

## УЛЬТРАФИОЛЕТОВЫЙ КРОССЛИНКИНГ КОЛЛАГЕНА РОГОВИЦЫ В СОЧЕТАНИИ С ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ТРАНСЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ ФОТОРЕФРАКЦИОННОЙ КЕРАТЭКТОМИИ НА ЭКСИМЕРНОМ ЛАЗЕРЕ МИКРОСКАН ВИЗУМ

Файзрахманов Р.Р., Голяков А.А.\*, Шишкин М.М.

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

DOI: 10.25881/20728255\_2022\_17\_4\_S1\_48

**Резюме.** Лечение кератоконуса на ранних этапах может быть направлено не только на стабилизацию процесса эктазии, но и на улучшение рефракционных показателей, что приводит к повышению качества жизни пациента. В своей работе мы демонстрируем опыт одновременного эксимер-лазерного фоторефракционного лечения и ультрафиолетового кросслинkingа коллагена роговицы по стандартному дрезденскому протоколу. Пациенты были разделены на две группы: 1 группа (группа контроля) 10 пациентов (10 глаз) — пациенты, которым было выполнен стандартный дрезденский протокол ультрафиолетового кросслинkingа; 2 группа (исследуемая группа) 10 пациентов (10 глаз) — пациенты, которым выполнили одновременную персонализированную фоторефракционную кератэктомию с УФ-кросслинkingом по стандартному дрезденскому протоколу. Оценивались такие параметры как НКОЗ, МКОЗ, сферозэквивалент рефракции, кератометрия, пахиметрия, наличие и глубина залегания демаркационной линии по данным ОКТ роговицы. Также с помощью кератотопографа Tomey TSM-5 мы регистрировали индекс регулярности поверхности (SRI), индекс поверхностной асимметрии (SAI), индекс вероятности наличия кератоконуса Клайса/Маеды (KCI), индекс степени тяжести кератоконуса (KSI), а так же индекс Ectasia Suspect Interpreted (ESI), получаемый с помощью Шаймпфлюг камеры. Ультрафиолетовый кросслинking коллагена роговицы в сочетании с персонализированной трансэпителиальной фоторефракционной кератэктомии на эксимерном лазере Микроскан Визум эффективен в лечении пациентов с кератоконусом I–II стадии, улучшает функциональные показатели зрения за счет моделирование формы роговицы, уменьшения зоны ее иррегулярности и оказывает стабилизирующий эффект на эктазию.

**Ключевые слова:** кератоконус, эктазия, кросслинking, эксимерный лазер, Микроскан Визум, роговица.

### Вступление

Золотым стандартом лечения кератоконуса на начальных стадиях является ультрафиолетовый кросслинking коллагена роговицы. Доказано, что после выполнения кросслинkingа прогрессирование эктазии останавливается [1–3], а в некоторых случаях отмечается даже повышение остроты зрения пациента за счет выравнивания сферичности роговицы. Для многих пациентов полученного результата оказывается недостаточно. Ранее уже предпринимались попытки разработать технологии эксимерлазерной коррекции роговицы для улучшения зрения у пациентов с кератоконусом [4–9]. Проанализировав доступные исследования и представленные технологии и протоколы комбинированного лечения (ультрафиолетовый кросслинking в сочетании с эксимерлазерной коррекцией), можно обратить внимание, что все они выполнялись по протоколу ускоренного кросслинkingа на эксимерных лазерах зарубежных производителей. Мы предлагаем технологию ультрафиоле-

### ULTRAVIOLET CROSSLINKING OF CORNEAL COLLAGEN IN COMBINATION WITH PERSONALIZED TRANSEPIHELIAL PHOTOREFRACTIVE KERATECTOMY USING MICROSCAN VISUM EXCIMER LASER

Faizrahmanov R.R., Golyakov A.A.\*, Shishkin M.M.

Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow

**Abstract.** Treatment of keratoconus in the early stages can be aimed not only at stabilizing the process of ectasia, but also at improving refractive indices, which leads to an improvement in the quality of life of the patient. In our work, we demonstrate the experience of simultaneous excimer laser photorefractive treatment and ultraviolet crosslinking of corneal collagen according to the standard Dresden protocol. The patients were divided into two groups: 1 group (control group) 10 patients (10 eyes) — patients who underwent the standard Dresden protocol of ultraviolet crosslinking; Group 2 (study group) 10 patients (10 eyes) — patients who underwent simultaneous personalized photorefractive keratectomy with UV crosslinking according to the standard Dresden protocol. Parameters such as visus, refraction spherioequivalent, keratometry, pachymetry, presence and depth of the demarcation line were evaluated according to the OCT of the cornea. Also, using the Tomey TSM-5 keratograph, we recorded the surface regularity index (SRI), the index of surface asymmetry (SAI), the index of the probability of the presence of keratoconus Clays/Maeda (KCI), the keratoconus severity index (KSI), as well as the Ectasia Suspect Interpreted Index (ESI), which is half-measured using a Scheimpflug camera. Ultraviolet crosslinking of corneal collagen in combination with personalized transepithelial photorefractive keratectomy on an excimer laser Microscan Visum is effective in the treatment of patients with keratoconus stage I–II, improves functional vision indicators by modeling the shape of the cornea, reducing its irregularity zone and has a stabilizing effect on ectasia

