

## КРИТЕРИИ БЕЗОПАСНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ КРОССЛИНКИНГА РОГОВИЦЫ В ЛАЗЕРНОЙ РЕФРАКЦИОННОЙ ХИРУРГИИ РОГОВИЦЫ

Корниловский И.М.\*, Гиля А.П., Хататаев Р.Р.

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

DOI: 10.25881/20728255\_2022\_17\_4\_S1\_63

**Резюме.** В работе рассмотрены критерии безопасности и эффективности различных методик кросслинкинга роговицы. Для этого проанализированы данные литературы по осложнениям кросслинкинга роговицы и собственные результаты профилактического (590 операций) и лечебного (110 операций) эксимерлазерного кросслинкинга роговицы в сроки от 1 месяца до 9 лет. Проводилось комплексное офтальмологическое обследование, ОКТ, денситометрия и оценка состояния роговицы по данным оптического сканирования в видимом и инфракрасном диапазонах. Клинически значимыми осложнениями кросслинкинга роговицы были гидропс, инфекционная язва роговицы, стерильные инфильтраты и роговичные помутнения. Вышеперечисленные осложнения не наблюдались при профилактическом и лечебном эксимерлазерном кросслинкинге роговицы. Наблюдения показали, что критериями эффективности лечебного кросслинкинга роговицы следует считать стабилизацию или улучшение кератометрических показателей. Основными критериями эффективности при профилактическом кросслинкинге в лазерной рефракционной хирургии роговицы явилось отсутствие отклонений от целевой рефракции, полное восстановление прозрачности роговицы и стабильные кератометрические показатели. О безопасности той или иной методики кросслинкинга свидетельствовало отсутствие роговичных осложнений в ранние и отдаленные сроки наблюдений.

**Ключевые слова:** кросслиндинг, роговица, осложнения, безопасность, эффективность.

### Введение

Кросслиндинг прочно вошёл в арсенал современных эффективных методов лечения кератоконуса, вторичных кератоктазий и различной патологии роговицы. Однако проведение кросслинкинга с профилактической целью в сочетании с лазерными рефракционными операциями не получило широкого применения. Это связано с риском роговичных осложнений [1–14], которые недопустимы в рефракционной хирургии. Последнее указывает на то, что критерии безопасности профилактического кросслинкинга и методика его проведения нуждаются в пересмотре. Это же касается и лечебного кросслинкинга. Так, в последние годы были получены новые данные о том, что наряду с полным исчезновением кератоцитов на глубине до 300 мкм, отмечалось снижение плотности оставшихся кератоцитов, и отмечался их полиморфизм. Такие кератоциты приобретали способность экспрессировать поверхностные маркеры сходные с маркерами кератоцитов в рубцах роговицы. По мнению авторов данных исследований потери и изменениями репопуляции кератоцитов после кросслинкинга могли провоцировать такие осложнения, как помутнения, истончения в строме, и даже перфорацию роговицы [15].

### SAFETY AND EFFICIENCY CRITERIA OF CORNEAL CROSSLINKING IN LASER REFRACTIVE CORNEAL SURGERY

Kornilovsky I.M.\*, Gilya A.P., Khatataev R.R.

Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow

**Abstract.** The paper considers the criteria for the safety and effectiveness of various methods of corneal crosslinking. To do this, we analyzed literature data on the complications of corneal crosslinking and our own results of preventive (590 operations) and therapeutic (110 operations) excimer laser corneal crosslinking in terms of 1 month to 9 years. A comprehensive ophthalmological examination, OCT, densitometry, and assessment of the state of the cornea according to optical scanning data in the visible and infrared ranges were performed. Clinically significant complications of corneal crosslinking were hydrops, infectious corneal ulcer, sterile infiltrates, and corneal opacities. The above complications were not observed during prophylactic and therapeutic excimer laser corneal crosslinking. Observations have shown that the criteria for the effectiveness of therapeutic crosslinking of the cornea should be considered stabilization or improvement of keratometric parameters. The main efficacy criteria for preventive crosslinking in laser refractive corneal surgery were the absence of deviations from the target refraction, complete restoration of corneal transparency, and stable keratometric parameters. The safety of one or another crosslinking technique was evidenced by the absence of corneal complications in the early and long-term follow-up periods.

