



Ситник Г.В.

Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

Анализ долгосрочных результатов фемтолазерной рефракционной аутокератопластики при кератоконусе III–IV стадии с использованием методов машинного обучения

Конфликт интересов: не заявлен.

Благодарность: автор выражает свою благодарность и признательность доктору наук в области материаловедения Отавио Бианки, профессору Федерального университета Риу-Гранди-ду-Сул (Бразилия) за консультации и помощь в проведении анализа и за создание оригинального программного продукта.

Подана: 14.10.2025

Принята: 10.11.2025

Контакты: drhalinasitnik@gmail.com

Резюме

Цель. Провести анализ отдаленных результатов фемтолазерной рефракционной аутокератопластики (ФРАК) с дополнительным кросслинкингом роговицы и без него, установить факторы риска прогрессирования кератоконуса у этих пациентов с использованием методов машинного обучения (МО).

Материалы и методы. В исследование включены 74 пациента с кератоконусом III–IV стадии, 47 (63,5%) мужчин, 27 (36,5%) женщин, период наблюдения – от 5 до 11 лет. Средний возраст – $32 \pm 9,4$ года. Для анализа были использованы супервизированные методы МО: SVM, логистическая регрессия, XGBoost, random forest; интерпретируемость обеспечивалась методом SHAP.

Результаты. Лучшие результаты показала модель SVM ($AUC=0,72$). Согласно SHAP, значимыми предикторами прогрессии кератоконуса были минимальная пахиметрия и исходный Kmax. PCA и кластеризация выявили 3 кластера: стабильные, со скрытым прогрессированием и с агрессивным прогрессированием. Установлено, что величина минимальной пахиметрии роговицы более 340 мкм может являться одним из критериев отбора кандидатов для ФРАК. Лучшие отдаленные функциональные результаты были получены в группе 2 (ФРАК + кросслиндинг). НКОЗ оставалась 0,3 в группе 1 в 25%, в группе 2 – в 35%. В группе 2 в 38,7% НКОЗ была 0,5 и более, тогда как в группе 1 таких случаев не было ($\chi^2=22,5$, $p=0,00042$). КОЗ от 0,7 до 1,0 установлена в группе 1 в 21,7%, тогда как в группе 2 – в 61,6% ($U=205,0$, $p=0,017$).

Заключение. Ремоделирование роговицы при кератоконусе III–IV стадии, достигаемое с помощью сочетания операции ФРАК и кросслинкинга, обеспечивает стабильные долгосрочные результаты и позволяет отложить пересадку роговицы, что является приоритетной задачей у пациентов молодого возраста. Использование методов МО и интеграция результатов в работу врача-офтальмолога позволят персонифицировать сроки и выбор метода лечения пациентов с кератоконусом и улучшить его результаты.



Ключевые слова: кератоконус, фемтолазерная рефракционная аутокератопластика, роговичный кросслинкинг, машинное обучение, продольный анализ

Sitnik G.

Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Analysis of Long-Term Results of Femtosecond Laser Refractive Autokeratoplasty for Stage III–IV Keratoconus Using Machine Learning Methods

Conflict of interest: nothing to declare.

Acknowledgment: the author commends gratitude and appreciation to Doctor of Sciences in Materials Science Otávio Bianchi, professor at the Federal University of Rio Grande do Sul (Brazil), for consultations and assistance in conducting the analysis and for creating the original software product.

Submitted: 14.10.2025

Accepted: 10.11.2025

Contacts: drhalinasitnik@gmail.com

Abstract

Purpose. To analyze the long-term results of femtosecond laser refractive autokeratoplasty (FRAK) with and without additional corneal crosslinking and to identify risk factors for keratoconus progression in these patients using machine learning (ML) methods.

Materials and methods. The study included 74 patients with keratoconus stages III–IV, 47 (63.5%) men, 27 (36.5%) women, the follow up period varied from 5 to 11 years. Mean age was 32 ± 9.4 years old. Supervised ML methods were used for purposes of the study: SVM, logistic regression, XGBoost, random forest; interpretability was ensured by the SHAP method.

Results. The SVM model showed the best results (AUC=0.72). According to SHAP, minimum pachymetry and baseline Kmax were significant predictors of keratoconus progression. PCA and clustering revealed three clusters: stable, with latent progression, and with aggressive progression. It was established that a minimum corneal pachymetry value greater than $340 \mu\text{m}$ can be used as a candidate selection criterion for FRAK. The best long-term functional results were achieved in Group 2 (FRAK + crosslinking). Uncorrected isual acuity (UCVA) remained 0.3 in 25% of Group 1 and 35% of Group 2. 38.7% of patients of Group 2 had a UCVA 0.5 or higher while in Group 1 such cases were absent ($\chi^2=22.5$, $p=0.00042$). UCVA from 0.7 to 1.0 was established in Group 1 in 21.7%, and there were 61.6% in group 2 ($U=205.0$, $p=0.017$).

Conclusion. Achieved with the use of combination of FRAK and crosslinking, corneal remodeling provides stable long-term results and allows to avoid of corneal transplantation, which is a priority in young patients with keratoconus stage III–IV. The use of MO and the integration of results into practice of ophthalmologist provides personalization of keratoconus treatment and improves the results.

Keywords: keratoconus, femtosecond laser refractive autokeratoplasty, FRAK, corneal crosslinking, machine learning, longitudinal study

■ ВВЕДЕНИЕ

Кератоконус представляет собой наследственно обусловленную эктазию роговицы, которая обычно клинически проявляется в подростковом возрасте и при отсутствии лечения приводит к выраженному снижению зрения из-за деформации и истончения роговицы, развития миопии, неправильного астигматизма и формирования рубцов.

Кросслинкинг роговицы зарекомендовал себя как «золотой стандарт» лечения I и II стадий кератоконуса, позволяющий стабилизировать состояние и предотвратить прогрессирование болезни за счет улучшения биомеханических свойств роговицы в результате рибофлавин-индуцированной фотополимеризации коллагеновых волокон стромы [1–4]. Многочисленные исследования подтверждают высокую эффективность кросслинкинга в улучшении кератотопографических показателей и сохранении зрительных функций на протяжении длительного периода наблюдения, а также в снижении потребности в кератопластике у пациентов с эктазиями. Однако применение кросслинкинга при III стадии кератоконуса ограничено, а при IV стадии противопоказано из-за риска осложнений [5–12].

