



¹Л. А. СТОЛЯРОВА, ²Т. А. ИМШЕНЕЦКАЯ, ³Д. Е. АБЕЛЬСКИЙ, ¹И. Г. ЗАБОРОВСКИЙ

КРОССЛИНКИНГ РОГОВИЦЫ С ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ЭКСИМЕРЛАЗЕРНОЙ ФОТОАБЛЯЦИЕЙ

¹10-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

²ИПК и ПКЗ УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

³ООО «МедВайз» – Центр микрхирургии глаза VOKA, Минск, Беларусь

Цель исследования. Разработать модифицированную методику кросслинкинга роговицы с персонализированной эксимерлазерной фотоабляцией, оценить ее эффективность и безопасность.

Материал и методы. Исследование включало 55 пациентов (64 глаза) с кератоконусом I–III стадии (по классификации Амслера — Крумейха) с подтвержденным прогрессирующим течением. В зависимости от вида проведенного оперативного лечения пациенты были разделены на две группы: 1-я группа — 28 пациентов (31 глаз), которым провели кросслинкинг роговицы с персонализированной эксимерлазерной фотоабляцией по предложенной нами методике; 2-я группа — 27 пациентов (33 глаза), которым выполняли кросслинкинг роговицы по стандартной методике (Дрезденский протокол).

Результаты. Значение некорригированной остроты зрения достоверно не отличалось между группами на протяжении всего периода наблюдения, а максимально корригированная острота зрения была достоверно выше с 1-го мес. в 1-й группе. Начиная с 6-го мес. после лечения значение центральной толщины роговицы было статистически больше в 1-й группе, а значение минимальной толщины не имело достоверных различий на всем протяжении наблюдения в течение 1 года.

Максимальная кератометрия стала достоверно меньше уже с 1-го мес. после хирургического лечения в 1-й группе и сохранялась такой на протяжении всего периода наблюдения. Послеоперационных осложнений не было ни в одной группе.

Заключение. Предложенный метод кросслинкинга роговицы с персонализированной эксимерлазерной фотоабляцией обеспечивает безопасное и эффективное лечение кератоконуса и обладает стабилизирующим эффектом на прогрессирующий характер заболевания. В то же время за счет применения эксимерного лазера снижается длительность роговичного синдрома, уменьшается иррегулярность роговицы и улучшаются зрительные функции в послеоперационном периоде, что приводит к скорейшей зрительной, профессиональной и социальной реабилитации пациентов с кератоконусом после выполнения кросслинкинга роговицы.

Ключевые слова: кератоконус, кросслинкинг роговицы, эксимерлазерная фотоабляция.

Objective. To develop a modified corneal crosslinking technique with personalized excimer laser photoablation and evaluate its effectiveness and safety.

Materials and methods. The study included 55 patients (64 eyes) with stage 1–3 keratoconus (Amsler — Krumeich classification) with confirmed progressive course. Depending on the type of surgical treatment performed, the patients were divided into 2 groups: Group 1 — 28 patients (31 eyes) who underwent corneal crosslinking with personalized excimer laser photoablation, according to our proposed technique, and Group 2 — 27 patients (33 eyes) who underwent corneal crosslinking according to the standard technique (the «Dresden Protocol»).

Results. The value of uncorrected visual acuity did not differ significantly between the groups throughout the entire observation period, and the best-corrected visual acuity was significantly higher from the first month in Group 1. The central corneal thickness was statistically greater in Group 1 starting from the 6th month after treatment, and the value of the minimum thickness did not differ significantly throughout the observation period. Maximum keratometry became significantly lower already from the 1st month after surgical treatment in Group 1, and remained so throughout the observation period. There were no postoperative complications in any group.

Conclusions. The proposed combined method of corneal crosslinking with excimer laser photoablation provides safe and effective treatment of keratoconus and has a stabilizing effect on the progressive nature of the disease. At the same time, due to the use of an excimer laser, the duration of corneal syndrome decreases, corneal irregularity decreases, and visual functions improve in the postoperative period, which leads to the fastest visual, professional and social rehabilitation of patients with keratoconus after corneal crosslinking.

Key words: keratoconus, corneal crosslinking, excimer laser photoablation.

HEALTHCARE. 2025; 1: 4–14

CORNEAL CROSSLINKING WITH PERSONALIZED EXCIMER LASER PHOTOABLATION

L. Stolyarova, T. Imshanetskaya, D. Abelski, I. Zabarouski

Кросслинкинг роговицы (КР) является современным методом лечения кератоконуса. Первые разработки данного метода лечения проводились в 1990 г. группой ученых Дрезденского технического университета. Первичной целью исследователей являлась разработка метода лечения кератоконуса, который будет стабилизировать его течение и даст возможность максимальной отсрочки сквозной кератопластики, так как кератоконус в далеко зашедшей стадии являлся и до сих пор остается одним из наиболее частых показаний к кератопластике во всем мире [1; 2]. После утверждения и широкого внедрения в клиническую практику в 2003 г. стандартного Дрезденского протокола кросслинкинга появляется все больше сообщений о тенденции к снижению количества кератопластик по причине кератоконуса [3; 4].

Однако стоит отметить, что показатели заболеваемости и распространенности кератоконуса, наоборот, не имеют тенденции к уменьшению в последние годы и существенно различаются в зависимости от региона, возраста и других факторов и, по данным исследований, находятся в диапазоне от 0,2 до 4790 и от 1,5 до 25 на 100 000 населения в год соответственно. Наиболее высокие показатели распространенности и заболеваемости обычно наблюдаются у людей в возрасте от 20 до 30 лет [5; 6]. Метаанализ, который охватил 29 исследований, проведенных до июня 2018 г. в 15 странах с участием более 50 млн человек, показал глобальную распространенность в 138 случаях на 100 000 населения [7].

Достаточно высокая распространенность кератоконуса у лиц активного трудоспособного возраста является причиной повышенного интереса к совершенствованию диагностики данного заболевания, изучению его патогенеза и разработке новых методов лечения.