**Keywords:** keratoconus, ectasia, crosslinking, excimer laser, Microscan Visum, cornea.

того кросслинkingа коллагена роговицы в сочетании с персонализированной ФРК на отечественном эксимерном лазере Микроскан Визум.

**Цель исследования:** разработать технологию ультрафиолетового кросслинkingа коллагена роговицы в сочетании с персонализированной ФРК на эксимерном лазере Микроскан Визум и оценить ее эффективность в клинической практике.

### Материалы и методы

В проведенное проспективное исследование на базе Центра офтальмологии НМХЦ им. Пирогова (г. Москва) были включены 20 человек с прогрессирующим кератоконусом I–II степени (по классификации М. Amsler). Средний возраст пациентов составил  $30.6 \pm 9.5$  лет, соотношение половой принадлежности: 13 женщин в возрасте от 22 до 39 лет и 7 мужчин от 21 до 38 лет. У всех пациентов по результатам годового наблюдения до оперативного лечения выявлено прогрессирование эктазии роговицы.

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

Оценивались такие параметры как НКОЗ, МКОЗ, сферозэквивалент рефракции, кератометрия, пахиметрия, наличие и глубина залегания демаркационной линии по данным ОКТ роговицы. Также с помощью кератотопографа Tomey TSM-5 мы регистрировали индекс регулярности поверхности (SRI), индекс поверхностной асимметрии (SAI), индекс вероятности наличия кератоконуса Клайса/Маеды (KCI), индекс степени тяжести кератоконуса (KSI), а так же индекс Ectasia Suspect Interpreted (ESI), получаемый с помощью Шаймпфлюг камеры.

Осмотры с фиксацией параметров выполнялись перед операцией, на 2–3 день после операции (снятие МКЛ и контроль эпителизации), на 7–14 день (фиксация демаркационной линии), через 1, 3, 6 и 12 месяцев после операции.

Все операции выполнены после получения информированного согласия пациентов.

Пациенты были разделены на две группы: 1 группа (группа контроля) 10 пациентов (10 глаз) — пациенты, которым было выполнен стандартный дрезденский протокол ультрафиолетового кросслинкинга; 2 группа (исследуемая группа) 10 пациентов (10 глаз) — пациенты, которым выполнили одновременную персонализированную фоторефракционную кератэктомию с УФ-кросслинкингом по стандартному дрезденскому протоколу.

В группе контроля пациентам был выполнен стандартный дрезденский протокол ультрафиолетового кросслинкинга коллагена роговицы ( $3,0 \text{ мВт/см}^2$  6 сетов по 5 минут).

В группе исследования комбинированное одномоментное хирургическое лечение выполнялось в два этапа. На первом этапе выполнялась персонализированная эксимерлазерная абляция на эксимерном лазере Микроскан Визум с помощью программного обеспечения Кераскан и данных кератотопограмм, полученных с помощью кератотопографа Tomey TSM-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 7,9–8,0 мм. Так же учитывались и вносились в программу данные субъективной коррекции. С помощью параметра «неполная абляция» регулировали глубину абляции от 100% до 33% от возможного, благодаря чему мы можем достоверно аблировать строму до допустимых значений. По литературным данным для безопасного выполнения ультрафиолетового кросслинкинга коллагена роговицы требуется 350 микрон остаточной стромы. Мы рекомендуем не заходить за указанные значения. II этап — стандартный кросслиндинг роговичного коллагена. Нами использовалась система УФ-излучения УфаЛинк (Россия) с длиной волны  $365 \pm 5$  нм и плотностью излучения  $3,0 \text{ мВт/см}^2$  30 минут. После операции накладывали мягкую контактную линзу. В послеоперационном периоде назначали инстиляции кортикостероидных, антибактериальных, репаративных и увлажняющих препаратов.

Статистическая обработка полученных данных проведена на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и при помощи программы IBM SPSS Statistics 23.

