±0,2
	2	0,53±0,22	0,75±0,2*	0,77±0,21*	0,8±0,24*	0,85±0,21*	0,85±0,21*
Сферический компонент, дптр	1	-3,0±0,25	-3,25±0,25	-3,0±0,25	-2,75±0,25	-2,75±0,25	-2,75±0,25
	2	-3,7±2,18	-1,04±1,56*	-1,43±1,7*	-1,7±1,68*	-1,73±1,69*	-1,72±1,69*
Цилиндрический компонент, дптр	1	-2,5±0,25	-2,5±0,25	-2,5±0,25	-2,25±0,25	-2,25±0,25	-2,25±0,25
	2	-2,67±2,14	-1,55±1,05*	-1,54±1,11*	-1,55±1,18*	-1,52±1,15*	-1,54±1,15*
Сферозквивалент, дптр	1	-4,25±0,25	-4,5±0,25	-4,25±0,25	-4,0±0,25	-4,0±0,25	-4,0±0,25
	2	-5,08±0,20	-1,87±1,55*	-2,21±1,79*	-2,44±1,71*	-2,49±1,72*	-2,50±1,74*
Преломляющая сила роговицыR1, дптр	1	45,96±2,5	45,74±2,24	45,55±2,33	45,61±2,21	45,65±2,24	45,66±2,22
Преломляющая сила роговицы R1, дптр	2	45,92±2,18	43,60±1,99*	43,75±1,90*	43,84±1,83*	43,85±1,83*	43,90±1,80*
Преломляющая сила роговицыR2, дптр	1	48,2±2,76	47,5±2,64	47,0±2,55	47,2±2,71	47,32±2,73	47,3±2,7
Преломляющая сила роговицыR2, дптр	2	48,75±2,98	45,79±3,14*	45,63±2,46*	45,72±2,39*	45,73±2,33*	45,79±2,34*
Преломляющая сила роговицы (средние значения), дптр	1	46,95±1,5	46,6±1,0	46,2±1,5	46,50±1,75	46,4±2,0	46,48±2,0
	2	47,38±2,32	44,76±2,53*	44,77±2,12*	44,86±2,03*	44,88±2,0*	44,9±1,99*
Роговичный астигматизм, Дптр	1	-2,25±2,1	-1,81±1,75	-1,75±1,33	-1,77±1,3	-1,76±1,28	-1,77±1,31
	2	-2,84±2,33	-2,20±1,6*	-1,90±1,3*	-1,92±1,29*	-1,90±1,29*	-1,90±1,29*

Примечания: 1 – группа контроля; 2 – группа исследования; * – значимые изменения, $p < 0,05$ (от исходных значений).

Показатели кератометрии и астигматизма задней поверхности роговицы в обеих исследуемых группах за 2 года наблюдений не показали значимых изменений в сравнении с данными до операции (Табл. 2). Толщина роговицы в самом тонком месте по данным пахиметрии во 2 группе с рефракционным вмешательством через 1 мес. статистически значимо ($p < 0,05$) уменьшалась на 56,26 мкм в сравнении с исходными данными (Табл. 2). В последующем показатель минимальной пахиметрии изменялся незначительно: через 6 мес. он составлял $422,3 \pm 27,57$ мкм, через 2 года – $427,52 \pm 24,75$ мкм. Показатели пахиметрии в центре роговицы продемонстрировали схожую закономерность во 2 группе пациентов: к 1 мес. наблюдений происходило истончение ($p < 0,05$) роговой оболочки глаза на 10% от исходных данных, в течение дальнейшего наблюдения ее толщина незначительно увеличилась и через 2 года была равна $451,0 \pm 23,75$ мкм (исходные данные – $478,70 \pm 21,21$).

В контрольной группе со стандартным протоколом лечения имела тенденция к уменьшению пахиметрии к концу двухлетнего периода наблюдений. Небольшое уменьшение толщины роговицы объяснялось уплотнением волокон коллагена роговицы после УФ-кросслинkingа.

Для оценки динамики оптических свойств роговицы мы проанализировали кератотопографические индексы (KCI, KSI, ESI индекс задней и передней кривизны роговицы, SAI, SRI), которые продемонстрировали выраженное снижение признаков кератоконуса в группе исследования (Табл. 2).