В оказании помощи пациентам с кератоконусом имеется две основные задачи: остановка прогрессирования заболевания и зрительная реабилитация. На ранних стадиях кератоконуса методами зрительной реабилитации являются очковая коррекция, коррекция мягкими, жесткими или склеральными контактными линзами. На поздних и далеко зашедших стадиях заболевания с целью сохранения или улучшения зрительных функций, как правило, выполняют различные варианты

кератопластики. Единственным методом, который обоснованно приводит к остановке или замедлению прогрессирования кератоконуса, является КР [8; 9].

За двадцатилетний опыт применения КР было выполнено множество исследований, подтверждающих эффективность и безопасность данной методики [8—10].

К сожалению, для многих пациентов полученного положительного результата в остановке прогрессирования заболевания оказывается недостаточно. Улучшение качества зрения с сохранением безопасного профиля хирургического лечения является важной задачей. По этой причине постоянно ведутся разработки новых методик проведения КР, в том числе с применением эксимерного лазера [11—13]. Данное обстоятельство стало основой для разработки эффективного и безопасного метода лечения кератоконуса.

Цель исследования — разработать новую методику КР с персонализированной эксимерлазерной фотоабляцией, оценить ее эффективность и безопасность.

Материал и методы

В исследование были включены 55 пациентов (64 глаза) с кератоконусом I—III стадии (по классификации Амслера — Крумейха) с подтвержденным прогрессирующим течением. В зависимости от вида проведенного оперативного лечения все пациенты были разделены на две группы: 1-я группа (исследования) — 28 пациентов (31 глаз), которым провели роговичный кросслинкинг с персонализированной эксимерлазерной фотоабляцией по предложенной нами методике; 2-я группа (сравнения) — 27 пациентов (33 глаза), которым выполнили КР по стандартной методике (Дрезденский протокол). Возрастной и гендерный состав в группах был следующий: в 1-й группе — 22 (78,57 %) мужчины и 6 (21,43 %) женщин в возрасте от 18 до 44 лет (средний возраст — 26 [21,0; 28,0] лет; во 2-й группе — 19 (73,07 %) мужчин и 8 (26,93 %) женщин в возрасте от 18 до 37 лет (средний возраст — 25 [24,0; 27,0] лет). В 1-й группе 18 глаз относились к I стадии кератоконуса, 11 — к II стадии и 2 — к III стадии; во 2-й группе данное соотношение было следующим: 14, 15 и 4 глаза соответственно. Пациенты в двух группах не отличались по возрасту ($U = 337,5$;

$Z = -0,98$; $p = 0,49$), стадии кератоконуса ($U = 424,5$; $Z = -1,3$; $p = 0,19$) и полу ($\chi^2 = 0,22$; $p = 0,64$). Всех пациентов до оперативного лечения наблюдали в отделении лазерной микрохирургии 10-й городской клинической больницы г. Минска более 1 года. По результатам офтальмологических исследований установлено прогрессирование заболевания. Оперативное лечение также проводили на клинической базе этого же учреждения.

Все операции выполняли после получения информированного согласия пациента.

Критерии исключения для обеих групп: наличие любых изменений роговицы, не связанных с кератоконусом, инфекционные, воспалительные или аллергические заболевания переднего отдела глаза, предшествующие хирургические вмешательства на глазном яблоке или придаточном аппарате глаза в анамнезе.

Пациентам в ходе исследования выполняли комплексное офтальмологическое обследование: визометрию, авторефрактометрию, пневмотонометрию, биомикроскопию переднего отдела глаза, непрямую офтальмоскопию глазного дна с бесконтактной линзой 90D, кератотопографию на кератотопографе с Шеймпфлюг-камерой TOMEY TMS-5 (TOMEY, Япония), первой группе дополнительно трехкратно проводили оптическую когерентную томографию (ОКТ) роговицы с картированием эпителиального слоя на спектральном оптическом когерентном томографе SOCT Copernicus REVO 80 (Optopol, Польша). Данный комплекс обследований выполняли до и после оперативного лечения в сроки 1, 3, 6 и 12 мес.

В 1-й группе лечение проводили по следующей методике: на первом этапе выполняли фотоабляцию роговицы на эксимерлазерной установке VISX Star S4 IR (Abbott Medical Optics, США), затем проводили роговичный кросслинкинг. Глубина абляции была равной толщине эпителия в центральной зоне роговицы, которую определяли по данным ОКТ. Зону абляции смещали по осям x и y на основании данных предоперационной кератотопографии с центровкой на точке минимальной пахиметрии. Диаметр абляции составлял 6,5 мм. На рисунке представлено состояние роговицы после персонализированной эксимерлазерной фотоабляции.



Роговица после эксимерлазерной фотоабляции

Пациентам из 2-й группы проводили КР по стандартному Дрезденскому протоколу с механической дезэпителизацией шпателем центральной зоны роговицы диаметром 8—9 мм.

Последующие этапы оперативного лечения в обеих группах были одинаковыми в соответствии со стандартным протоколом: на роговицу инстиллировали изотонический раствор рибофлавина 0,1 % каждые 2 мин в течение 30 мин. Затем осуществляли ультрафиолетовое (УФ) облучение в течение 30 мин. Для проведения КР использовали прибор UV-X 2000 (IROC AG, Швейцария) с длиной волны 370 нм, мощностью излучения 3,0 мВт/см² (суммарная доза энергии — 5,4 Дж/см²). Во время УФ-облучения продолжались инстилляции на роговицу раствора рибофлавина каждые 3—5 мин.

В конце хирургического лечения проводили промывание конъюнктивальной полости раствором натрия хлорида 0,9 %, инстилляцию раствором левофлоксацина 0,5 %, наложение мягкой контактной линзы на роговицу. Все операции прошли без осложнений.

Послеоперационный период проходил стандартно. Динамическое наблюдение после проведения КР в обеих группах проводили до завершения полной эпителизации.