**Keywords:** crosslinking, cornea, complications, safety, efficacy.

### Цель

Рассмотреть критерии безопасности и эффективности лечебного и профилактического кросслинкинга роговицы.

### Материал и методы

В работе рассмотрены критерии безопасности и эффективности лечебного и профилактического кросслинкинга роговицы. Для этого проанализированы данные литературы по осложнениям кросслинкинга роговицы и собственные результаты профилактического (590 операций) и лечебного (110 операций) эксимерлазерного кросслинкинга роговицы в сроки от 1 месяца до 9 лет. Профилактический кросслиндинг в фоторефракционной хирургии был реализован путём насыщения стромы рибофлавином после абляции эпителия и его активацией индуцируемым в ходе абляции вторичным излучением эксимерного лазера на аргон-фторе. При лечебном эксимерлазерном кросслинкинге роговицы после абляции эпителия строму насыщали рибофлавином и переходили на режим излучения эксимерного лазера на аргон-фторе ниже порога абляции. В обоих случаях строму роговицы насыщали 0,25% изотоническим раствором рибофлавина. Для лазер-индуцированного кросслинкинга с приме-

\* e-mail: Kornilivsky51@yandex.ru

нением субабляционных плотностей энергии в импульсе была применена Российская эксимерлазерная офтальмологическая установка «Микроскан Визум». В данной установке было впервые реализовано новое техническое решение, позволяющее быстрый переход от абляционных к субабляционным плотностям энергии в импульсе, без каких-либо дополнительных калибровок. Проводилось комплексное офтальмологическое обследование, ОКТ, денситометрия и оценка состояния роговицы по данным оптического сканирования в видимом и инфракрасном диапазонах. Оптическую когерентную томографию (ОКТ) роговицы проводили на приборах RTVue 100 и RTVue XR100 (Optovue, США). Кератотопографические и денситометрические исследования выполняли на приборе TMS-5 (Торсон, Япония).

## Результаты

Анализ осложнений различных методик кросслинкинга роговицы показал большой диапазон колебаний частоты клинически значимых осложнений кросслинкинга роговицы. К таким осложнениям были отнесены гидропс, гнойная язва, стерильные инфильтраты и помутнения в роговице. Так по данным Koller T. с соавторами (2009), частота стерильных инфильтратов после традиционного кросслинкинга составила 7,6%, а формирования центральных 2,8% [16]. В наших исследованиях не было выявлено осложнений при эксимерлазерном профилактическом и лечебном кросслинкинге роговицы с насыщением стромы 0,25% изотоническим раствором рибофлавина и его активацией вторичным абляционным излучением. В сравнении с традиционным при лечебном эксимерлазерном кросслинкинге с насыщением стромы 0,25% раствором рибофлавина отмечалась менее выраженная асептическая воспалительная реакция, ускорение эпителизации и отсутствовало развития необратимой формы фиброплазии. Формирование линии демаркации наблюдалось через 2–4 недели с последующим её обратным развитием. Исключение составил один случай развития гидропса роговицы, осложнённого инфекционной язвой. Данное осложнение возникло на третий день после проведения лечебного эксимерлазерного кросслинкинга. Решение о его проведении было принято в связи с прогрессированием кератоконуса спустя 7 месяцев после традиционного кросслинкинга роговицы. Современные данные об изменениях репопуляции кератоцитов после традиционного кросслинкинга указывают на то, что это могло стать неблагоприятным фоном для развития данного осложнения.

Основу профилактического кросслинкинга в лазерной рефракционной хирургии составило проведение фоторефракционной абляции после насыщения роговицы 0,25% раствором рибофлавина. При субклиническом кератоконусе эффект усиливался дополнительным формированием мембранной структуры на абляционной поверхности излучением эксимерного лазера ниже порога абляции. Одним из критериев по-

вышения эффективности при лечебном эксимерлазерном кросслинкинге роговицы явилось использование охлажденного до +5–7 °С изотонического 0,25% раствора рибофлавина. Применялась капельная, аэрозольная и комбинированная методики насыщения стромы роговицы рибофлавином. Для получения микронного размера аэрозольных частиц и создания их направленного потока применялась меш технология диспергирования раствора рибофлавина посредством ультразвукового небулайзера. Такая методика обеспечивала дополнительный эффект аэрации и локальная гипотермии. Наконец, применение для активации рибофлавина сканирующего узкого луча эксимерного лазера позволило значительно расширить диапазон топографически ориентированного кросслинкинга роговицы.