В группе комбинированной хирургии нами зафиксировано достоверное уменьшение индексов KCI,

KSI, ESI anterior (индекс передней кривизны роговицы), SAI через 1 мес. наблюдений, SRI – через 3 мес. относительно данных до проведения операции. Через 24 мес. наблюдений индекс KCI уменьшился на 49,29% от исходных значений ($p < 0,05$), KSI – на 29,05% ($p < 0,05$), ESI anterior – на 50,83% ($p < 0,05$), SAI – на 46,83% ($p < 0,05$) и SRI – на 27,91% ($p < 0,05$). Индекс ESI posterior (индекс задней кривизны роговицы) во 2 группе оставался стабильным, что говорит о безопасности предложенного нами протокола. Анализ изменения кератотопографических индексов в группе контроля не показал значимых изменений (Табл. 2).

По данным ОКТ через 1 месяц после операции в группе исследования в 100% случаев (30 глаз) была выявлена классическая демаркационная линия с глубиной залегания в центре 303 ± 40 мкм. В группе контроля демаркационная линия к первому месяцу была выявлена только в 77,6% случаев (23 глаз), с глубиной залегания в центре 282 ± 35 мкм. Через 3 месяца в обеих группах демаркационная линия по данным ОКТ была выявлена в 40% случаев (по 12 глаз в группе) и располагалась более поверхностно (275 ± 20 мкм в группе исследования и 254 ± 22 мкм в группе контроля). В период с третьего по шестой месяц демаркационная линия истончается и к полугоду после операции исчезает полностью по мере восстановления популяции кератоцитов и восстановления ткани роговицы.

Появление классической интрастромальной демаркационной линии роговицы, по данным ОКТ переднего отдела глаза, и отсутствие ухудшения роговичных показателей через два года после операции позволяет говорить о биомеханической стабилизации кератоконуса с хорошим

Табл. 2. Динамика показателей кератометрии задней поверхности роговицы и кератопахиметрии у пациентов с кератоконусом I-II стадии (M±SD)

Параметр	Группы	До операции	1 мес.	3 мес.	6 мес.	1 год	2 года
Кератометрия задней поверхности роговицы, слабый меридиан, дптр	1	-6,78±0,51	-6,76±0,53	-6,78±0,55	-6,77±0,49	-6,74±0,5	-6,75±0,52
	2	-6,81±0,45	-6,85±0,54	-6,82±0,57	-6,78±0,5	-6,77±0,5	-6,76±0,5
Кератометрия задней поверхности роговицы, сильный меридиан, дптр	1	-7,15±0,55	-7,21±0,57	-7,19±0,56	-7,17±0,6	-7,15±0,58	-7,16±0,53
	2	-7,28±0,54	-7,33±0,60	-7,31±0,60	-7,29±0,56	-7,30±0,56	-7,29±0,56
Кератометрия задней поверхности роговицы (средние значения), дптр	1	-6,97±0,5	-6,99±0,48	-6,98±0,53	-6,97±0,52	-6,95±0,5	-6,95±0,49
	2	-7,05±0,48	-7,09±0,56	-7,06±0,57	-7,08±0,51	-7,04±0,51	-7,03±0,51
Астигматизм задней поверхности роговицы, дптр	1	0,39±0,28	0,45±0,29	0,41±0,25	0,4±0,31	0,41±0,29	0,41±0,3
	2	0,51±0,37	0,51±0,31	0,49±0,29	0,50±0,3	0,53±0,3	0,52±0,31
Пахиметрия в центре, мкм	1	476,8±20,19	466,5±20,6	468,0±21,2	458,8±22,55	464,4±21,78	462±22,15
	2	478,70±21,21	430,92±21,74*	438,70±23,14*	446,44±24,63*	450,04±23,24*	451,0±23,75*
Пахиметрия минимальная, мкм	1	456,4±20,2	447,3±23,4	450,0±25,55	437,2±25,37	436,2±22,25	441,0±22,56
	2	462,59±20,85	406,33±26,50*	414,96±27,43*	422,3±27,57*	426,55±24,39*	427,52±24,75*

Примечания: 1 – группа контроля; 2 – группа исследования; * – значимые изменения, $p < 0,05$ (от исходных значений).