Для оценки и сравнения результатов хирургического лечения анализировали следующие клиничко-функциональные показатели: некорригированную остроту зрения (НКОЗ), мак-

симально скорректированную остроту зрения (МКОЗ) очками, центральную толщину роговицы (ЦТР), минимальную толщину роговицы (МТР), а также данные максимальной кератометрии (Кмах).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью прикладного пакета программ Microsoft Excel 2013 (Microsoft corp., США), Statistica 10.0 и MedCalc® 22.019 (StatSoft Inc., США). Анализ соответствия вида распределения количественных переменных закону нормального распределения выполняли с помощью теста Шапиро — Уилка, показателей коэффициентов kurtosis и skewness. Количественные данные в случае нормального распределения представлены в виде $M \pm \sigma$, где M — среднее значение, σ — стандартное отклонение. При отсутствии нормального распределения данные представлены в виде $Me [Q1; Q3]$, где Me — медиана, $Q1$ и $Q3$ — нижний и верхний квартили соответственно. Качественные показатели представлены в виде абсолютных и относительных частот. Сравнение количественных показателей между группами проводили с помощью критерия Стьюдента при нормальном распределении в обеих группах или с помощью критерия Манна — Уитни при отсутствии нормального распределения данных. Сравнение групп по качественным показателям проводили с помощью точного критерия Фишера и критерия χ^2 . Исследование динамики в группах проводили с использованием критерия Вилкоксона. Корреляционный анализ выполняли с использованием коэффициента Спирмена. Все различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Представлены основные показатели двух групп до проведения хирургического лечения

(табл. 1). По всем изучаемым в процессе лечения клиническим показателям группы до лечения не имели статистических различий. Из приведенных данных хотелось бы обратить внимание на молодой трудоспособный возраст пациентов, что подтверждает высокую социальную значимость заболевания.

В послеоперационном периоде в обеих группах не отмечали осложнений. Процесс заживления роговицы проходил постепенно. Полная эпителизация в 1-й группе наступала в среднем на 3,0 [3,0; 4,0] сут., максимальный срок эпителизации был 4 сут., во 2-й группе — на 4,0 [3,0; 4,0] сут. и увеличивался до 6 сут.; между группами имелась статистически достоверная разница в длительности периода эпителизации роговицы ($U = 300,0$; $Z = -2,83$; $p \leq 0,05$). Полученные результаты демонстрируют, что модифицированная методика является менее травматичной и доставляет пациентам меньше дискомфорта в послеоперационном периоде, что связано с меньшей зоной деэпителизации.

Необходимо отметить, что ранний послеоперационный период в обеих группах сопровождался роговичным синдромом, длительность которого была меньше в 1-й группе ввиду более быстрого заживления поверхности роговицы. Раннее заживление и меньшая длительность роговичного синдрома приводят к уменьшению срока нетрудоспособности.

Динамика изменений основных изучаемых показателей в 1-й группе после хирургического лечения представлена в табл. 2.

Максимальное улучшение НКОЗ в среднем на 0,2 [0,10; 0,36] и МКОЗ на 0,15 [0,10; 0,20] отмечали через 1 год после операции.

Показатели ЦТР и МТР статистически достоверно уменьшались в течение 1-го мес. после лечения (в среднем на $22,32 \pm 11,15$ мкм

Таблица 1

Основные характеристики групп

Показатель	1-я группа	2-я группа	Статистическая значимость
Пол:			
— муж.	22 (78,57 %)	19 (73,07 %)	$\chi^2 = 0,22$; $p = 0,64$
— жен.	6 (21,43 %)	8 (26,93 %)	
Возраст, лет	26 [21,0; 28,0]	25 [24,0; 27,0]	$U = 337,5$; $Z = -0,98$; $p = 0,49$
НКОЗ	0,3 [0,06; 0,47]	0,2 [0,10; 0,50]	$U = 493,0$; $Z = 0,24$; $p = 0,81$
МКОЗ	0,7 [0,50; 0,87]	0,5 [0,30; 0,72]	$U = 391,5$; $Z = -1,60$; $p = 0,11$
ЦТР, мкм	$495,90 \pm 23,67$	$482,45 \pm 31,98$	$t = 1,902$; $p = 0,06$
МТР, мкм	$467,80 \pm 27,45$	$453,33 \pm 33,42$	$t = 1,88$; $p = 0,06$
Кмах, дптр	$51,68 \pm 4,15$	$53,93 \pm 4,65$	$t = 1,98$; $p = 0,05$

и $27,67 \pm 15,63$ мкм для ЦТР и МТР соответственно). Центральная толщина к 6-му мес. наблюдения увеличилась относительно предыдущего месяца на $3,32 \pm 5,92$ мкм и далее к 1-му году на $5,19 \pm 5,02$ мкм, данные увеличения пахиметрии были достоверными ($Z > 3,0$; $p \leq 0,05$). Уменьшение минимальной пахиметрии до 6-го мес. наблюдения не имело статистической значимости, но стало статистически достоверным ($Z = -2,83$; $p \leq 0,05$) в среднем к концу года, увеличение составило $3,35 \pm 6,5$ мкм.

В среднем значение Кмах к 1-му году наблюдения снизилось на $3,18 \pm 1,95$ дптр ($Z > 4,0$; $p < 0,0001$).

Динамика изменений основных изучаемых показателей во 2-й группе после хирургического лечения представлена в табл. 3.

Максимальная средняя прибавка к 1-му году после операции для НКОЗ и МКОЗ составила $0,10$ [0,05; 0,30] и $0,10$ [0,0; 0,30] соответственно.

Во 2-й группе пациентов, также как и в 1-й, центральная и минимальная толщины роговицы статистически достоверно уменьшались к 1-му мес. после лечения ($Z > 5,0$; $p \leq 0,001$) в среднем на $18,24 \pm 13,56$ мкм и $24,27 \pm 11,26$ мкм для ЦТР и МТР соответственно.