Фемтолазерная рефракционная аутокератопластика (ФРАК) была предложена в 2015 г. именно для лечения кератоконуса III–IV стадии и представляет собой ткане-сберегающий метод, позволяющий ремоделировать измененную роговицу, использовать ее оптический потенциал для улучшения зрения, а также избежать пересадки роговицы [13]. Краткосрочные результаты ФРАК показали улучшение остроты зрения без коррекции и с коррекцией, а также стабилизацию кератотопографических характеристик и толщины роговицы, что обусловило дальнейший интерес к изучению эффективности этого метода лечения [14].

Современные достижения в области машинного обучения (МО) открывают новые возможности для прогнозирования исходов лечения кератоконуса, моделируя сложные взаимосвязи между демографическими, инструментальными и клиническими параметрами [15–17]. Методы МО успешно предсказывали изменения максимальной кератометрии и остроты зрения после кросслинкинга на основании исходных характеристик, таких как соотношение кератотопографических индексов K_{max}/K_{mean} и скорректированной остроты зрения (КОЗ) [16]. Так, Liu и соавт. (2023) показали, что модели XGBoost точно предсказывают изменения КОЗ и максимальной кератометрии (K_{max}) через два года после кросслинкинга на основании исходных клинических и топографических данных [16]. Perez и соавт. (2025) подтвердили эффективность МО для прогнозирования улучшения остроты зрения после имплантации интрастромальных колец, при этом ключевыми прогностическими параметрами оказались предоперационная кератометрия и асферичность [18]. Feizi S. et al. (2024) применили МО для определения факторов риска отторжения роговичного трансплантата после пересадки роговицы при кератоконусе [19]. Кроме того, Bahar и соавт. (2025) подчеркнули прогностическую значимость МО в оценке эффективности кросслинкинга, выделяя факторы риска, связанные с неудачей лечения и прогрессированием заболевания [20]. Эти данные подчеркивают растущую роль МО как инструмента анализа медицинских данных в персонализированном ведении кератоконуса.



■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести анализ отдаленных результатов фемтолазерной рефракционной аутокератопластики с дополнительным кросслинкингом роговицы и без него, установить факторы риска прогрессирования кератоконуса у этих пациентов с использованием методов машинного обучения.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

После получения информированного согласия в исследование были включены 74 пациента с кератоконусом III–IV стадии, 47 (63,5%) мужчин, 27 (36,5%) женщин, период наблюдения – 2014–2025 гг. Средний возраст составил $32 \pm 9,4$ года. Критериями включения в исследование были: III–IV стадии кератоконуса, толщина роговицы более 350 мкм, стабильное состояние роговицы как минимум 1,5 года, открытый угол передней камеры, нормальный уровень ВГД, плохая переносимость либо невозможность очковой и/или жесткой контактной коррекции, отсутствие разрывов десцеметовой мембраны и помутнения стромы роговицы. Пациенты были разделены на две группы, сопоставимые по возрасту, полу, стадии болезни.

Различия в лечении заключались в том, что пациентам 1-й группы выполняли только операцию ФРАК. Во 2-й группе дополнительно проводили кросслинкинг роговицы через 3–6 месяцев после первого хирургического этапа. Исходные характеристики групп пациентов представлены в табл. 1.

Полное офтальмологическое обследование, включающее в том числе кератопахиметрию (TMS-5, Tomey, Япония), оптическую когерентную томографию (ОКТ) переднего отрезка глаза (Visante OCT, Carl Zeiss Meditec; REVO NX130, Optopol Technology) повторяли в течение всего периода наблюдения: перед операцией, через 1, 6, 12, 18 месяцев, а затем ежегодно через 1, 2, 3, 5 лет и более, в зависимости от срока наблюдения. Результаты инструментальных методов обследований были сведены в единую базу данных для последующей обработки с помощью программ статистического анализа и МО.

Фемтоассистированную аутокератопластику выполняли под местным обезболиванием по ранее описанному методу единообразно в обеих группах [13, 14]. Хирургическое вмешательство заключается в последовательном выполнении двух этапов. При помощи фемтолазерной установки IntraLase FS60 или IntraLase iFS (Johnson & Johnson) формировали циркулярный лоскут ткани роговицы с клиновидным профилем по заданным параметрам. Во время 2-го этапа лоскут удаляли, рану роговицы ушивали узловыми швами. Полное снятие швов выполняли через 12–16 месяцев.

Во 2-й группе дополнительно проводили кросслинкинг роговицы по Дрезденскому протоколу через 3–6 месяцев после ФРАК с обязательным удалением эпителия для стабилизации вновь полученной после операции формы роговицы и улучшения долговременного функционального результата лечения.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием статистических пакетов Statistica 10 (StatSoft Inc., США) и Microsoft Excel 2016 для Windows 10. При распределении, отличном от нормального, данные представляли в виде медианы (Me) и интервала между 25 и 75 перцентилями Me [25; 75], применяли методы непараметрической статистики. При сравнении двух зависимых групп по количественному признаку использовали критерий Вилкоксона (T). В сравнении двух независимых групп при отсутствии нормального распределения или при наличии

Таблица 1
Основные характеристики пациентов
Table 1
Patient's characteristics

Параметр	Группа 1, ФРАК	Группа 2, ФРАК и кросслинкинг
Количество пациентов	32	42
Возраст, лет, Ме	30 [24,5; 34,5]	32 [28; 37]
Пол: м/ж, n (%)	19 (59,4%) / 13 (40,6%)	28 (66,7%) / 14 (33,3%)
Период наблюдения, Ме	5,5 [3; 8]	8 [5; 9]
Стадия кератоконуса на оперированном глазу, n (%):		
– III стадия	6 (18,7%)	9 (21,4%)
– IV стадия	26 (81,3%)	33 (78,6%)
Стадия кератоконуса на втором глазу, n (%):		
– нет признаков болезни	1 (3,1%)	1 (2,4%)
– I стадия	10 (31,3%)	10 (23,8%)
– II стадия	5 (15,6%)	11 (26,2%)
– III стадия	4 (12,5%)	6 (14,3%)
– IV стадия	8 (25%)	12 (28,6%)
Состояние после СКП на втором глазу	4 (12,5%)	2 (4,7%)
Стаж кератоконуса, лет	5 [3; 12,5]	5 [3; 10]

неоднородности дисперсий применяли U-критерий Манна – Уитни. Для оценки диагностической точности и специфичности исследуемых параметров применяли ROC-анализ.