Важным критерием безопасности профилактического и лечебного кросслинкинга с применением субабляционного излучения эксимерного лазера на аргон-фторе явилось отсутствие роговичных осложнений и полное восстановление прозрачности роговицы в ранние и отдаленные сроки после его проведения.

## Обсуждение

Необходимость пересмотра методики проведения профилактического кросслинкинга в лазерной рефракционной хирургии роговицы обусловлена рядом объективных факторов. Достаточно отметить, что морфологическая структура роговой оболочки и её биомеханические свойства при аметропиях значительно отличаются от таковой при кератоконусе. Кроме того, сам процесс фоторефракционной кератобляции сопровождается оксидативным стрессом в строме роговицы. Сочетание фоторефракционной операции с проведением профилактического ускоренного УФ кросслинкинга усиливало оксидативный стресс, что повышало риск субэпителиальной или интрастромальной фиброплазии. Вот почему многие рефракционные хирурги воздерживаются от таких сочетанных операций. Преимуществом эксимерлазерного профилактического кросслинкинга роговицы явилось применение для активации рибофлавина индуцированного абляцией вторичного излучения эксимерного лазера на аргон-фторе. Безопасность такой методики профилактического кросслинкинга была подтверждена в ходе многолетних клинических наблюдений [17–23]. При профилактическом эксимерлазерном кросслинкинге появление нежной линии демаркации было скорее исключением, чем правилом. Это было связано с меньшей дозой индуцированного абляцией вторичного излучения и назначением местных инстилляций дексаметазона. Необходимо отметить, что согласно имеющимся публикациям, линия демаркации выявлялась только в 75–79% случаев даже при традиционной методике кросслинкинга роговицы [24; 25]. Клиническая значимость линии демаркации при кросслинкинге переоценивается многими исследователями [26]. Более чувствительной к оценке эффекта профилактического кросслинкинга ока-

залась методика двухволнового оптического сканирования роговицы в видимом и инфракрасном диапазонах. После патентования данная методика будет рассмотрена в последующих работах.

О целесообразности проведения профилактического кросслинкинга в фоторефракционной и фототерапевтической хирургии роговицы свидетельствует тот факт, что любое истончение роговой оболочки нарушает не только биомеханические свойства, но и защитную фотопротекторную функцию роговой оболочки. Достаточно отметить, что в норме роговица ослабляет интенсивность УФ нагрузки на хрусталик, и при её истончении согласно закона Ламберта-Бера эта УФ нагрузка увеличивается. В литературе имеются данные о том, что после фоторефракционных операций с истончением роговицы катаракта развивается на 10–15 лет раньше. Профилактический кросслинкинг роговицы можно рассматривать, как способ уменьшения или компенсации ослабления биомеханических и фотопротекторных свойств роговицы при её истончении после фоторефракционных и фототерапевтических операций на роговой оболочке.

Преимущество эксимерлазерного профилактического кросслинкинга в фоторефракционной хирургии роговицы заключается в отказе от применения внешнего УФ излучения и использовании индуцированного абляцией вторичного излучения для активации рибофлавина. При такой технологии фоторефракционной абляции насыщенные рибофлавином слои стромы роговицы, срабатывали, как спектральные фильтры и поглощали вторичное излучение. Всё это ослабляло суммарный побочный эффект вторичного излучения на коллаген, протеогликаны, гликопротеины, нервы и кератоциты в более глубоких слоях стромы роговицы. Поглощение вторичного излучения носило затухающий характер с максимальным эффектом в слоях стромы, непосредственно прилежащих к зоне абляции. Наличие биомеханического эффекта при профилактическом лазер-индуцированном кросслинкинге было подтверждено в экспериментальных исследованиях. Биомеханический эффект профилактического эксимерлазерного кросслинкинга уступал таковому при стандартном и ускоренном кросслинкинге. Тем не менее, по критерию безопасности, преимущество такой технологии в лазерной рефракционной хирургии роговицы не вызывает сомнений.

