

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2021-1-35-38>

## Кросслинкинг роговицы излучением эксимерного лазера на аргон-фторе

И.М. Корниловский

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

### РЕФЕРАТ

**Цель.** Обосновать целесообразность применения абляционных и субабляционных плотностей энергии эксимерного лазера на аргон-фторе для кросслинкинга роговицы.

**Материал и методы.** В сроки от 1 месяца до 6 лет были проанализированы результаты более 500 фоторефракционных и фототерапевтических операций с насыщением роговицы рибофлавином и эффектом кросслинкинга. Для активации рибофлавина использовалось вторичное излучение, индуцированное при применении абляционных и субабляционных плотностей энергии эксимерного лазера на аргон-фторе. Для объективной оценки эффекта эксимерлазерного кросслинкинга применялись методики компьютерной кератотопографии, aberrometry, оптической когерентной томографии и денситометрии.

**Результаты.** Клинические наблюдения показали, что в большинстве случаев при фоторефракционной хирургии роговицы для профилактики кератоктазий достаточным является проведение абляции после насыщения стромы роговицы 0,25%-м изотоническим раствором рибофлавина в течение 3-10 минут в зависимости от степени аметропии и объема удаляемой ткани. Это обеспечивало фотопротекторную защиту глубже расположенных структур стромы от негативного влияния индуцированного абляцией вторичного излучения.

В то же время, по завершению абляции вторичное излучение инициировало эффект кросслинкинга в прилежащих слоях, которое не нарушало эластичные свойства роговицы. В ряде случаев эффект кросслинкинга был усилен путем дополнительного воздействия плотностями энергии ниже порога абляции и формирования на абляционной поверхности Боуменоподобной мембранной структуры. При кератоконусе и патологии роговицы, без и в сочетании с кератоктазией, применялась технология лечебного кросслинкинга. Данная технология предусматривала насыщение стромы 0,1%-м или 0,25%-м изотоническим раствором рибофлавина и его активацию субабляционными плотностями энергии излучения эксимерного лазера на аргон-фторе. При лечебном кроссликинге по данным ОКТ и денситометрии были выявлены все классические признаки традиционно роговичного кросслинкинга.

**Заключение.** Излучение эксимерного лазера на аргон-фторе с применением абляционных плотностей энергии в импульсе может быть рекомендовано для профилактического кросслинкинга во всех случаях истончения роговицы при фоторефракционных операциях, в то время как применение плотностей энергии ниже порога абляции позволяет реализовать лечебный кросслинкинг при кератоконусе и эктазиях роговицы различной этиологии.

**Ключевые слова:** эксимерлазерный кросслинкинг, роговица, кератоконус, фоторефракционная абляция, рибофлавин. ■

Точка зрения. Восток – Запад. 2021;1:35–38.

### ABSTRACT

#### Corneal crosslinking by an argon-fluorine excimer laser

I.M. Kornilovskiy

National Medical and Surgical Center. N.I. Pirogov, Moscow

**Purpose.** To substantiate the expediency of using ablative and subablative energy densities of an argon-fluorine excimer laser for corneal crosslinking.

**Material and methods.** In the period from 1 month to 6 years, the results of more than 500 photorefractive and phototherapeutic operations with saturation of the cornea with riboflavin and the effect of crosslinking were analyzed. To activate riboflavin, secondary radiation was used, induced by the use of ablative and subablative energy densities of an argon-fluorine excimer laser. For an objective assessment of the effect of excimer laser crosslinking, we used the techniques of computed keratotopography, aberrometry, optical coherence tomography, and densitometry.

**Results.** Clinical observations have shown that in most cases of photorefractive surgery of the cornea for the prevention of keratoectasias,

it is sufficient to carry out ablation after saturation of the corneal stroma with 0.25% isotonic riboflavin solution for 3-10 minutes, depending on the degree of ametropia and the volume of tissue removed. This provided photoprotective protection of deeper stromal structures from the negative effects of ablation-induced secondary radiation. At the same time, upon completion of ablation, secondary radiation initiated the effect of crosslinking in the adjacent layers, which did not violate the elastic properties of the cornea. In a number of cases, the cross-linking effect was enhanced by additional exposure to energy densities below the ablation threshold and the formation of a Bowman-like membrane structure on the ablation surface. For keratoconus and corneal pathology, without and in combination with keratoectasia, the technology of therapeutic cross-linking was used. This technology provided for the saturation of the

stroma with 0.1% or 0.25% isotonic riboflavin solution and its activation by subablative radiation energy densities of an argon-fluorine excimer laser. During therapeutic crosslinking, according to OCT and densitometry, all the classic signs of traditional corneal crosslinking were revealed.