В настоящем исследовании были также использованы супервизированные методы МО для прогнозирования результатов хирургического лечения пациентов с кератоконусом III–IV стадии, установления факторов риска. На момент проведения анализа в доступных источниках не было найдено аналогичных исследований в Республике Беларусь. Предобработка данных осуществлялась в Python 3.11 с использованием библиотек NumPy и Pandas; пациенты с неполными данными по ключевым параметрам были исключены из анализа.

Для целей анализа обучались различные модели МО (логистическая регрессия, случайный лес (Random Forest – RF), eXtreme Gradient Boosting (XGBoost), метод опорных векторов (Support Vector Machine – SVM)), их качество оценивалось по кросс-валидации, по результатам ROC-анализа. Модели реализованы с помощью scikit-learn ($\geq 1,3$) и xgboost ($\geq 1,7$); числовые признаки стандартизировались с помощью StandardScaler. Оценка качества осуществлялась по стратифицированной 5-кратной кросс-валидации, определялись чувствительность и специфичность (площадь под кривой, AUC). Объяснимость моделей изучалась с помощью SHapley Additive exPlanations (SHAP) для выявления ключевых факторов риска. Неконтролируемая кластеризация использовалась для определения клинических фенотипов. Прогрессирование заболевания и эффект лечения оценивались с помощью анализа выживаемости без прогрессии (Каплана – Мейера) и продольного анализа ключевых параметров.

Для продольного моделирования и прогноза исходов значения кератотопографического индекса Kmax, КОЗ и минимальная пахиметрия переводились в широкоформатную структуру по временным точкам наблюдения. Для прогноза



структурной прогрессии в течение 5 и более лет наблюдения обучался классификатор Random Forest.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 2 представлены показатели эффективности четырех супервизированных моделей МО: опорных векторов (SVM), логистической регрессии, XGBoost и случайного леса – для прогноза прогрессии кератоконуса и показаний к дополнительному кросслинкингу на основе исходных клинических характеристик.

Среди протестированных моделей SVM показала наивысшую дискриминационную способность (AUC=0,718), за ней следовала логистическая регрессия (AUC=0,706), которая продемонстрировала также наивысшую точность (71,4%). Несмотря на простоту, логистическая регрессия показала сравнимые результаты с более сложными моделями, что определяет ее потенциал для клинического применения в стратификации риска на основе базовых данных.

На рис. 1 показано распределение трех различных фенотипов кератоконуса, выявленных с помощью метода главных компонент (principal component analysis – PCA) и кластеризации K-средних на основании структурных и функциональных параметров после лечения. Кластеры интерпретировались путем сравнения распределений Kmax, минимальной пахиметрии роговицы и КОЗ и классифицировались на группы: стабильные, со скрытым прогрессирующим и агрессивным прогрессирующим.

В данном графике кластер 0 (зеленый) включал стабильных респондентов с минимальными изменениями Kmax и минимальной пахиметрией, преимущественно из 2-й группы (ФРАК + кросслиндинг), что подтверждает роль кросслинкинга в стабилизации состояния роговицы [5]. Кластер 1 (оранжевый) отражал скрытых прогрессоров, у которых наблюдалось увеличение Kmax без потери зрения или истончения стромы. Это может выявлять субклиническую прогрессию и иллюстрирует важность томографического мониторинга даже у функционально стабильных пациентов. Кластер 2 (синий) включал случаи со снижением зрения и уменьшением толщины роговицы в течение периода наблюдения, преимущественно из группы 1 (ФРАК), что согласуется с данными литературы о возможности прогрессии кератоконуса у пациентов, которым не выполняли кросслиндинг, несмотря на кажущуюся исходную стабильность.

Эти результаты соответствуют современным подходам в области неконтролируемого обучения для кератоконуса, цель которых – выявлять латентные профили

Таблица 2
Значения AUC и точности для каждой модели МО, использованной для классификации пациентов по типу лечения (ФРАК vs ФРАК + кросслиндинг)

Table 2
AUC and accuracy for each ML model used to classify patients based on treatment method (FRAK vs FRAK + crosslinking)

Модель	AUC (cp.±SD)	Точность
SVM	0,718±0,133	0,674
Логистическая регрессия	0,706±0,139	0,714
XGBoost	0,693±0,092	0,635
Случайный лес	0,676±0,150	0,637

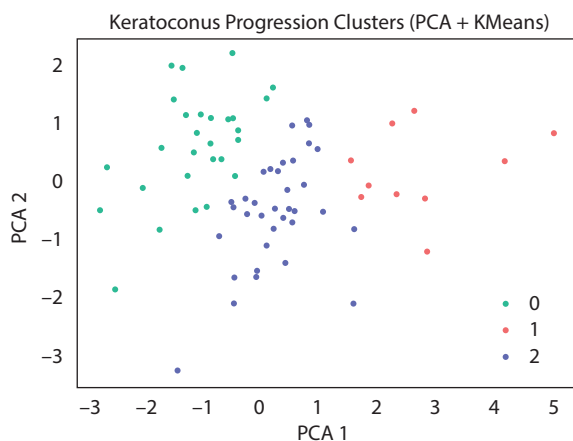


Рис. 1. График PCA с кластеризацией случаев из обеих групп исследования (n=74) по исходам в течение периода наблюдения. Кластеры отражают различные фенотипы прогрессии
Fig. 1. PCA plot of clustering of cases of both group (n=74) based on longitudinal outcomes. Clusters illustrate different progression phenotypes

риска на основе динамических паттернов прогрессии, а не только статических исходных переменных [21]. Такая фенотипическая стратификация представляет собой перспективный инструмент для индивидуализации интенсивности наблюдения и оптимизации сроков лечения.

На рис. 2 представлен сводный график SHAP, построенный на основе модели МО для прогноза прогрессии кератоконуса. Данный подход позволяет соотнести индивидуальные прогнозы с конкретными исходными характеристиками пациента, что обеспечивает клинически значимую трактовку работы модели.