При лечебном кросслинкинге роговицы улучшение прочностных характеристик роговицы после кросслинкинга предопределяется количеством и плотностью сшивков в единице объёма стромы. Это зависит от оптимального сочетания времени насыщения рибофлавином, его концентрации и дозы УФ облучения. Эффект кросслинкинга может быть усилен дополнительной аэрацией и локальной гипотермией роговицы. Это означает, что один и тот же эффект повышения прочностных свойств роговицы может быть получен при меньшей глубине залегания линии демаркации в строме [26]. Такой подход, на

наш взгляд, является перспективным поскольку позволяет уменьшить апоптоз кератоцитов, повысить плотность оставшихся кератоцитов, снизить риск их полиморфизма и частоту роговичных осложнений.

## Выводы

1. Основным критерием эффективности любой методики лечебного кросслинкинга роговицы является стабилизация или улучшение её оптико-рефракционных показателей,
2. При профилактическом кросслинкинге роговицы в лазерной рефракционной хирургии роговицы критериями эффективности являются отсутствие отклонений от целевой рефракции, полное восстановление прозрачности роговицы и стабильные кератометрические показатели.
3. На безопасность применяемой методики кросслинкинга роговицы указывает отсутствие роговичных осложнений в ранние и отдаленные сроки его проведения.

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kymionis GD, Bouzoukis DI, Diakonis VF, Portaliou DM, Pallikaris AI, Yoo SH. Diffuse lamellar keratitis after corneal crosslinking in a patient with post laser in situ keratomileusis corneal ectasia. *J Cataract Refract Surg* 2007;33:2135-2137.
2. Mazzotta C, Balestrazzi A, Baiocchi S, Traversi C, Caporossi A. Stromal haze after combined riboflavin-UVA corneal collagen cross-linking in keratoconus: In vivo confocal microscopic evaluation. *Clin Exp Ophthalmol* 2007;35:580-582
3. Koller T, Mrochen M, Seiler T. Complication and failure rates after corneal crosslinking. *J Cataract Refract Surg* 2009;35:1358-1362.
4. Faschinger C, Kleinert R, Wedrich A. Corneal melting in both eyes after simultaneous corneal cross linking in a patient with keratoconus and Down syndrome. *Ophthalmologie* 2010;107:951-5.
5. Labiris G, Kaloghianni E, Koukoula S, Zissimopoulos A, Kozobolis VP. Corneal melting after collagen cross linking for keratoconus: A case report. *J Med Case Rep* 2011;5:152.
6. Lim LS, Beuerman R, Lim L, Tan DT. Late onset deep stromal scarring after riboflavin UV A corneal collagen cross linking for mild keratoconus. *Arch Ophthalmol* 2011;129:360-2.
7. Ghanem RC, Netto MV, Ghanem VC, Santhiago MR, Wilson SE. Peripheral sterile corneal ring infiltrate after riboflavin UVA collagen cross linking in keratoconus. *Cornea* 2012;31:702-5.
8. Arora R, Jain P, Gupta D, Goyal JL. Sterile keratitis after corneal collagen crosslinking in a child. *Cont Lens Anterior Eye* 2012;35:233-5.
9. Abbouda A, Abicca I, Alió JL. Infectious keratitis following corneal crosslinking: A systematic review of reported cases: Management, visual outcome, and treatment proposed. *Semin Ophthalmol* 2016;31:485-91.
10. Kim BZ, Jordan CA, McGhee CNJ, Patel DV. Natural history of corneal haze after corneal collagen crosslinking in keratoconus using Scheimpflug analysis. *J Cataract Refract Surg* 2016;42:1053-9.
11. Chiu HH, Sade S, Chew HF. Corneal melt following collagen crosslinking and topography guided customized ablation treatment for keratoconus. *Can J Ophthalmol* 2017;52:e88-91.
12. Chanbour W, Mokdad I, Mouhajer A, Jarade E. Late onset sterile peripheral ulcerative keratitis post corneal collagen crosslinking. *Cornea* 2019;38:338-43
13. Prabhakar G, Panickar N, Reddy J, Sivasubramaniam S, Singh A. Severe focal stromal degeneration up to Descemet membrane after corneal collagen cross linking. *Indian J Ophthalmol* 2020;68:224-6