Таблица 2

Динамика изменений клинко-функциональных показателей после хирургического лечения у пациентов 1-й группы

Период наблюдения	НКОЗ	МКОЗ	ЦТР, мкм	МТР, мкм	Кмах, дптр
До операции	0,3 [0,06; 0,47]	0,7 [0,50; 0,87]	497,0 [479,0; 516,0]	464,0 [446,0; 495,0]	51,3 [48,12; 54,75]
Через 1 мес. после лечения	0,3 [0,15; 0,67] $Z = -1,74$; $p = 0,08$	0,7 [0,40; 0,88] $Z = -0,92$; $p = 0,35$	470,0 [451,0; 485,0] $Z = -4,86$; $p \leq 0,001$	442,0 [420,0; 460,0] $Z = -4,74$; $p \leq 0,001$	50,60 [46,95; 53,47] $Z = -2,66$; $p \leq 0,05$
Через 3 мес. после лечения	0,4 [0,15; 0,70] $Z = -3,28$; $p \leq 0,001$	0,8 [0,52; 0,90] $Z = -3,64$; $p \leq 0,001$	467,0 [453,0; 485,0] $Z = -1,2$; $p = 0,23$	432,0 [415,0; 459,0] $Z = -1,78$; $p = 0,08$	49,40 [47,29; 51,24] $Z = -4,33$; $p \leq 0,001$
Через 6 мес. после лечения	0,5 [0,25; 0,80] $Z = -2,96$; $p \leq 0,05$	0,9 [0,62; 1,00] $Z = -3,01$; $p \leq 0,05$	471,0 [456,0; 487,0] $Z = -3,3$; $p \leq 0,05$	430,0 [410,0; 463,0] $Z = -1,17$; $p = 0,24$	48,6 [46,03; 51,95] $Z = -1,55$; $p = 0,10$
Через 1 год после лечения	0,6 [0,30; 0,87] $Z = -3,33$; $p \leq 0,001$	0,9 [0,60; 1,00] $Z = -2,33$; $p = 0,01$	477,0 [464,0; 491,0] $Z = -4,37$; $p \leq 0,001$	440,0 [416,0; 460,0] $Z = -2,83$; $p \leq 0,05$	48,0 [46,02; 50,57] $Z = -3,78$; $p \leq 0,05$

Таблица 3

Динамика изменений клинко-функциональных показателей после хирургического лечения у пациентов 2-й группы

Период наблюдения	НКОЗ	МКОЗ	ЦТР, мкм	МТР, мкм	Кмах, дптр
До операции	0,2 [0,10; 0,50]	0,5 [0,30; 0,72]	473,0 [455,0; 505,0]	444,0 [432,0; 487,0]	54,7 [50,70; 58,0]
Через 1 мес. после лечения	0,2 [0,10; 0,40] $Z = -3,58$; $p \leq 0,05$	0,4 [0,30; 0,60] $Z = -2,77$; $p \leq 0,05$	461,0 [441,0; 485,0] $Z = -5,01$; $p \leq 0,001$	420,0 [404,0; 454,0] $Z = -5,01$; $p \leq 0,001$	55,0 [51,4; 58,2] $Z = -4,13$; $p \leq 0,001$
Через 3 мес. после лечения	0,3 [0,10; 0,52] $Z = -3,99$; $p \leq 0,05$	0,5 [0,30; 0,80] $Z = -2,83$; $p \leq 0,05$	455,0 [440,0; 480,0] $Z = -3,80$; $p \leq 0,001$	420,0 [400,0; 452,0] $Z = -1,24$; $p = 0,21$	54,3 [50,3; 56,4] $Z = -4,15$; $p \leq 0,001$
Через 6 мес. после лечения	0,4 [0,14; 0,60] $Z = -3,67$; $p \leq 0,05$	0,6 [0,40; 0,82] $Z = -3,80$; $p \leq 0,05$	455,0 [435,0; 488,0] $Z = -0,99$; $p = 0,32$	424,0 [404,0; 452,0] $Z = -2,35$; $p = 0,02$	52,4 [49,9; 56,0] $Z = -4,02$; $p \leq 0,05$
Через 1 год после лечения	0,5 [0,20; 0,73] $Z = -3,46$; $p \leq 0,05$	0,7 [0,47; 0,90] $Z = -3,27$; $p \leq 0,05$	456,0 [445,0; 490,0] $Z = 2,81$; $p \leq 0,05$	431,0 [414,00; 452,00] $Z = -4,00$; $p \leq 0,001$	52,1 [48,8; 55,6] $Z = -3,51$; $p \leq 0,05$

Значение ЦТР стало достоверно увеличиваться после 6-го мес., наблюдали статистически значимое увеличение ($Z = 2,81$; $p \leq 0,05$) на $3,97 \pm 7,00$ мкм в среднем к 1-му году после операции.

Минимальная пахиметрия статистически значимо увеличивалась с конца 3-го мес. ($Z > 2,0$; $p \leq 0,05$), в среднем на $2,24 \pm 5,19$ мкм к 6-му мес. и на $4,21 \pm 4,80$ мкм к 1-му году после операции.

Показатель Kmax стал достоверно больше к концу 1-го мес. после операции в среднем на $1,01 \pm 0,9$ дптр, но далее в течение всего периода наблюдения отмечали статистически достоверное снижение данного показателя, к концу года он понизился в среднем на $1,64 \pm 1,94$ дптр.

Средние значения и их изменение в динамике в сравнении между двумя группами представлены в табл. 4—6.

Показатель НКОЗ не имел статистически достоверных различий между группами на протяжении всего периода наблюдения, а показатель МКОЗ имел достоверные отличия между группами начиная с 1-го мес. после оперативного лечения, более высокие показатели МКОЗ были в 1-й группе.

Показатель ЦТР был статистически больше в 1-й группе начиная с 6-го мес. после лечения. Показатель МТР не имел достоверных различий между группами на всем протяжении наблюдения.

Максимальная кератометрия стала достоверно меньше уже с 1-го мес. после хирургического

лечения в 1-й группе по сравнению с данным показателем у пациентов во 2-й группе, и данная разница сохранялась на протяжении всего периода наблюдения.