Минимальная пахиметрия роговицы оказалась наиболее значимым прогностическим фактором: снижение этого показателя существенно увеличивало расчетный риск прогрессии в модели, что коррелирует с результатами наших клинических наблюдений и данными литературы [16, 22]. Этот результат согласуется с анализом

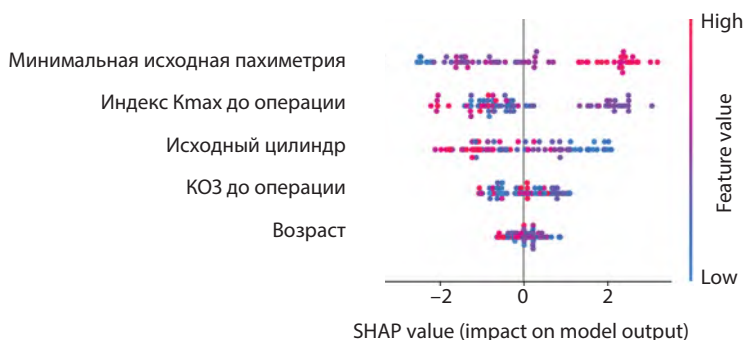


Рис. 2. Сводный график SHAP, демонстрирующий влияние исходных переменных на прогноз риска прогрессии. Красные точки обозначают высокие значения признаков, синие – низкие
Fig. 2. SHAP summary plot displaying the influence of baseline variables on progression risk predictions. Red dots indicate high feature values, blue dots indicate low feature values



неконтролируемой кластеризации, где фенотип высокого риска (кластер 2) характеризовался выраженным снижением качества роговицы и ухудшением зрения, особенно среди пациентов, не проходивших кросслинкинг из 1-й группы. Унивариантный анализ позволил получить практический результат: минимальная толщина роговицы менее 340 мкм сопряжена с повышенным риском неблагоприятного результата в отношении прогрессирования кератоконуса после проведенного лечения (чувствительность = 0,50; специфичность = 0,93).

Индекс Kmax также показал высокое прогностическое значение: наличие исходно более деформированной роговицы положительно коррелировало с риском последующей прогрессии. Это подтверждает фенотипическую кластеризацию, поскольку повышенные значения Kmax концентрировались в более агрессивных кластерах прогрессии.

Исходное значение рефракционного цилиндра имело умеренное влияние: более высокий исходный астигматизм ассоциировался с увеличением риска, что согласуется с результатами длительных наблюдений, где пациенты с нарастающими значениями цилиндра демонстрировали нестабильное или ухудшающееся течение. Интересно, что исходная лучшая КОЗ имела обратную связь с риском прогрессии: пациенты с лучшей остротой зрения демонстрировали отрицательные SHAP-значения. Это дополняет результаты кластеризации траекторий, где функционально стабильные пациенты (кластер 0) также сохраняли структурную стабильность во времени, и соответствует данным о КОЗ как о маркере тяжести заболевания.

Возраст вносил умеренный вклад: пациенты младшего возраста чаще классифицировались как высокорисковые, что согласуется с естественным течением кератоконуса и результатами анализа выживаемости, в которых молодой возраст выступал предиктором более ранней прогрессии (Farhat, Ghannam et al., 2020).

Итоги SHAP-анализа подтверждают внутреннюю согласованность модели, ее соответствие известным клиническим паттернам и нашим результатам. Внедрение объяснимых моделей МО в оценку риска прогрессии кератоконуса может повысить

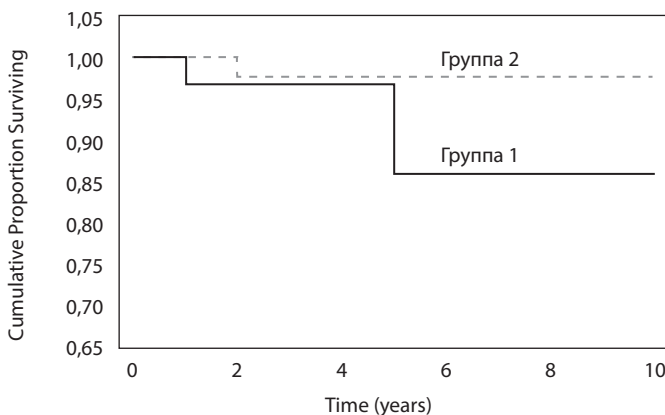


Рис. 3. Кривые кумулятивной выживаемости Каплана – Мейера, отражающие время до прогрессии кератоконуса (увеличение Kmax >1,0 D) у пациентов 1-й и 2-й групп
Fig. 3. Kaplan – Meier curves showing time to keratoconus progression (>1.0 D in Kmax) in patients of groups 1 and 2

индивидуализацию лечения, особенно при выявлении пациентов с повышенным риском, которые могут выиграть от раннего проведения кросслинкинга даже при минимальных исходных изменениях.

На рис. 3 представлены кривые Каплана – Мейера, которые использовали для моделирования выживаемости без прогрессирования в течение 5 и более лет после проведенного лечения. Событие определяли как первое контрольное обследование, на котором выполнялось условие $\Delta K = K_{\max_t} - K_{\max_baseline} \geq 1,0 D$. Полученные результаты говорят о меньшем риске прогрессирования у пациентов 2-й группы, однако сами по себе не свидетельствуют о полной долгосрочной стабилизации.

Изменения K_{\max} в течение периода наблюдения выявляет клинически значимое различие между группами (рис. 4). В группе 2 наблюдалась ранняя биомеханическая стабилизация, затем минимальная регрессия в период между 12 и 18 месяцами, когда были полностью сняты швы. Оценку итогового результата лечения проводили через 18–24 месяца, когда прошел достаточный срок как после снятия роговичных швов, так и после кросслинкинга. При этом K_{\max} оставался стабильным: через два года наблюдения он составил 50,7 D [47,6; 55], через 3 года – 50,7 D [47,6; 55], через 5 лет – 50,5 D [46,2; 55] ($T=67,5, p=0,433$).