Табл. 3. Динамика кератотопографических роговичных индексов у пациентов с кератоконусом I-II стадии (M±SD)

Параметр	Группы	До операции	1 мес.	3 мес.	6 мес.	1 год	2 года
Роговичный индекс KCI, %	1	71,2±12,7	65,3±11,5	63,3±10,2	62,5±10,6	61,5±10,1	61,7±11,3
	2	79,40±21,81	33,46±34,01*	33,65±34,46*	35,87±34,08*	38,50±32,82*	40,25±32,02*
Роговичный индекс KSI, %	1	45,2±33,3	44,1±12,3	42,3±15,5	40,2±11,7	39,7±12,5	40,0±13,5
	2	49,27±23,86	32,64±24,08*	33,14±25,02*	35,63±23,04*	33,12±24,19*	34,91±22,73*
Роговичный индекс ESI передней кривизны, %	1	66,9±15,2	67,8±11,3	64,4±15,7	66,2±13,7	65,3±12,6	65,7±11,7
	2	69,74±23,98	29,35±30,56*	33,11±31,03*	33,59±31,19*	34,63±30,76*	34,30±30,73*
Роговичный индекс ESI задней кривизны, %	1	57,8±15,55	59,1±11,71	60,2±15,32	60,1±13,72	60,15±12,7	60,1±11,53
	2	58,48±23,60	49,88±30,22	57,85±26,51	58,48±25,12	58,48±25,19	58,07±25,24
Роговичный индекс SAI, %	1	2,75±1,75	2,8±1,66	2,5±1,75	2,8±1,66	2,7±0,98	2,74±0,5
	2	2,52±1,36	1,55±1,34*	1,38±1,44*	1,42±1,36*	1,37±1,12*	1,34±1,13*
Роговичный индекс SRI, %	1	0,77±0,25	0,75±0,33	0,76±0,3	0,8±0,25	0,78±0,23	0,76±0,3
	2	0,86±0,33	0,73±0,43	0,55±0,45*	0,61±0,43*	0,63±0,41*	0,62±0,42*

Примечания: 1 – группа контроля; 2 – группа исследования; * – значимые изменения, $p < 0,05$ (от исходных значений).

рефракционным эффектом. Использование 0,25% гипосмолярного раствора Рибофлавина позволяет оперировать пациентов с тонкой роговицей (остаточная толщина роговицы >350 микрон после абляции).

Стабильные показатели остроты зрения, рефракции, кератометрии, пахиметрии и кератотопографические индексы после проведенного лечения свидетельствуют о биомеханической стабилизации кератоконуса. Ни у одного пациента не зафиксировано ухудшения параметров зрения и состояния роговицы за период наблюдения. Все операции прошли без осложнений и нежелательных явлений.

Нами обнаружено статистически значимое улучшение показателей в исследуемой группе через 2 года наблюдений, что согласуется с результатами исследований [4; 7; 10]. Выявлено постепенное увеличение НКОЗ, МКОЗ, улучшение кератотопографических индексов и уменьшение сферозэквивалента рефракции, преломляющей силы роговицы, сферического и цилиндрического компонентов рефракции, толщины роговицы у пациентов исследуемой группы в течение первого года после комбинированной

операции. Установлено, что показатели кератометрии задней поверхности роговицы и ESI задней кривизны в течение двух лет наблюдений во 2 группе не менялись. В течение второго года наблюдений изучаемые показатели во 2 группе оставались стабильными, что свидетельствует об эффективности и безопасности разработанного нами метода и соответствует исследованиями Kontadakis и др. [7], Kanellopoulos A.J. [11], De Rosa G. и др. [12].