**Conclusion.** The radiation of an argon-fluorine excimer laser with the use of ablative pulse energy densities can be recommended

for prophylactic crosslinking in all cases of corneal thinning during photorefractive surgeries, while the use of energy densities below the ablation threshold allows for therapeutic crosslinking in keratoconus and corneal ectasias of various etiology.

**Key words:** excimer laser crosslinking, cornea, keratoconus, photorefractive ablation, riboflavin. ■

Point of View. East – West. 2021;1:35–38.

Арсенал различных технологий кросслинкинга роговицы расширяется с каждым годом. Следует заметить, что первоначально кросслиндинг был предложен с лечебной целью для остановки прогрессирующего кератоконуса и эктазий роговой оболочки различной этиологии. В последующем появились различные технологии ускоренного кросслинкинга для профилактики кератоконусов в рефракционной хирургии. Однако применение данных технологий с профилактической целью в лазерной рефракционной хирургии до настоящего времени дискутируется среди рефракционных хирургов. Из-за возможных осложнений ускоренные технологии профилактического кросслинкинга роговицы не получили широкого распространения при рефракционных операциях на роговице [1-7].

## ЦЕЛЬ

Обосновать целесообразность применения абляционных и субабляционных плотностей энергии эксимерного лазера на аргон-фторе для кросслинкинга роговицы.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проанализированы клинические наблюдения за результатами более 500 фоторефракционных и фототерапевтических операций на роговице с применением для кросслинкинга вторичного излучения, индуцированного при применении абляционных и субабляционных плотностей энергии эксимерного лазера на аргон-фторе. Сроки наблюдения колебались от 1 месяца до 6 лет.

Исследование проводилось с соблюдением принципов Хельсинк-

ской декларации и разрешения этического комитета ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Письменное информированное согласие на операцию было получено от всех пациентов.

Фоторефракционные операции с применением режимов эксимерного лазерного излучения ниже порога абляции выполнялись на российском эксимерном лазере Микроскан Визум-500. В данном лазере впервые было применено оригинальное техническое решение, позволяющее осуществлять быстрый переход от абляционных к субабляционным плотностям энергии без проведения каких-либо дополнительных калибровок. При оценке состояния роговицы после эксимерлазерного кросслинкинга особый акцент был сделан на высокоразрешающую спектральную оптическую когерентную томографию (ОКТ) и денситометрию роговицы. ОКТ роговицы проводили на приборах RTVue 100 и RTVue XR100 (Optovue, США). Кератотопографические и денситометрические исследования выполняли на приборе TMS-5 (Topcon, Япония).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

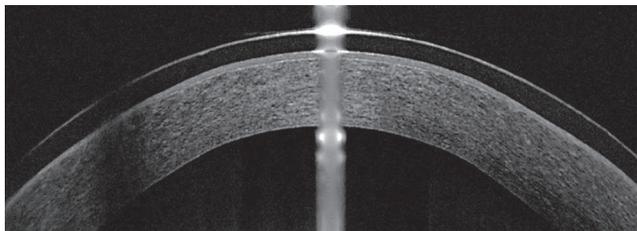
Клинические наблюдения показали, что в большинстве случаев при фоторефракционной хирургии роговицы для профилактики кератоконусов достаточным является проведение абляции после насыщения стромы роговицы 0,25%-м изотоническим раствором рибофлавина в течение 3-10 минут в зависимости от степени аметропии и объема удаляемой ткани. Это обеспечивало фотопротекторную защиту глубже расположенных структур стромы от негативного влияния индуцированного абляцией вторичного излучения.

В то же время, по завершению абляции в прилежащих слоях стромы инициировался эффект кросслинкинга и улучшалось качество абляционной поверхности за счет формирования боуменоподобной мембранной структуры [8-15].