Напротив, в группе 1 отмечалось значимое увеличение K_{\max} после снятия роговичных швов. Через 12 месяцев после ФРАК он составил 53,3 D [47,5; 57], через 18 месяцев – 54,9 D [48,7; 57,9] ($T=32,5, p=0,0373$). Через 5 лет K_{\max} составил 55,9 D [50,8; 64]. Таким образом, различия между группами в K_{\max} через 5 лет были значимыми ($U=168, p=0,003$).

Эти результаты иллюстрируют стабилизирующую роль кросслинкинга роговицы в сохранении достигнутого после ФРАК ремоделирующего эффекта. Полученные различия согласуются с анализом Каплана – Мейера.

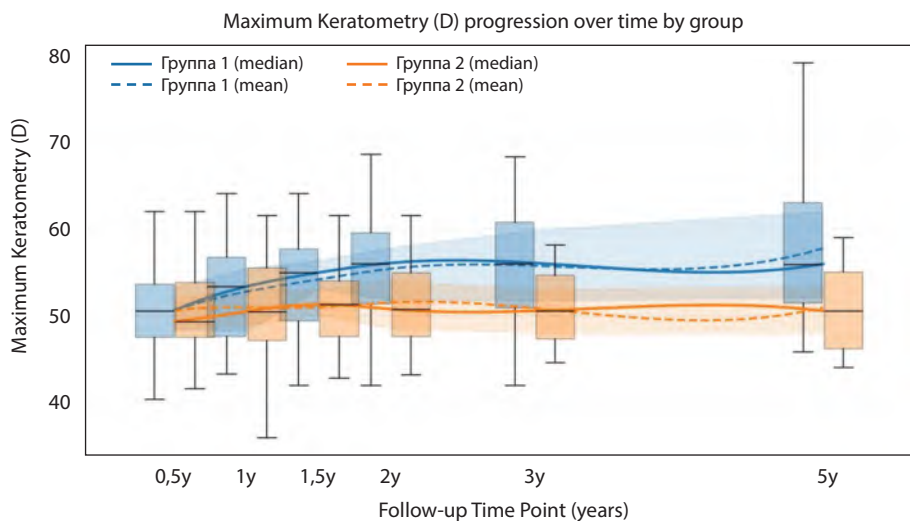


Рис. 4. Продольные изменения максимальной кератометрии (K_{\max}) в группах 1 (ФРАК) и 2 (ФРАК + кросслиндинг). В группе 1 отмечается прогрессирующее увеличение кривизны роговицы, тогда как в группе 2 показатели остаются стабильными

Fig. 4. Longitudinal changes in maximum keratometry (K_{\max}) for groups 1 (FRAK) and 2 (FRAK + crosslinking). Group 1 shows progressive ectatic steepening, group 2 remains stable



Пахиметрические данные отражают аналогичную тенденцию (рис. 5). Через два года после операции во 2-й группе наблюдалась стабилизация: минимальная пахиметрия составила 392 [359; 420] мкм, тогда как в группе 1 уменьшение толщины роговицы было более выраженным – 379 [313; 404] мкм ($U=383$, $p=0,024$).

Результаты динамики пахиметрии согласуются с данными литературы о том, что кросслинкинг вызывает уплотнение коллагена, делает его компактным, что приводит к увеличению его прочности и уменьшению толщины роговицы [7–9]. Эти закономерности согласуются с нашим SHAP-анализом, где минимальная пахиметрия определена как ключевой предиктор прогрессии. Через 5 лет величина минимальной пахиметрии в группах также значительно отличалась и составила в 1-й группе 354 мкм [310; 380], во 2-й – 384 мкм [368; 407] ($U=180$, $p=0,006$).

В обеих группах отмечено значимое улучшение зрительных функций после проведенного лечения по сравнению с уровнем до операции, однако в группе 2 прирост был больше и сохранялся дольше. Так, в итоговой точке наблюдения НКОЗ улучшилась до 0,3 в группе 1 в 25%, тогда как в группе 2 – в 35%, кроме того, во 2-й группе в 38,7% наблюдалась НКОЗ 0,5 и более, тогда как в 1-й группе таких случаев не было ($\chi^2=22,5$, $p=0,00042$).

Выявлены значимые различия в КОЗ через 5 лет после проведения лечения: острота зрения с коррекцией от 0,7 до 1,0 установлена в группе 1 в 21,7%, тогда как в группе 2 – в 61,6% ($U=205,0$, $p=0,017$). Эти результаты свидетельствуют о том, что биомеханическая стабилизация способствует также улучшению долгосрочных функциональных исходов (рис. 6). Эта тенденция также согласуется с результатами SHAP-анализа.

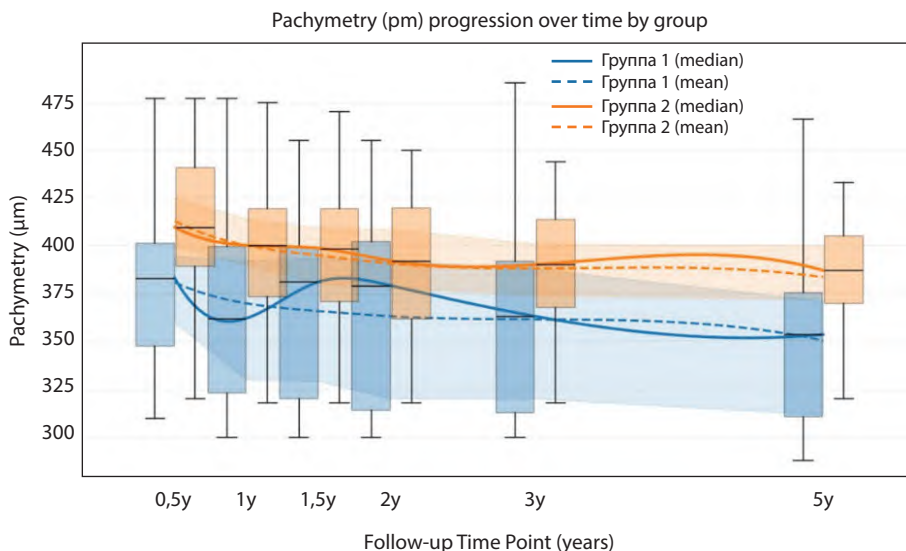


Рис. 5. Изменение минимальной пахиметрии за период наблюдения в группах 1 (ФРАК) и 2 (ФРАК + кросслинкинг). Группа 2 характеризуется меньшим истончением роговицы по сравнению с группой 1
Fig. 5. Progression of minimum pachymetry over time in groups 1 (FRAK) and 2 (FRAK + crosslinking). Group 2 shows reduced corneal thinning compared to groups 1