Методика КР основана на эффекте фотополимеризации стромальных волокон под воздействием фотосенсибилизатора и подпорогового воздействия длинноволнового УФ-излучения [14]. В результате проведения кроссликинга происходят фотохимические и фотофизические процессы в роговице, приводящие к высвобождению свободных радикалов кислорода, индуцирующих образование интра- и интерфибриллярных ковалентных связей между молекулами коллагена. Благодаря образованию «поперечных сшивок» строма роговицы уплотняется, что увеличивает биомеханическую прочность. Кроме того, изменение третичной структуры коллагеновых фибрилл приводит к блоку специфических участков, взаимодействующих с протеолитическими ферментами слезы и воспалительных клеток, обеспечивая тем самым устойчивость ткани к коллагеназной биodeградации [15].

С тех пор как была описана стандартная техника КР, разработано множество модификаций: ускоренный, трансэпителиальный, кроссликинг с ионофорезом, модифицированные методы для тонких роговиц (с мягкой контактной линзой, со SMILE лентикулой, с гипотоническим раствором, с адаптированным флюенсом облучения), а также различные комбинированные протоколы с применением эксимерлазерной фоторефракционной

Таблица 4

Показатели НКОЗ и МКОЗ в изучаемых группах в ходе исследования

Период наблюдения	НКОЗ			МКОЗ		
	1-я группа	2-я группа	Статистическая значимость	1-я группа	2-я группа	Статистическая значимость
До операции	0,3 [0,06; 0,47]	0,2 [0,10; 0,50]	$U = 493,0$; $Z = 0,24$; $p = 0,81$	0,7 [0,50; 0,87]	0,5 [0,30; 0,72]	$U = 391,5$; $Z = -1,60$; $p = 0,11$
Через 1 мес. после лечения	0,3 [0,15; 0,67]	0,2 [0,10; 0,40]	$U = 388,0$; $Z = -1,65$; $p = 0,09$	0,7 [0,40; 0,88]	0,4 [0,30; 0,60]	$U = 342,0$; $Z = -2,11$; $p = 0,03$
Через 3 мес. после лечения	0,4 [0,15; 0,70]	0,3 [0,10; 0,52]	$U = 427,5$; $Z = -1,12$; $p = 0,26$	0,8 [0,52; 0,90]	0,5 [0,30; 0,80]	$U = 312,0$; $Z = -2,67$; $p \leq 0,05$
Через 6 мес. после лечения	0,5 [0,25; 0,80]	0,4 [0,14; 0,60]	$U = 422,0$; $Z = -1,19$; $p = 0,23$	0,9 [0,62; 1,00]	0,6 [0,40; 0,82]	$U = 338,0$; $Z = -2,32$; $p = 0,02$
Через 1 год после лечения	0,6 [0,30; 0,87]	0,5 [0,20; 0,73]	$U = 431,0$; $Z = -1,07$; $p = 0,28$	0,9 [0,60; 1,00]	0,7 [0,47; 0,90]	$U = 333,5$; $Z = -2,38$; $p = 0,01$

Таблица 5

Сравнение значения ЦТР, МТР в изучаемых группах в ходе исследования

Период наблюдения	ЦТР, мкм			МТР, мкм		
	1-я группа	2-я группа	Статистическая значимость	1-я группа	2-я группа	Статистическая значимость
До операции	495,90 ± 23,67	482,45 ± 31,98	t = 1,902; p = 0,06	467,80 ± 27,45	453,33 ± 33,42	t = 1,88; p = 0,06
Через 1 мес. после лечения	470,0 [451,0; 485,0]	461,0 [441,0; 485,0]	U = 400,0; Z = -1,49; p = 0,14	440,13 ± 27,44	429,06 ± 33,30	t = 1,44; p = 0,15
Через 3 мес. после лечения	467,0 [453,0; 485,0]	455,0 [440,0; 480,0]	U = 378,0; Z = -1,79; p = 0,07	436,42 ± 27,36	427,45 ± 32,11	t = 1,19; p = 0,24
Через 6 мес. после лечения	471,0 [456,0; 487,0]	455,0 [435,0; 488,0]	U = 359,5; Z = -2,03; p = 0,04	437,52 ± 30,69	429,69 ± 31,55	t = 1,00; p = 0,32
Через 1 год после лечения	478,26 ± 23,14	463,55 ± 32,19	t = 2,087; p = 0,04	440,87 ± 33,77	433,91 ± 30,77	t = 0,86; p = 0,39

Таблица 6

Сравнение значения Кмах в изучаемых группах в ходе исследования

Период наблюдения	1-я группа	2-я группа	p
До операции	51,76 ± 4,06	53,93 ± 4,64	t = 1,98; p = 0,05
Через 1 мес. после лечения	50,93 ± 4,15	54,94 ± 4,91	t = 3,52; p < 0,001
Через 3 мес. после лечения	49,82 ± 4,28	53,67 ± 4,69	t = 3,41; p < 0,001
Через 6 мес. после лечения	49,36 ± 3,94	52,83 ± 4,74	t = 3,17; p < 0,05
Через 1 год после лечения	48,58 ± 3,72	52,29 ± 4,59	t = 3,53; p < 0,001

абляции (Афинский, Критский, Тель-Авивский протоколы) [6; 7; 11—13].

Большое внимание уделяется разработке персонализированных методик КР. Т. Seiler и соавт. проводили селективный КР с различной энергией облучения ультрафиолетом с центром воздействия в точке наибольшей элевации задней поверхности роговицы [16]. R. Shetty и соавт. использовали топографически ориентированный КР с центром воздействия в точке наибольшей кератометрии тангенциальной карты передней поверхности роговицы [17]. Е. Г. Солодкова и соавт. провели локальный персонализированный КР в зоне, определенной путем сопоставления карты распределения деформации роговицы с пахиметрической картой и картой задней элевации; полученная локальная область роговицы с наименьшей толщиной подвергается наибольшим деформациям [18]. В ходе проведения работ ими установлено, что точка максимальной интенсивности деформаций локализуется вблизи точки минимальной пахиметрии и области наибольшей элевации задней поверхности и максимальной кератометрии [19].