Существует несколько протоколов выполнения УФ-кросслинкинга роговичного коллагена. Первым был разработан «стандартный» Дрезденский протокол [3], включающий удаление эпителия в центральной зоне (8-9 мм) и инстилляцию раствора рибофлавина на поверхность роговицы за 30 мин до облучения УФ, с интервалом в 2 мин в течение получасового воздействия. Метод позволяет с высокой достоверностью остановить прогрессирование кератоконуса на начальных стадиях [3; 13; 14]. Результаты применения Дрезденского протокола показали, что процедура является высокоэффективной [15], однако, несмотря на достоверную остановку прогрессирования кератэктазии после УФ-кросслинкинга, у пациентов оста-

ется неудовлетворенность рефракционным результатом. Наряду со «стандартным» методом широко применяется ускоренная процедура УФ-кросслинкинга, при которой укорочение экспозиции компенсируется пропорциональным увеличением мощности ультрафиолетового облучения. Доказана безопасность применения ускоренного протокола, однако в отдаленные сроки наблюдения была установлена более низкая эффективность протокола по сравнению со стандартным протоколом [16], а так же выявлена поверхностная демаркационная линия [17].

По данным некоторых исследователей, рефракционные показатели у пациентов с кератоконусом могут быть улучшены после проведения эксимерлазерной хирургии [18, 19]. В 1998 году в Швеции, ещё до появления «стандартного» Дрезденского протокола, сообщали о проведении ФРК у больных с кератоконусом [20].

В виду того, что хороший рефракционный результат является важной составляющей качества жизни пациентов, внимание ученых впоследствии было сосредоточено на разработке комбинированных методов лечения кератэктазии, в том числе с применением УФ-кросслинкинга в купе с рефракционными вмешательствами.

Еще в 2000 году Куренков В.В. и Каспарова Е.А. предложили «Способ лечения кератоконуса» (патент РФ № 2146119С1) заключающийся в том, что пациентам с I–II стадией кератоконуса проводили фоторефракционный кератомилез. Операцию выполняли в два этапа. На первом выполняли ФРК с зоной абляции 5,8–7,0 мм и с недокоррекцией 1–2 дптр по сферическому компоненту и до 0,5–1,0 дптр по цилиндрическому компоненту. Вторым этапом проводили фототерапевтическую кератэктомию (ФТК) с зоной абляции диаметром 8 мм и переходной зоной диаметром 9 мм. Данная технология способствует улучшению рефракционного результата у больных кератоконусом, однако не имеет патогенетически обоснованного лечения из-за отсутствия этапа УФ-кросслинкинга коллагена роговицы в алгоритме лечения, поэтому не способна останавливать прогрессирование эктазии роговицы.

Другой способ комбинированного лечения кератоконуса, именуемый Критским протоколом [5], представляет собой методику, альтернативную механическому удалению эпителия с последующим УФ-кросслинкингом коллагена роговицы. Операцию выполняют в два этапа: сначала методом фототерапевтического кератомилеза производят удаление эпителия роговицы, затем выполняют УФ-кросслиндинг. Так как толщина эпителия роговицы при кератоконусе неоднородна (в месте наибольшей эктазии эпителий компенсаторно становится тоньше), в режиме ФТК происходит эксимерлазерное воздействие на строму роговицы в самом тонком месте, что пусть и минимально, но улучшает рефракционные показатели роговицы. Установлено, что Критский протокол превосходит визуальные и кератометрические результаты «стандартного» УФ-кросслинкинга в сроки до 4 лет [21], но недостатком способа является отсутствие

персонализированного кератопографически ориентированного алгоритма абляции, что приводит к сохранению нерегулярности и асимметричности роговицы.

Kanellopoulos A.J. и Binder P.S. впервые продемонстрировали преимущества выполнения комбинированного УФ-кросслинкинга в сочетании с последующей ФРК с топографическим контролем [22]. Согласно авторам, после первого этапа УФ-кросслинкинга через год выполнялась ФРК, при условии стабилизации эктазии роговицы [21]. При дальнейшей оптимизации комбинированного метода лечения был предложен вариант одномоментной хирургии. Такая техника преодолела недостатки первоначальной двухэтапной процедуры кросслинкинга с ФРК за счет того, что лазерная абляция не затрагивает уже сшитую ткань роговицы [4; 11].