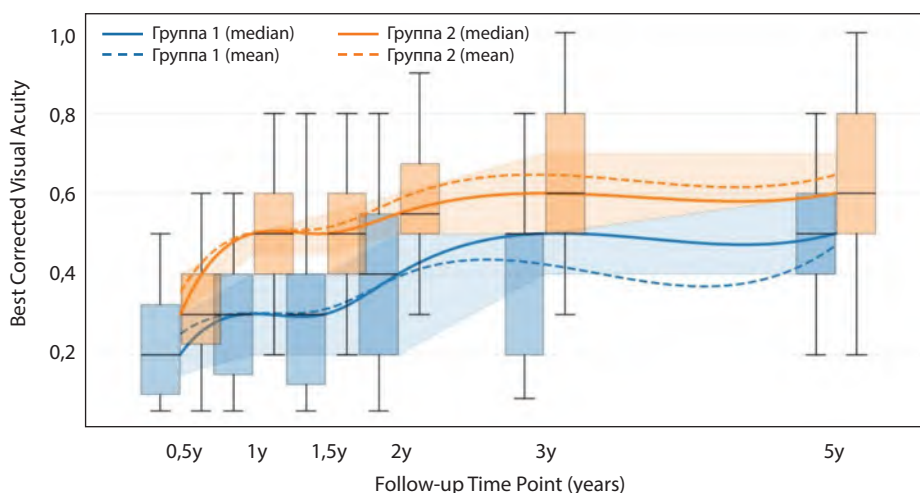


Рис. 6. Продольная динамика корригированной остроты зрения (десятичная шкала) в обеих группах. Группа 2 демонстрирует более выраженное и устойчивое улучшение зрительных функций

Fig. 6. Longitudinal best-corrected visual acuity in decimal units for both groups. Group 2 demonstrates superior and sustained improvement in visual acuity

В целом полученные отдаленные результаты подтверждают комплементарный эффект ФРАК и кросслинкинга. Если ФРАК обеспечивает необходимое изменение геометрии роговицы, то дополнительный кросслинкинг улучшает долгосрочную биомеханическую стабильность и сохранение новой формы роговицы. Такой подход согласуется с данными исследований, в которых лучшие структурные и функциональные исходы были получены при сочетании хирургического ремоделирующего лечения, например имплантации интрастромальных сегментов, и кросслинкинга [23]. Кластерный анализ подтверждает это, выявляя фенотип высокого риска преимущественно среди пациентов без кросслинкинга.

На рис. 7 и 8 показаны пятилетние продольные изменения ключевых клинических параметров – максимальной кератометрии (Kmax), минимальной пахиметрии и остроты зрения с коррекцией, стратифицированные по результатам неконтролируемого кластерного анализа (KMeans, k=3), проведенного отдельно для групп 1 и 2. Все переменные были стандартизованы (z-оценки), что позволило сопоставлять структурные и функциональные показатели во времени.

В группе 1 наблюдалась выраженная фенотипическая гетерогенность: один кластер характеризовался непрерывной и быстрой прогрессией (рост Kmax, ухудшение КОЗ и истончение роговицы), что отражает биомеханическую нестабильность и неэффективность только операции ФРАК при высоком риске прогрессии. Другой кластер отличался относительной стабильностью топографии и остроты зрения, что может указывать на благоприятный прогноз у пациентов с менее тяжелым исходным состоянием или медленной прогрессией. Третий кластер демонстрировал отсроченное ухудшение после второго года, что, возможно, связано с биомеханическим истощением или субклинической декомпенсацией в пограничных случаях.

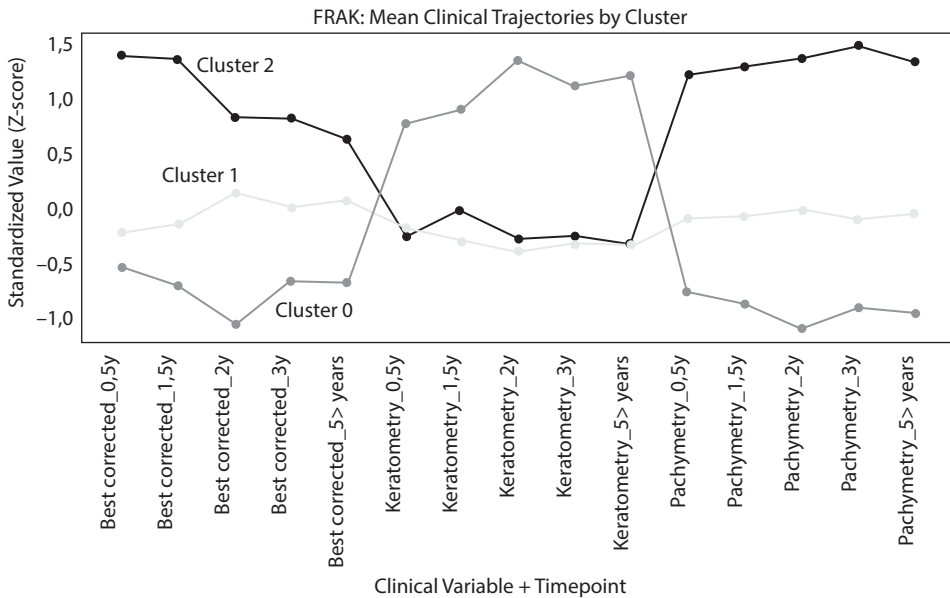


Рис. 7. Продольные клинические траектории по кластерам в группе 1. Стандартизированная (z-оценка) динамика КОЗ (BCVA), максимальной кератометрии (Kmax) и минимальной пахиметрии за 5 лет. Выявлены различные фенотипические паттерны: кластер 0 характеризовался прогрессирующим ухудшением зрительных и структурных показателей; кластер 1 демонстрировал долгосрочную стабильность; кластер 2 отличался отсроченным ухудшением после двух лет