Вне зависимости от предложенной методики авторы едины в одном: лечение должно быть проведено в зоне с наиболее ослабленными биомеханическими свойствами [19]. Взяв за основу работы наших коллег, было принято решение о персонализированном смещении зоны дезэпителизации с центровкой в точке минимальной толщины роговицы, определяемой у каждого пациента по данным предоперационной кератотопографии. Данное точное воздействие может быть обеспечено только с применением эксимерлазерных технологий, в частности топографически ориентированной эксимерлазерной абляции.

Глубина абляции была индивидуальной у каждого пациента и равнялась толщине эпителия в центре роговицы. Ранее в своих работах, также как и профессор D. Z. Reinstein, мы подтвердили особенности перераспределения эпителиального слоя и его способность к ремоделированию и «маскировке» нерегулярности роговицы с кератоконусом [20]. На верхушке кератоконуса толщина эпителия наименьшая, таким образом, при фотоабляции на глубину, равную толщине эпителия в центре роговицы, происходила абляция

стромы роговицы, а также удаление Боуменовой мембраны, которая действует как блокирующий фильтр для УФ-излучения, в данной зоне ввиду этого происходило более глубокое поглощение рибофлавина и УФ-излучения и возникал более выраженный эффект сшивания коллагена и межклеточного вещества на вершине кератоконуса. Также эффектом данного модифицированного воздействия является сглаживание и уменьшение нерегулярности роговичной поверхности. Стоит отметить, что ни в одном случае проведения КР с эксимерлазерной абляцией в зоне МТР остаточная толщина после абляции не выходила за рамки безопасного диапазона — в среднем остаточная толщина стромы в данной зоне была $412,55 \pm 25,94$ мкм.

Проанализировав результаты хирургического лечения в обеих группах, установили следующее: повышение НКОЗ и МКОЗ в 1-й и во 2-й группах было статистически достоверно с 3-го мес. наблюдения и далее до 1 года ($t > 2$; $p < 0,05$). Однако во 2-й группе было отмечено статистически значимое снижение этих показателей к 1-му мес. после проведения кроссликинга ($t > 2$; $p < 0,05$), чего не наблюдали в 1-й группе, в которой острота зрения оставалась стабильной в течение данного промежутка времени. Снижение НКОЗ и МКОЗ относительно дооперационных значений во 2-й группе в раннем послеоперационном периоде связано с более продолжительно сохраняющимися явлениями эпителиопатии ввиду большей зоны дезэпителизации и отсутствием воздействия на нерегулярность роговицы.

Отсутствие достоверного снижения НКОЗ и МКОЗ в 1-й группе в течение 1-го мес. связано со смещением зоны воздействия относительно центра, а также прямого уменьшения Kmax, как результат — уменьшение иррегулярности передней поверхности роговицы. В дальнейшем в процессе наблюдения происходило соизмеримое увеличение остроты зрения в обеих группах ($p > 0,05$): в 1-й группе по НКОЗ — с 0,3 до 0,6, по МКОЗ — с 0,7 до 0,9; во 2-й группе по НКОЗ — с 0,2 до 0,5, по МКОЗ — с 0,5 до 0,7. Полученные нами результаты изменения НКОЗ и МКОЗ полностью согласуются с результатами наших коллег [21—26].

Таким образом, обе методики Kmax являются эффективными по критерию функции

зрения, так как в обеих группах отмечали статистически достоверное повышение показателей НКОЗ и МКОЗ к концу срока наблюдения, а также среднее значение послеоперационной НКОЗ статистически достоверно соответствовало среднему значению дооперационной МКОЗ, следовательно, обе методики проведения КР отвечают критериям эффективности.

Безопасность операции по динамике визуальных результатов — это процент глаз с потерей двух и более строк послеоперационной НКОЗ относительно дооперационной МКОЗ [27]. Поскольку начиная с 3-го мес. и до 1 года наблюдения не возникают потери строк НКОЗ ни в одном случае, то обе методики КР можно считать безопасными.

Динамика изменения Kmax во 2-й группе на всем протяжении наблюдения совпадала с данными имеющихся публикаций по стандартной методике КР: уменьшение Kmax через 1 год в работах авторов составляло от 1,35 до 1,8 дптр, в нашем исследовании — 1,64 дптр, что полностью согласуется с ними [21; 22; 24; 27].

Отсутствие увеличения кератометрии через 1 мес. в 1-й группе можно связать с прямым воздействием эксимерного лазера на зону максимальной кератометрии, и так как в нашей модификации стандартного КР фотоабляции подвергается данный участок на глубину, равную разнице толщины эпителия в центре и в данной зоне, происходит регуляризация роговицы, чего не происходит в аналогичные сроки во 2-й группе. В дальнейшем постепенное снижение значений Kmax связано с процессами компактизации стромы роговицы как результат проведения непосредственно КР. Следует отметить более выраженное, достоверное ($p < 0,05$) уменьшение Kmax на $3,18 \pm 1,95$ дптр в 1-й группе и тем самым более значительное уменьшение иррегулярности роговицы. Высокая обратная корреляционная связь между Kmax, НКОЗ и МКОЗ имеется как до, так и после лечения. Соответственно, повышение остроты зрения в обеих группах обусловлено уменьшением значений кератометрии; более выраженное уменьшение Kmax в 1-й группе привело к более высоким показателям МКОЗ. Уменьшение кератометрии также подтверждает эффективность лечения.

При сопоставлении динамики изменений данных пахиметрии в обеих группах следует

отметить схожую кривую изменений ЦТР в 1-й группе и МТР во 2-й группе, а также изменения МТР в 1-й группе и ЦТР — во 2-й. Вероятно, такая закономерность изменений связана с тем, что для 1-й группы точка МТР является центром воздействия УФ-облучения и эксимерлазерной фотоабляции, для 2-й группы при стандартном протоколе центром облучения является центр роговицы. В своих работах М. М. Бикбов и соавт. показывали, что зона центрального УФ-облучения является зоной максимального воздействия, в которой наблюдается наибольший терапевтический эффект ввиду большей проницаемости стромы для УФ-облучения в центре, большей плотности центральной инсоляции и неомогенности излучения [26]. Образовывается избыточное количество активных форм кислорода, происходит локальный оксидантный стресс, который индуцирует клеточную гибель (апоптоз) кератоцитов с полной потерей суббазальных нервных сплетений [27]. Все это приводит к уплотнению роговичной ткани, усилению связей между молекулами коллагена, уплотнению и компактизации стромы роговицы и, как следствие, к уменьшению толщины роговицы [28].