### Результаты и обсуждение

Все операции прошли без осложнений. Полная эпителизация у всех пациентов наблюдалась в сроки от 2–3 дней. Дооперационные значения некорригированной остроты зрения (НКОЗ) в группе комбинированного лечения составили  $0,2 \pm 0,1$ , в группе контроля  $0,23 \pm 0,15$ . Через 14 дней после операции было отмечено статистически достоверное увеличение НКОЗ до  $0,4 \pm 0,05$  ( $p < 0,05$ ) в исследуемой группе, в группе контроля наоборот отмечено ухудшение НКОЗ до  $0,15 \pm 0,07$ . На более поздних сроках отмечалось постепенное улучшение НКОЗ в обеих группах. В группе комбинированного лечения через год после операции этот показатель составил  $0,55 \pm 0,05$  ( $p < 0,05$ ), в группе контроля  $0,35 \pm 0,07$ . Показатель максимально корригированной остроты зрения (МКОЗ) до операции в исследуемой группе составил  $0,4 \pm 0,05$ , в группе контроля  $0,45 \pm 0,07$ . Через 14 дней после операции отмечалось статистически достоверное увеличение МКОЗ до  $0,7 \pm 0,05$  ( $p < 0,05$ ) в группе комбинированного лечения и до  $0,4 \pm 0,05$  ( $p < 0,05$ ) в группе контроля. Далее отмечалось плавное улучшение МКОЗ в течение всего срока наблюдения в обеих группах, и через год показатель равнялся  $0,9 \pm 0,05$  ( $p < 0,05$ ) в комбинированной группе и  $0,55 \pm 0,2$  в группе стандартного кросслинкинга. Через 14 дней после операций статистически достоверно уменьшился сферический компонент рефракции с  $-4,75 \pm 0,25$  до  $-3,25 \pm 0,25$  ( $p < 0,05$ ) дптр в группе исследования, аналогичный показатель стал улучшаться только после третьего месяца после операции в группе контроля и через год он составил  $-5,75 \pm 3,75$  ( $p < 0,05$ ). В группе комбинированного лечения отмечалось плавное снижение этого показателя в течение всего срока наблюдения, и через год он составил  $-2,5 \pm 0,25$  дптр. Цилиндрический компонент рефракции через 14 дней после операций снизился с  $3,0 \pm 0,25$  до  $2,25 \pm 0,25$  дптр ( $p < 0,05$ ) в группе исследования, далее в течение года наблюдалось постепенное уменьшение цилиндрического компонента до  $1,5 \pm 0,25$  дптр ( $p < 0,05$ ). Цилиндрический компонент в группе контроля в течение года притерпел меньшие изменения с  $2,75 \pm 0,3$  до  $2,5 \pm 0,25$  дптр ( $p < 0,05$ ).

Средняя оптическая сила роговицы в первые 14 дней при комбинированном лечении снижалась с  $46,59 \pm 1,75$  до  $44,48 \pm 0,25$  дптр ( $p < 0,05$ ), в дальнейшем также отмечалось плавное снижение этого показателя, который через год составил  $43,19 \pm 0,31$  дптр ( $p < 0,05$ ). Средняя оптическая сила роговицы в группе стандартного кросслинкинга начала улучшаться только после третьего месяца после операции и к концу срока наблюдения была ниже, чем в группе с рефракционным лечением ( $46,23 \pm 1,5$  до лечения и  $45,56 \pm 2,0$  через год после операции).

Минимальная пахиметрия в группе с абляцией стромы до операций составляла  $444,33 \pm 10,25$  мкм. Через

10 дней отмечалось статистически значимое снижение данного показателя до  $417 \pm 9,5$  мкм. Далее отмечали незначительное колебание минимальной пахиметрии: через 3 месяца она составляла  $415,33 \pm 8,57$  мкм, через год —  $414,25 \pm 7,47$  мкм (все изменения по сравнению с исходным уровнем статистически достоверны). В группе стандартного протокола лечения изменения пахиметрии были менее выражены, небольшое уменьшение толщины роговицы объясняется уплотнением волокон коллагена роговицы между собой (Pre op  $450,5 \pm 15$  мкм, 3 месяца  $445 \pm 12$  мкм, 1 год  $440 \pm 11$  мкм).

Кератопографические индексы (SAI, SRI, KSI, KCI и Ectasia Screening) также продемонстрировали выраженное уменьшение признаков кератоконуса в группе исследования.

Индекс асимметрии поверхности (Surface Asymmetry Index, SAI) с предоперационных  $3,5 \pm 1,5$  улучшился до  $0,9 \pm 0,3$  к году после операции.

Индекс регулярности поверхности роговицы (Surface Regularity Index, SRI) до оперативного лечения составлял  $0,8 \pm 0,35$ , через год после лечения был достоверно ниже  $0,25 \pm 0,20$ .