Fig. 7. Longitudinal clinical trajectories by cluster in group 1. Standardized (Z-score) evolution of best-corrected visual acuity (BCVA), maximum keratometry (Kmax), and minimum pachymetry over five years. Different phenotypic patterns were observed: cluster 0 exhibited progressive visual and structural worsening; cluster 1 showed long-term stability; cluster 2 demonstrated delayed deterioration after two years

В противоположность этому группа 2 демонстрировала однородные и стабильные изменения во всех кластерах: ни в одной подгруппе не отмечено значимой прогрессии Kmax, значимого прогрессирующего истончения роговицы или ухудшения зрения. Даже пациенты с исходно неблагоприятными параметрами стабилизировались к двум годам и оставались стабильны в долгосрочной перспективе. Эти результаты подчеркивают биомеханическую стабилизирующую роль кросслинкинга, что подтверждается и другими аспектами исследования (SHAP-анализ, выживаемость по Kaplan – Meier).

Такие фенотипические паттерны подтверждают клиническое преимущество комбинированного подхода (ФРАК и кросслинкинг) в улучшении остроты зрения и предотвращении прогрессии кератоконуса, а также демонстрируют значимость кластеризации траекторий для выявления динамических закономерностей болезни, недоступных статическим оценкам. Высокорисковый кластер, обнаруженный исключительно среди пациентов без кросслинкинга, совпадает с предикторами прогрессии, определенными с помощью SHAP, прежде всего исходной пахиметрией и Kmax. Совокупность этих данных обосновывает персонализированный подход к ведению пациентов, основанный на прогностическом моделировании, длительном мониторинге и своевременной коррекции лечения у пациентов группы риска.

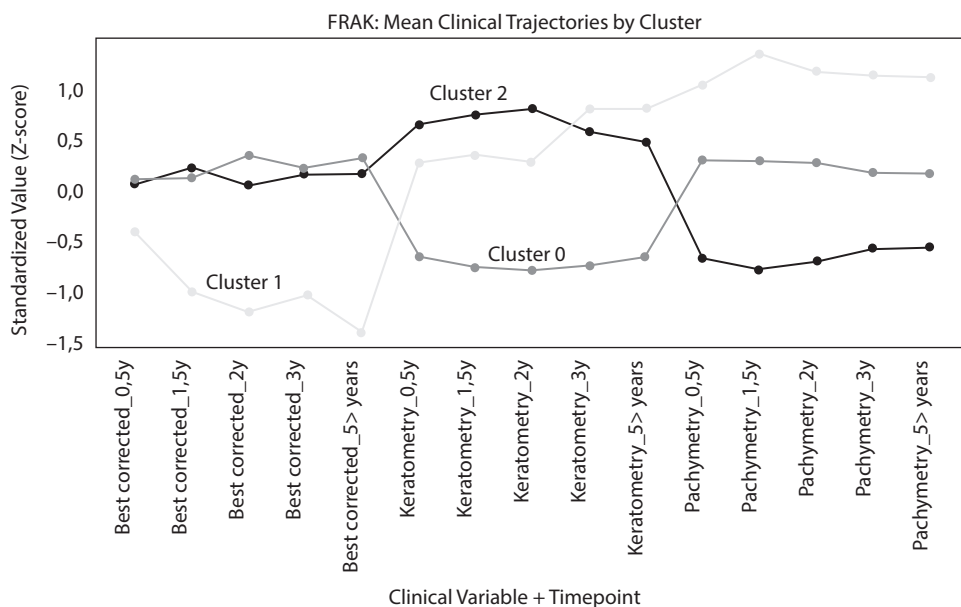


Рис. 8. Продольные клинические траектории по кластерам в группе 2. Стандартизированные (z-оценка) профили КОЗ (BCVA), Kmax и пахиметрии за 5 лет. Все три кластера сохраняли стабильные или улучшавшиеся значения во времени, не отмечено значимой прогрессии
Fig. 8. Longitudinal clinical trajectories by cluster in group 2. Standardized (Z-score) BCVA, Kmax, and pachymetry profiles across five years. All three clusters maintained stable or improved values over time, with no significant progression

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методы МО были впервые использованы в Республике Беларусь для анализа результатов фемтолазер-ассистированного хирургического лечения пациентов с кератоконусом III–IV стадии в данном исследовании и показали свою эффективность и соответствие клиническим наблюдениям и данным литературы.

Анализ SHAP определил минимальную пахиметрию, Kmax и возраст как наиболее значимые предикторы риска. Итоги SHAP-анализа подтверждают внутреннюю согласованность модели, ее соответствие известным клиническим паттернам и нашим результатам. Было установлено, что величина минимальной пахиметрии роговицы более 340 мкм может являться одним из критериев отбора кандидатов для ФРАК.

С помощью PCA выявлены три кластера пациентов с кератоконусом: кластер 0 – стабильные, кластер 1 – субклинические прогрессоры, кластер 3 – агрессивные прогрессоры. Использование моделей МО для прогнозирования и оценки риска прогрессии кератоконуса может помочь индивидуализировать лечение, способствовать выявлению пациентов с повышенным риском, своевременное проведение кросслинкинга у которых значительно улучшит отдаленные результаты лечения.

Итоги проведенного анализа показывают, что биомеханическое ремоделирование роговицы, достигаемое с помощью сочетания операции ФРАК и кросслинкинга, обеспечивает стабильные долгосрочные результаты и позволяет отложить пересадку роговицы, что является приоритетной задачей у пациентов молодого возраста.



Выполнение операции ФРАК позволило улучшить и стабилизировать остроту зрения в обеих группах по сравнению с исходной. Отдаленные функциональные результаты лечения пациентов с кератоконусом III–IV стадии были более эффективными в группе 2 (ФРАК + кросслинкинг) по сравнению с группой 1 (ФРАК); получены лучшие показатели как НКОЗ, так и КОЗ. НКОЗ повысилась до 0,3 в группе 1 в 25%, в группе 2 – в 35%. Кроме того, во 2-й группе в 38,7% наблюдалась НКОЗ 0,5 и более, тогда как в 1-й группе таких случаев не было ($\chi^2=22,5$, $p=0,00042$). КОЗ от 0,7 до 1,0 установлена в группе 1 в 21,7%, тогда как в группе 2 – в 61,6% ($U=205,0$, $p=0,017$).