Несмотря на то что изменения МТР в 1-й группе и ЦТР во 2-й группе носят закономерный характер, необходимо отметить, что в 1-й группе непосредственно в зоне МТР проводили эксимерлазерную фотоабляцию на глубину, равную толщине эпителия в центральной зоне. И поскольку разница в толщине эпителия в данной зоне и в центре роговицы в среднем составляла $8,22 \pm 4,81$ мкм, соответственно, после дезэпителизации на вершукератоконуса происходила фотоабляция стромы, за счет чего также уменьшалась толщина роговицы. Уменьшение МТР к 1-му году наблюдений в 1-й группе с дооперационных значений $467,80 \pm 27,45$ до $440,87 \pm 33,77$ мкм (среднее значение — $26,0$ [9,0; 40,0] мкм) и во 2-й группе с $453,33 \pm 33,42$ до $433,90 \pm 30,77$ мкм (среднее значение — $14,0$ [10,0; 26,0] мкм) не имело статистически достоверных отличий ни в абсолютных значениях ($t = 0,86$; $p = 0,39$), ни по степени уменьшения ($U = 382,5$; $Z = 1,73$; $p = 0,08$), что свидетельствует о том, что воздействие эксимерным лазером на данную зону не повлекло критического уменьшения пахиметрии по сравнению с уменьшением при стандартном протоколе проведения КР, что свидетельствует о без-

опасности применения модифицированной методики.

Данные по уменьшению МТР к концу наблюдения, полученные в нашем исследовании, согласуются с данными других авторов (от 6 до 45 мкм) [21; 22; 25; 27].

Изменения центральной пахиметрии также были сопоставимы с изменениями, полученными у наших коллег (от 2 до 36 мкм), что соответствует снижению в 1-й группе в среднем на $18,03 \pm 10,31$ мкм и во 2-й группе на $18,45 \pm 14,06$ мкм; между группами не было выявлено статистически значимой разницы в степени уменьшения пахиметрии в центральной зоне ($t = -0,136$; $p = 0,89$) [21; 22; 26; 27].

К 4—6-му мес. степень апоптоза кератоцитов практически полностью снижается, происходит восполнение и репопуляция кератоцитов, отмечается тенденция к гиперплазии эпителия, что приводит к постепенной стабилизации и дальнейшему увеличению толщины роговицы на поздних сроках наблюдения [27; 29]. Однако, несмотря на явную положительную динамику в двух группах, ни ЦТР, ни МТР не достигает предоперационных значений к 1-му году наблюдения. Т. G. Kim и соавт. отмечали, что даже через 5 лет наблюдения после КР уменьшаются значения пахиметрии относительно дооперационных [30].

Проанализировав изменения основных изучаемых клинических показателей в двух группах, стоит отметить отсутствие признаков прогрессирования заболевания, что также свидетельствует об эффективности проводимого лечения.

Положительная динамика НКОЗ и МКОЗ после операции во всех случаях, а также отсутствие осложнений при выполнении методик позволяет считать оба исследованных варианта КР безопасными, сопоставимыми по клинической эффективности и имеющими стабильные и предсказуемые результаты. Однако, учитывая более выраженное повышение остроты зрения и уменьшение кератометрии в результате эксимерлазерного воздействия при отсутствии отрицательного эффекта на роговицу и остроту зрения, а также более мягкое для пациентов течение раннего послеоперационного периода и снижение сроков нетрудоспособности, можно рекомендовать предложенную нами модификацию КР для лечения прогрессирующего кератоконуса как приоритетную.

Таким образом, предложенный комбинированный метод КР с эксимерлазерной фотоабляцией обеспечивает безопасное и эффективное лечение кератоконуса и обладает стабилизирующим эффектом на прогрессирующий характер заболевания. В то же время за счет применения эксимерного лазера снижается длительность роговичного синдрома, уменьшается иррегулярность роговицы и улучшаются зрительные функции в раннем послеоперационном периоде и на сроках наблюдения 3, 6, 12 мес., что приводит к скорейшей зрительной, профессиональной и социальной реабилитации пациентов с кератоконусом после выполнения КР.

Контактная информация:

Столярова Любовь Александровна — врач-офтальмолог офтальмологического консультативно-диагностического отделения.
10-я городская клиническая больница.

Ул. Уборевича, 73, 220096, г. Минск.

Сл. тел. +375 17 340-60-49.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Л. А. С., Д. Е. А.

Сбор информации и обработка материала: Л. А. С.

Статистическая обработка данных: Л. А. С.

Написание текста: Л. А. С.