14. Agarwal R, Jain P, Arora R. Complications of corneal collagen cross-linking. *Indian J Ophthalmol* 2022;70:1466-74.
15. Müller P.L., Loeffler, K.U., Messmer E., Holz, F.G., Perdikakis G., Kohlh-aas, M., Herwig-Carl, M.C. Histological Corneal Alterations in Keratoconus After Crosslinking—Expansion of Findings, *Cornea*, 2020 ;39(3) 333-341.
16. Koller T., Mrochen M., PhD, Seiler T. Complication and failure rates after Corneal Cross-Linking. *J Cataract Refract Surg.*, 2009; 35:1358–1362.
17. Kornilovskiy I.M., Kasimov E.M., Sultanova A.I., Burtsev A.A. Laser-induced corneal cross-linking upon photorefractive ablation with riboflavin. *Clin. Ophthalmol.* 2016; 10: 587-592.
18. Корниловский И.М. Применение индуцированного эксимерлазерной абляцией вторичного излучения для кросслинкинга в рефракционной хирургии роговицы. Катарактальная и рефракционная хирургия. 2017; 17 (3): 33-40. [Kornilovskij I.M. Primenenie inducirovannogo jeksimerlazernoj abljaciej vtorichnogo izlucheniya dlja krosslinkinga v refrakcionnoj hirurgii rogovicy. Kataraktal'naja i refrakcionnaja hirurgija. 2017; 17 (3): 33-40. (In Russ.).]
19. Kornilovskiy I.M. "Photorefractive Keratectomy with Protection from Ablation-Induced Secondary Radiation and Cross-linking Effect". *EC Ophthalmology* 10.7 (2019): 563-570.
20. Корниловский И.М., Султанова А.И., Бурцев А.А. Фотопротекция рибофлавином с эффектом кросслинкинга при фоторефракционной абляции роговицы. Вестник офтальмологии. 2016; 132 (3): 37-42. [Kornilovskij I.M., Sultanova A.I., Burcev A.A. Fotoprotekcija riboflavinom s jeffektom krosslinkinga pri fotorefrakcionnoj abljacii rogovicy. Vestnik oftal'mologii. 2016; 132 (3): 37-42. (In Russ.).]
21. Kornilovskiy I.M. Photorefractive Keratectomy with Protection from Ablation-Induced Secondary Radiation and Cross-linking Effect. *EC Ophthalmology.* 2019; 10 (70): 563-570.
22. Kornilovskiy I.M. Prophylactic and Therapeutic Laser-Induced Corneal Crosslinking. *EC Ophthalmology.* 2020; 11(12):74-82.
23. Kornilovskiy I.M. Application of Pulsed Laser Radiation of the Fa Ultraviolet Range for Corneal Crosslinking. *Acta Scientific Ophthalmology.* 2021; 4(4): 51-55.
24. Doors M., Tahzib N.G., Eggink F.A., et al. Use of anterior segment optical coherence tomography to study corneal changes after collagen crosslinking. *Am. J. Ophthalmol.*, 2009;148:844–851.e2. DOI: 10.1016/j.ajo.20-09.06.031.
25. Ng A.L.K., Chan T.C.Y., Lai J.S.M. and Cheng A.C.K. Comparison of the central and peripheral corneal stromal demarcation line depth in conventional versus accelerated collagen cross-linking. *Cornea*, 2015;34(11): 1432–1436.
26. Kornilovskiy I.M. Reassessment of the Clinical Significance of the Demarcation Line in the Corneal Stroma in Crosslinking. *Ophthalmology Research: An International Journal* , 2022;17(3): 33-41, Article no.OR.9131