Дальнейшее развитие методов МО и интеграция результатов в работу врача-офтальмолога позволят персонализировать сроки и выбор метода лечения пациентов с кератоконусом и улучшить его результаты.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2003 May;135(5):620–7. doi: 10.1016/s0002-9394(02)02220-1
2. Sarma P, Kaur H, Hafezi F, et al. Short- and long-term safety and efficacy of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Taiwan J Ophthalmol*. 2022 Nov 28;13(2):191–202. doi: 10.4103/2211-5056.361974
3. Caporossi A, Mazzotta C, Baiocchi S, et al. Long-term results of riboflavin ultraviolet a corneal collagen cross-linking for keratoconus in Italy: the Siena eye cross study. *Am J Ophthalmol*. 2010 Apr;149(4):585–93. doi: 10.1016/j.ajo.2009.10.021
4. Gomes JA, Tan D, Rapuano CJ, et al. Global consensus on keratoconus and ectatic diseases. *Cornea*. 2015 Apr;34(4):359–69. doi: 10.1097/ICO.0000000000000408
5. Greenstein SA, Shah VP, Fry KL, et al. Corneal thickness changes after corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: one-year results. *J Cataract Refract Surg*. 2011 Apr;37(4):691–700. doi: 10.1016/j.jcrs.2010.10.052
6. Hashemi H, Seyedian MA, Mirafteb M, et al. Corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet a irradiation for keratoconus: long-term results. *Ophthalmology*. 2013 Aug;120(8):1515–20. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.01.012
7. Sinjab MM, Cummings AB. *Corneal collagen crosslinking*. 2017.
8. Safarzadeh M, Nasiri N, Doostdar A, et al. Comparative study of changes of corneal curvatures and uncorrected distance visual acuity prior to and after corneal collagen crosslinking: 1-year results. *Taiwan J Ophthalmol*. 2016 Jul-Sep;6(3):127–130. doi: 10.1016/j.tjo.2016.06.003
9. Mazzotta C, Traversi C, Baiocchi S, et al. Corneal Collagen Cross-Linking With Riboflavin and Ultraviolet A Light for Pediatric Keratoconus: Ten-Year Results. *Cornea*. 2018 May;37(5):560–566. doi: 10.1097/ICO.0000000000001505
10. Maier P, Reinhard T, Kohlhaas M. Corneal Collagen Cross-Linking in the Stabilization of Keratoconus. *Dtsch Arztebl Int*. 2019 Mar 8;116(11):184–190. doi: 10.3238/arztebl.2019.0184
11. Wu D, Lim DK, Lim BXH, et al. Corneal Cross-Linking: The Evolution of Treatment for Corneal Diseases. *Front Pharmacol*. 2021 Jul 19;12:686630. doi: 10.3389/fphar.2021.686630
12. Coskunseven E, Jankov MR 2nd, Hafezi F. Contralateral eye study of corneal collagen cross-linking with riboflavin and UVA irradiation in patients with keratoconus. *J Refract Surg*. 2009 Apr;25(4):371–6. doi: 10.3928/1081597X-20090401-02
13. Sitnik HV, Slonimskiy AY, Slonimskiy YB, et al. Femtosecond Laser-Assisted Refractive Autokeratoplasty: A Pilot Study. *Open Journal of Ophthalmology*. 2016;6(2):86–93. doi: 10.4236/ojoph.2016.62012
14. Sitnik GV, Slonimskiy AY, Slonimskiy YB, Imshenetskaya TA. Femtosecond laser-assisted refractive autokeratoplasty in the management of advanced keratoconus (three-years outcomes). *Vestn Oftalmol*. 2019;135(1):28–35. (In Russian). doi: 10.17116/oftalma201913501128. PMID: 30830071.
15. Spoerl E, Terai N, Scholz F, et al. Detection of biomechanical changes after corneal cross-linking using Ocular Response Analyzer software. *J Refract Surg*. 2011 Jun;27(6):452–7. doi: 10.3928/1081597X-20110106-01
16. Liu Y, Shen D, Wang HY, et al. Development and validation to predict visual acuity and keratometry two years after corneal crosslinking with progressive keratoconus by machine learning. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Jul 3;10:1146529. doi: 10.3389/fmed.2023.1146529
17. Feizi S, Javadi MA, Bayat K, et al. Machine learning methods to identify risk factors for corneal graft rejection in keratoconus. *Sci Rep*. 2024 Nov 25;14(1):29131. doi: 10.1038/s41598-024-80967-1
18. Perez E, Louissi N, Kallel S, et al. Machine Learning Model for Predicting Visual Acuity Improvement After Intrastromal Corneal Ring Surgery in Patients With Keratoconus. *Cornea*. 2025 Jul 23. doi: 10.1097/ICO.0000000000003933
19. Feizi S, Javadi MA, Bayat K, et al. Machine learning methods to identify risk factors for corneal graft rejection in keratoconus. *Sci Rep*. 2024;14:29131. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-80967-1>
20. Bahar TS, Şahin V, Ayaz Y, et al. Long-Term Outcomes in Crosslinking Therapy for Patients with Progressive Keratoconus. *Diagnostics (Basel)*. 2025 Mar 5;15(5):626. doi: 10.3390/diagnostics15050626
21. Kundu G, D'Souza S, Modak D, et al. Using Artificial Intelligence for an Efficient Prediction of Outcomes of Deep Anterior Lamellar Keratoplasty in Advanced Keratoconus. *Transl Vis Sci Technol*. 2025 May 1;14(5):30. doi: 10.1167/tvst.14.5.30
22. Kato N, Negishi K, Sakai C, et al. Baseline factors predicting the need for corneal crosslinking in patients with keratoconus. *PLoS One*. 2020 Apr 16;15(4):e0231439. doi: 10.1371/journal.pone.0231439
23. Ibrahim O, Elmassy A, Said A, et al. Combined femtosecond laser-assisted intracorneal ring segment implantation and corneal collagen cross-linking for correction of keratoconus. *Clin Ophthalmol*. 2016 Mar 22;10:521–6. doi: 10.2147/OPHTH.S97158