Редактирование: Т. А. И., Д. Е. А., И. Г. З.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Changing trends in keratoplasty in the West of Scotland : a 10-year review / D. S. Ting [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.* — 2012. — Vol. 96, № 3. — P. 405—408.
2. Keratoplasty in the United States: a 10-year review from 2005 through 2014 / C. Y. Park [et al.] // *Ophthalmology.* — 2015. — Vol. 122, № 12. — P. 2432—2442.
3. Does corneal collagen cross-linking reduce the need for keratoplasties in patients with keratoconus? / G. F. Sandvik [et al.] // *Cornea.* — 2015. — Vol. 34, № 9. — P. 991—995.
4. Nationwide reduction in the number of corneal transplantations for keratoconus following the implementation of cross-linking / D. A. Godefrooij [et al.] // *Acta Ophthalmol.* — 2016. — Vol. 94, № 7. — P. 675—678.
5. Keratoconus staging by decades: a baseline ABCD classification of 1000 patients in the Homburg Keratoconus Center / E. Flockerzi [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.* — 2021. — Vol. 105, № 8. — P. 1069—1075.
6. Hwang, S. Prevalence and incidence of keratoconus in South Korea: a nationwide population-based study / S. Hwang, D. H. Lim, T. Y. Chung // *Am. J. Ophthalmol.* — 2018. — Vol. 192. — P. 56—64.
7. The prevalence and risk factors for keratoconus : a systematic review and meta-analysis / H. Hashemi [et al.] // *Cornea.* — 2020. — Vol. 39, № 2. — P. 263—270.
8. United States Multicenter Clinical Trial of Corneal Collagen Crosslinking for Keratoconus Treatment / P. S. Hersh [et al.] ; United States Crosslinking Study Group // *Ophthalmology.* — 2017. — Vol. 124, № 9. — P. 1259—1270.
9. Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in progressive keratoconus: ten-year results / F. Raiskup [et al.] // *J. Cataract Refract. Surg.* — 2015. — Vol. 41, № 1. — P. 41—46.
10. Hersh, P. S. Corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: one-year follow-up / P. S. Hersh, S. A. Greenstein, K. L. Fry // *J. Cataract Refract. Surg.* — 2011. — Vol. 37, № 1. — P. 149—160.
11. Kanellopoulos, A. J. Ten-year outcomes of progressive keratoconus management with the athena protocol (Topography-Guided Partial-Refractive PRK Combined With CXL) / A. J. Kanellopoulos // *J. Refract. Surg.* — 2019. — Vol. 35, № 8. — P. 478—483.
12. Kaiserman, I. Epithelial photorefractive keratectomy and corneal cross-linking for keratoconus: the Tel-Aviv protocol / I. Kaiserman, M. Mimouni, G. Rabina // *J. Refract. Surg.* — 2019. — Vol. 35, № 6. — P. 377—382.
13. Одномоментная топографически ориентированная фоторефракционная кератэктомия с ускоренным кросслинkinгом роговичного коллагена в лечении кератоконуса I стадии / А. В. Иванова [и др.] // *Рос. офтальмол. журнал.* — 2019. — Т. 12, № 4. — С. 28—34.
14. Wollensak, G. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus / G. Wollensak, E. Spoerl, T. Seiler // *Am. J. Ophthalmol.* — 2003. — Vol. 135, № 5. — P. 620—607.
15. Экспериментальное изучение ферментативной устойчивости донорской роговицы, обработанной по методике УФ-кросслинkinга / Б. Э. Малюгин [и др.] // *Офтальмохирургия.* — 2012. — № 1. — С. 20—23.
16. Customized corneal cross-linking: one-year results / T. G. Seiler [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* — 2016. — Vol. 166. — P. 14—21.
17. Customized corneal cross-linking using different UVA beam profiles / R. Shetty [et al.] // *J. Refract. Surg.* — 2017. — Vol. 33, № 10. — P. 676—682.
18. Анализ результатов модифицированной персонализированной топографически и томографически ориентированной методики ультрафиолетового кросслинkinга роговичного коллагена / Е. Г. Солодкова [и др.] // *Вестник офтальмологии.* — 2023. — № 3. — С. 5—14.
19. Идентификация параметров модели роговицы с кератоконусом при численно-экспериментальном исследовании ее геометрии и механического поведения / Е. Г. Солодкова [и др.] // *Рос. журнал биомеханики.* — 2023. — Т. 27, № 3. — С. 67—80.
20. Столярова, Л. А. Картирование эпителия роговицы в норме и при кератоконусе с применением оптической когерентной томографии / Л. А. Столярова, Т. А. Имшенецкая, Д. Е. Абельский // *Здравоохранение. Healthcare.* — 2023. — № 7. — С. 63—68.
21. A randomized, controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: three-year results / C. Wittig-Silva [et al.] // *Ophthalmology.* — 2014. — Vol. 121, № 4. — P. 812—821.
22. Li, J. Efficacy of corneal collagen cross-linking for treatment of keratoconus: a meta-analysis of randomized controlled trials / J. Li, P. Ji, X. Lin // *PLoS One.* — 2015. — Vol. 10, № 5. — P. e0127079.
23. Riboflavin/Ultraviolet A corneal collagen cross-linking for the treatment of keratoconus: visual outcomes and Scheimpflug analysis / M. A. Henriquez [et al.] // *Cornea.* — 2011. — Vol. 30, № 3. — P. 281—286.
24. Five-year results of a prospective, randomised, contralateral eye trial of corneal crosslinking for keratoconus /

J. J. Meyer [et al.] // *Clin. Exp. Ophthalmol.* — 2021. — Vol. 49, № 6. — P. 542—549.

25. Greenstein, S. A. *Corneal Crosslinking for Progressive Keratoconus and Corneal Ectasia [Electronic resource] : Summary of US Multicenter and Subgroup Clinical Trials / S. A. Greenstein, P. S. Hersh // Transl. Vis. Sci. Technol.* — 2021. — Vol. 10, № 5. — Mode of access: <https://tvst.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2778208>. — Date of access: 04.05.2024.

26. Бикбов, М. М. Ультрафиолетовый кросслинкинг роговицы / М. М. Бикбов, А. Р. Халимов, Э. Л. Усубов // *Вестник Рос. акад. мед. наук.* — 2016. — Т. 71, № 3. — С. 224—232.

27. Солодкова, Е. Г. Модифицированная методика кросслинкинга роговичного коллагена с точечной дози-

рованной эксимерлазерной дезэпителизацией : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.07 / Е. Г. Солодкова. — М., 2016. — 166 с.

28. Collagen fiber diameter in the rabbit cornea after collagen crosslinking by riboflavin/UVA / G. Wollensak [et al.] // *Cornea.* — 2004. — Vol. 23, № 5. — P. 503—507.

29. Эктазии роговицы. Избранные лекции / М. М. Бикбов [и др.] ; Уфим. науч.-исслед. ин-т глазн. болезней. — М. : Апрель, 2018. — 123 с.

30. The Long-term Clinical Outcome after Corneal Collagen Cross-linking in Korean Patients with Progressive Keratoconus / T. G. Kim [et al.] // *Korean J. Ophthalmol.* — 2016. — Vol. 30, № 5. — P. 326—334.

Поступила 19.12.2024

Принята к печати 24.12.2024