Индекс вероятности наличия кератоконуса (Keratoconus Index, KCI), с предоперационных  $85\% \pm 10,5$  к году после операции снизился до  $18,9\% \pm 11,1$ .

Индекс степени тяжести кератоконуса (Keratoconus Severity Index, KSI), с предоперационных  $60,7\% \pm 39$  к году после операции снизился до  $22,8\% \pm 15,5$

Параметр Ectasia Screening Index полученный с помощью шаймпфлюг камеры с  $82\%$  снизился до  $37\%$ .

В группе контроля изменения кератопографических признаков имели менее выраженный характер: SAI preOp  $3,3 \pm 1,75$  через год  $1,76 \pm 0,65$ ; SRI preOp  $0,67 \pm 0,25$  через год  $0,55 \pm 0,23$ ; KCI preOp  $81,2\% \pm 12,7$  через год  $72,5\% \pm 11,3$ ; KSI preOp  $59,2\% \pm 33,3$  через год  $55,5\% \pm 16,7$ ; ESI preOp  $84,2\% \pm 15,2$  через год  $77,4\% \pm 13,3$ .

Анализируя вышеуказанное, можно утверждать, что выполненные нами клинико-функциональные исследования показали эффективность и безопасность применения одномоментной топографически ориентированной ФРК по персонализированному протоколу абляции на эксимерном лазере Микроскан Визум в сочетании со стандартным дрезденским протоколом кросслинкинга коллагена роговицы в лечении пациентов с прогрессирующим кератоконусом I-II стадии. Снижение показателей офтальмометрии, сферического и цилиндрического компонентов рефракции, сферозэквивалента рефракции, улучшение значений роговичных индексов, повышение некорректируемой и корректируемой остроты зрения свидетельствуют об улучшении оптических свойств роговицы. Появление классической интрастромальной демаркационной линии по данным ОКТ роговицы, отсутствие ухудшения роговичных показателей к году после операции позволяет говорить о биомеханической стабилизации кератоконуса с хорошим рефракционным эффектом.

## Заключение

Ультрафиолетовый кросслиндинг коллагена роговицы в сочетании с персонализированной трансэпителиальной фоторефракционной кератэктомии на эксимерном лазере Микроскан Визум эффективен в лечении пациентов с кератоконусом I-II стадии, улучшает функциональные показатели зрения за счет моделирование формы роговицы, уменьшения зоны ее иррегулярности и оказывает стабилизирующий эффект на эктазию. Для подтверждения безопасности комбинированного метода лечения требуется более продолжительное наблюдение за группами пациентов, исследование продолжается.

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 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
2. Hersh PS, Stulting RD, Muller D, Durrie DS, Rajpal RK. 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.
3. Raiskup F, Theuring A, Pillunat LE, 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.
4. Kanellopoulos AJ, Binder PS. Collagen cross-linking (CCL) with sequential topography-guided PRK: A temporizing alternative for keratoconus to penetrating keratoplasty. *Cornea*. 2007;26:891–5.
5. Kontadakis GA, Kankariya VP, Tsoulnaras K, Pallikaris AI, Plaka A, Kymionis GD. Long-term comparison of simultaneous topography-guided photorefractive keratectomy followed by corneal cross-linking versus corneal cross-linking alone. *Ophthalmology*. 2016;123:974–83
6. Iqbal M, Elmassy A, Tawfik A, Elgharib M, Nagy K, Soliman A, et al. Standard cross-linking versus photorefractive keratectomy combined with accelerated cross-linking for keratoconus management: A comparative study. *Acta Ophthalmol*. 2019;97:e623–31.
7. Kanellopoulos AJ. 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
8. Kaiserman I, Mimouni M, Rabina G. Epithelial photorefractive keratectomy and corneal cross-linking for keratoconus: The Tel-Aviv protocol. *J Refract Surg*. 2019;35:377–82.
9. Иванова А.В., Складорова А.С., Летникова К.Б., Ханджян А.Т., Ходжабекян Н.В. Одномоментная топографически ориентированная фоторефракционная кератэктомия с ускоренным кросслинкингом роговичного коллагена в лечении кератоконуса I стадии. *Российский офтальмологический журнал*. 2019; 12 (4): 28–34. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-4-28-34 [Ivanova A.V., Sklyarova A.S., Letnikova K.B., Khanjyan A.T., Khojabekyan N.V. Simultaneous topographically oriented photorefractive keratectomy with accelerated corneal collagen crosslinking in the treatment of stage I keratoconus. *Ophthalmological Journal*. 2019; 12 (4): 28–34. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-4-28-34 (In Russ.)]