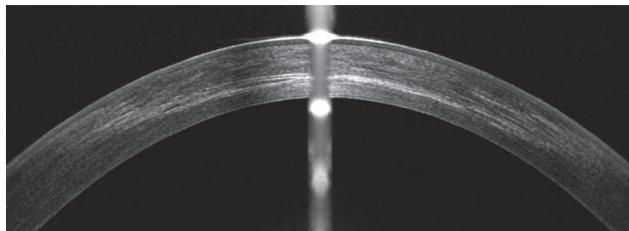
При ОКТ роговицы мембрана выявлялась только в тех случаях, когда ее толщина превышала 5 мкм (рис. 1), что соответствовало разрешающей способности данного прибора [13]. При денситометрии роговицы наблюдалось повышение оптической плотности в слоях стромы, прилежащих к зоне абляции. Все это позволило уменьшить ответную асептическую воспалительную и регенераторную реакции на эксимерлазерную рефракционную абляцию.

Такой профилактический кросслиндинг роговицы оправдан в фоторефракционной хирургии роговицы и является более физиологичным. Прежде всего это связано с тем, что для активации рибофлавина используется индуцированное в ходе эксимерлазерной абляции вторичное излучение, что позволяет избежать ее дополнительного ультрафиолетового (УФ) облучения (465 или 470 нм) в дозе 5,4 Дж/см<sup>2</sup>. Это объясняет случаи осложнений при сочетании применения различных технологий ускоренного кросслинкинга в лазерной рефракционной хирургии роговицы. Кроме того, при профилактическом эксимерлазерном кросслинкинге не нарушались эластичные свойства роговицы. Визуальные и опτικο-рефракционные результаты профилактического кросслинкинга в лазерной рефракционной хирургии роговицы были уже рассмотрены в ранее опубликованных работах [2, 8-15].

В ряде случаев эффект кросслинкинга был усилен нами за счет формирования на абляционной поверхности Боуменоподобной мем-



**Рис. 1.** Полная эпителизация под контактной линзой через 48 часов после ТрансФРК с рибофлавином. В зоне абляции под эпителием определяется боуеноподобная мембранная структура



**Рис. 2.** Демаркационная линия через месяц после эксимерлазерного кросслинкинга по поводу прогрессирующего кератоконуса II стадии

бранной структуры путем дополнительного воздействия плотностями энергии ниже порога абляции [15]. В случаях кератоконуса, патологии роговицы, без и в сочетании с кератоктазией была разработана технология лечебного кросслинкинга роговицы. Данная технология предусматривала насыщение стромы 0,1%-м или 0,25%-м изотоническим раствором рибофлавина. При этом применялась капельная аэрозольная и комбинированная методика насыщения стромы. При аэрозольной методике применялся ультразвуковой небулайзер с меш-технологией диспергирования раствора. Время насыщения в зависимости от патологии роговицы колебалось от 5 до 30 минут. Активация рибофлавина осуществлялась при воздействии субабляционными режимами излучения эксимерного лазера на аргон-фторе. При такой технологии по данным ОКТ и денситометрии были выявлены все классические признаки традиционного кросслинкинга со стабилизацией визуальных и опико-рефракционных показателей (рис. 2).

Динамические ОКТ и денситометрические исследования показали, что сроки появления и обратимости линии демаркации были аналогичны таковым при традиционной и ускоренных технологиях роговичного кросслинкинга. Стабилизирующий визуальный опико-рефракционный результат был прослежен в сроки до 2 лет. Клинические наблюдения продолжаются.

## ОБСУЖДЕНИЕ

При различных методиках кросслинкинга в лазерной рефракцион-

ной хирургии роговицы после завершения абляции применяется насыщение стромы роговицы 0,1%-м раствором рибофлавина и дополнительное УФ облучение (365 нм или 370 нм). Во всех случаях рекомендуемая суммарная доза УФ облучения составляет 5,4 Дж/см<sup>2</sup>. При такой энергетической дозе воздействия достигалось повышение прочностных характеристик роговицы в 2-3 раза (на 200-300%). Это делало роговицу излишне жесткой, что могло быть оправдано с лечебной целью для остановки прогрессирования кератоконуса и кератоктазий другой этиологии.

Что же касается снижения эластичности роговицы после лазерных рефракционных операций на роговице, то такое повышение жесткости является нежелательным. При снижении эластичности роговицы неизбежно ослабление сглаживания колебаний внутриглазного давления (ВГД) при аккомодационно-конвергентных нагрузках. Более того, при всех методиках кросслинкинга (стандартного, ускоренного, трансэпителиального и др.) дополнительно усиливается оксидативный стресс в строме роговицы. Последний является важным патогенетическим звеном в развитии целого ряда осложнений (стерильных инфильтратов, различной глубины изъязвлений, помутнений в строме роговицы и т.д.). Более того, увеличение оксидативного стресса в строме роговицы неизбежно усиливает послеоперационную асептическую воспалительную реакцию. Это повышает вероятность развития различных клинических форм субэпителиальной или интрастромальной фиброплазии, что снижает визуальный и рефракционный эффекты.