При Афинском протоколе абляцию роговицы выполняют на эксимерном лазере «Alcon Allegretto» (США) с помощью платформы «WaveLight customized platform» с использованием кератотопографа «Topolyzer» (США). Фоторефракционный кератомилез с топографическим контролем и зоной эксимерлазерной абляции 5,5 мм проводят для уменьшения нерегулярного астигматизма и частичного устранения аномалии рефракции. Переходная зона составляла 1,5 мм. При учете субъективной рефракции программируют глубину абляции 70% от цилиндра и 70% от сферы, не превышая 50 мкм абляции. Недостатками данного способа являются дезэпителизация роговицы с помощью спиртового раствора, что увеличивает риск субэпителиальной фиброплазии, а также невозможность выполнения протокола на роговицах с толщиной менее 450 мкм, а также отсутствие учета роговичных аберраций при планировании операции [4].

Примечательно, что перечисленные протоколы (Дрезденский, Афинский, Критский) получали свои названия в честь медицинских организаций, где они были придуманы, а не в честь географических объектов (названий городов и стран).

В 2019 году А. В. Ивановой и др. была опубликована статья [23], где было описано выполнение одномоментной топографически ориентированной ФРК в сочетании с ускоренным кросслинкингом роговичного коллагена в лечении пациентов с кератоконусом I стадии. Анализ кератотопографических карт и волнового фронта проводился с помощью абберрометра. Персонализированную эксимерлазерную абляцию с учетом аберраций выполняли на лазере NIDEK NAVEX Quest (Япония). Этап дезэпителизации роговицы выполнялся в режиме ФТК на 50 микрон. Насыщение стромы роговицы выполнялось нормотоническим раствором рибофлавина (0,1% рибофлавин и 20 % декстран), после выполняли акселерированное УФ облучение. В работе было представлено безопасное и эффективное моделирование формы роговицы за счет уменьшения зоны ее иррегулярности, улучшения зрительных функции и стабилизация эктазии.

Отметим, что вышеперечисленные методы имеют ряд ограничений: невозможность их использования в

комбинации с топографически ориентированной ФРК у пациентов с тонкими роговицами (менее 450 мкм), низкую эффективность сшивки коллагена из-за выполнения акселерированного протокола УФ-кросслинkingа [24], потерю прочности «укрепленной» роговицы при выполнении ФРК через год после УФ-кросслинkingа и др.

Напротив, в отличие от вышеописанных протоколов, предложенный нами способ лечения [25; 26] (патент РФ № 2814093) за счет использования гипоосмолярного (0,25%) раствора рибофлавина позволяет сдвинуть границы минимально допустимой толщины роговицы до 450 мкм (400 мкм после дезэпителизации, 350 микрон после абляции), что существенно расширяет возможности лечения пациентов и повышает доступность метода.

Заключение

Предложенный способ лечения кератоконуса (Пироговский протокол), включающий УФ-кросслинking коллагена роговицы и персонализированную трансэпителиальную ФРК с использованием отечественного эксимерного лазера «Микроскан Визум» показал высокую эффективность и безопасность. Он улучшает функциональные показатели зрения, уменьшает иррегулярность роговицы, стабилизирует эктазию. За весь период наблюдения ни у одного пациента после применения Пироговского протокола не зафиксировано ухудшения параметров зрения и состояния роговицы. Стоит отметить, что для более полной оценки влияния метода на качество зрения пролеченных пациентов, требуется исследование роговичных аберраций до и после применения Пироговского протокола, что будет выполнено в дальнейших научных работах. Так же требуются дальнейшие исследования на большей выборке пациентов и с увеличением периода наблюдения с целью подтверждения эффективности и безопасности метода в отдаленных сроках после операции (более трех лет).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Santodomingo-Rubido J., Carracedo G., Suzuki A. et al. Keratoconus: An updated review. *Cont Lens Anterior Eye*. 2022; 45(3): 101559. doi: 10.1016/j.clae.2021.101559
2. Colin J., Cochener B., Savary G., Malet F. Correcting keratoconus with intracorneal rings. *J Cataract Refract Surg*. 2000; 26 (8): 1117–22. doi: 10.1016/s0886-3350(00)00451-x
3. Wollensak G., Spoerl E., Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-A-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2003; 135(5): 620–627. doi: 10.1016/S0002-9394(02)02220-1
4. Kanellopoulos A.J. Comparison of sequential vs same-day simultaneous collagen cross-linking and topography-guided PRK for treatment of keratoconus. *J Refract Surg*. 2009; 25(9): 812–8. doi: 10.3928/1081597X-200908-813-10
5. Kymionis G.D., Grentzelos M.A., Kounis G.A. et al. Combined transepithelial phototherapeutic keratectomy and corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus. *Ophthalmology*. 2012; 119(9): 1777–1784. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.03.038
6. Корниловский И.М., Шишкин М.М., Голяков А.А., Бурцев А.А., Гиля А.П. ОКТ роговицы в оптимизации новой технологии трансэпителиальной ФРК с рибофлавином. Точка зрения. Восток - Запад. 2018; 1: 81–85. (In Russ.) doi:10.2527/2410-1257-2018-1-81-85 [Kornilovskij I.M., Shishkin M.M., Golyakov A.A., Burcev A.A., Gilja A.P. Corneal OCT in optimization of new technology of transepithelial PRK with riboflavin. // Tochka zrenija. Vostok - Zapad. 2018; 1: 81–85. doi:10.2527/2410-1257-2018-1-81-85]
7. Kontadakis G.A., Kankariya V.P., Tsoulnaras K. et al. Long-Term Comparison of Simultaneous Topography-Guided Photorefractive Keratectomy Followed by Corneal Cross-linking versus Corneal Cross-linking Alone. *Ophthalmology*. 2016; 123(5): 974–83. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.01.010
8. Hafezi F., Mrochen M., Iseli H.P., Seiler T. Collagen crosslinking with ultraviolet-A and hypoosmolar riboflavin solution in thin corneas. *J Cataract Refract Surg*. 2009; 35(4): 621–4. doi: 10.1016/j.jcrs.2008.10.060
9. Бикбов М.М., Русакова Ю.А., Усубов Э.Л., Рахимова Э.М. Кросслинking тонких роговиц: современное видение проблемы. Обзор литературы. *Acta Biomedica Scientifica*. 2020; 5(5): 73–80. doi: 10.29413/ABS.2020-5.5.10 [Bikbov M.M., Rusakova I.A., Usubov E.L., Rakhimova E.M. Crosslinking of Thin Corneas: a Modern Vision of the Problem. Literature Review // Acta Biomedica Scientifica. 2020; 5(5): 73–80. doi: 10.29413/ABS.2020-5.5.10 (In Russ.)]
10. Grentzelos M.A., Kounis G.A., Diakonis V.F. et al. Combined transepithelial phototherapeutic keratectomy and conventional photorefractive keratectomy followed simultaneously by corneal crosslinking for keratoconus: Cretan protocol plus. *J Cataract Refract Surg*. 2017; 43(10): 1257–1262. doi: 10.1016/j.jcrs.2017.06.047
11. Kanellopoulos A.J. Ten-year outcomes of progressive keratoconus management with the Athens protocol (topography-guided partial-refraction PRK combined with CXL). *J Refract Surg*. 2019; 35: 478–83. doi: 10.3928/1081597X-20190627-01
12. De Rosa G., Rossi S., Santamaria C. et al. Combined photorefractive keratectomy and corneal collagen cross-linking for treatment of keratoconus: a 2-year follow-up study. *Ther Adv Ophthalmol*. 2022; 14: 25158414221083362. doi: 10.1177/25158414221083362
13. Raikup F., Theuring A., Pillunat L.E., Spoerl E. Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in progressive keratoconus: ten-year results. *J Cataract Refract Surg*. 2015; 41(1): 41–46. doi: 10.1016/j.jcrs.2014.09.033
14. Caporossi A., Mazzotta C., Baiocchi S., Caporossi T. Long-term results of riboflavin ultraviolet A corneal collagen cross-linking for keratoconus in Italy: the Siena Eye Cross Study. *Am J Ophthalmol*. 2010; 149: 585–593. doi: 10.1016/j.ajo.2009.10.021
15. Hersh P.S., Stulting R.D., Muller D., Durrie D.S., Rajpal R.K. United States Crosslinking Study Group United States. Multicenter Clinical Trial of Corneal Collagen Crosslinking for Keratoconus Treatment. *Ophthalmology*. 2017; 124(9): 1259–1270. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.03.052
16. Wen D., Li Q., Song B., Tu R. et al. Comparison of standard versus accelerated corneal collagen cross-linking for keratoconus: a meta-analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018; 59(10): 3920–3931. doi: 10.1167/iov.18-24656
17. Ng A.L.K., Chan T.C.Y., Cheng A.C.K. Conventional versus accelerated corneal collagen cross-linking in the treatment of keratoconus. *Clin Exp Ophthalmol*. 2016; 44(1): 8–14. doi: 10.1111/ceo.12571
18. Braun E., Kanellopoulos J., Pe L., Jankov M. Riboflavin/Ultraviolet- A-induced collagen crosslinking in the management of keratoconus. *ARVO*. 2005; 46(13): 4964
19. Бурцев А.А., Корниловский И.М., Голяков А.А. Кросслинking в фото-рефракционной хирургии роговицы (обзор литературы). Катарактальная и рефракционная хирургия. 2017; 17(3): 4–8. doi: 10.25276/2410-1257-2018-1-81-85 [Burcev A.A., Kornilovskij I.M., Golyakov A.A. Crosslinking in photorefractive corneal surgery (literature review) // Kataraktal'naja i refrakcionnaja hirurgija. 2017; 17(3): 4–8. doi: 10.25276/2410-1257-2018-1-81-85 (In Russ.)]
20. Mortensen J., Carlsson K., Ohrström A. Excimer laser surgery for keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 1998; 24(7): 893–8. doi: 10.1016/s0886-3350(98)80039-4
21. Grentzelos MA, Liakopoulos DA, Siganos CS, Tsilimbaris MK, Pallikaris IG, Kymi onis GD. Long-term Comparison of Combined t-PTK and CXL (Cretan Protocol) Versus CXL With Mechanical Epithelial Debridement for Keratoconus. *J Refract Surg*. 2019 Oct 1;35(10):650–655. doi: 10.3928/1081597X-20190917-01

22. Kanellopoulos A.J., Binder P.S. Collagen cross-linking (CCL) with sequential topography-guided PRK: a temporizing alternative for keratoconus to penetrating keratoplasty. *Cornea*. 2007; 26(7): 891-5. doi: 10.1097/ICO.0b013e318074e424
23. А. В. Иванова, А. С. Склярова, К. Б. Летникова, А. Т. Ханджян, Н. В. Ходжабекян. Одномоментная топографически ориентированная фоторефракционная кератэктомия с ускоренным кросслинкингом роговичного коллагена в лечении кератоконуса I стадии. doi: 10.215-16/2072-0076-2019-12-4-28-34. Ivanova A. V., Sklyarova A. S., Letnikova K. B., Khangyan A. T., Khodzhbekyan N. V. Simultaneous topographically oriented photorefractive keratectomy with accelerated corneal collagen crosslinking in the treatment of stage I keratoconus.
24. Ozgurhan E.B., Akcay B.I., Kurt T., Yildirim Y., Demirok A. Accelerated corneal collagen cross-linking in thin keratoconic corneas. *J Refract Surg.* 2015; 31: 386-390. doi: 10.3928/1081597X-20150521-11
25. Файзрахманов Р.Р., Голяков А.А., Шишкин М.М. Ультрафиолетовый кросслиндинг коллагена роговицы в сочетании с персонализиро-
 ванной трансэпителиальной фоторефракционной кератэктомии на эксимерном лазере Микроскан визум. Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова. 2022;17(4,supplement):48-50. https://doi.org/10.25881/20728255_2022_17_4_S1_48. Fayzrakhmanov R.R., Golyakov A.A., Shishkin M.M. Ultraviolet crosslinking of corneal collagen combined with personalized transepithelial photorefractive keratectomy using an excimer laser
26. Голяков А.А., Файзрахманов Р.Р., Шишкин М.М., Сараева С.Н. Ультрафиолетовый кросслиндинг коллагена роговицы в сочетании с персонализированной трансэпителиальной фоторефракционной кератэктомией на эксимерном лазере Микроскан Визум: двухлетнее наблюдение. Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова. 2023;18(4,supplement):42-46. https://doi.org/10.25881/20728255_2023_18_4_S1_42. Golyakov A.A., Fayzrakhmanov R.R., Shishkin M.M., Saraeva S.N. Ultraviolet crosslinking of corneal collagen combined with personalized transepithelial photorefractive keratectomy using the Microscan Vizum excimer laser: two-year follow-up