Преимущество эксимерлазерного профилактического кросслинкинга в фоторефракционной хирургии роговицы заключается в отказе от применения внешнего УФ излучения и использовании индуцированного абляцией вторичного излучения для активации рибофлавина. При этом перед абляцией рекомендуется насыщение стромы роговицы 0,25%-м изотоническим раствором рибофлавина. При такой концентрации насыщенные рибофлавином слои стромы роговицы срабатывают как спектральные фильтры и лучше поглощают индуцируемое абляцией вторичное излучение. Все это ослабляет суммарный побочный эффект вторичного излучения на коллаген, протеогликаны, гликопротеины, нервы и кератоциты в более глубоких слоях стромы роговицы. Поглощение вторичного излучения носит затухающий характер с максимальным эффектом в слоях стромы, непосредственно прилежащих к зоне абляции. Как показали проведенные экспериментальные и клинические исследования, применение изотонического раствора рибофлавина не нарушает гидратацию стромы и не влияет на скорость абляции [8, 11].

Наличие биомеханического эффекта при лазер-индуцированном кросслинкинге было подтверждено в экспериментальных исследованиях, опубликованных ранее. Так, при биомеханическом тестировании образцов роговиц после фоторефракционной абляции с рибофлавином было выявлено увеличение на 35-47% прочности при растяжении и максимальной силы на разрыв без достоверно значимого изменения модуля упругости [8]. Биомеханический эффект профилактического эксимерлазерного кросслинкин-

га уступал при стандартном и ускоренном его проведении. Тем не менее, по критерию безопасности преимущество такой технологии в лазерной рефракционной хирургии роговицы не вызывает сомнений.

Лечебный эксимерлазерный кросслинкинг летающим пятном малого диаметра (1,0 мм и менее) позволяет по-новому подойти к реализации технологии локального, а в ряде случаев и топографически ориентированного кросслинкинга при кератоконусе и эктазиях роговицы различной этиологии. Это уменьшает ответную асептическую воспалительную реакцию и риск развития осложнений. Импульсный характер индуцированного абляцией вторичного излучения и сканирование пятном малого диаметра не нарушает оксигенацию в строме роговицы, которая необходима для кросслинкинга [16, 17]. В настоящее время нами проводятся исследования по выбору оптимальной частоты следования импульсов при эксимерлазерном лечебном кроссликинге. Результаты этих исследований будут представлены в дальнейших публикациях.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Излучение эксимерного лазера на аргон-фторе с применением абляционных плотностей энергии в импульсе может быть рекомендовано для профилактического кросслинкинга во всех случаях истончения роговицы при фоторефракционных операциях, в то время как при-

менение плотностей энергии ниже порога абляции позволяет реализовать лечебный кросслинкинг при кератоконусе и эктазиях роговицы различной этиологии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Корниловский И.М. Новые подходы к эксимерлазерной хирургии роговицы на основе фотопротекции и фотополимеризации. Научно-практическая конференция по офтальмохирургии с международным участием «Восток-Запад»: Сб. научных трудов. Уфа, 2013: 89-92.
2. Корниловский И.М., Султанова А.И., Бурцев А.А. Фотопротекция рибофлавином с эффектом кросслинкинга при фоторефракционной абляции роговицы. Вестник офтальмологии. 2016; 132 (3): 37-42.
3. Hafezi N., Hafezi F. How to choose the best cross-linking procedure in 2016. Eur. Ophthalmic Rev. 2015; 9 (2): 98-99.
4. Goussous I.A., El-Agha M.S., Awadein A. et al. The effect of flap thickness on corneal biomechanics after myopic laser in situ keratomileusis using the M-2 microkeratome. Clin. Ophthalmol. 2017; 11: 2065-2071. DOI <https://doi.org/10.2147/OPTH.S148216>
5. Hwang E.S., Stagg B.C., Swan R. et al. Corneal biomechanical properties after laser-assisted in situ keratomileusis and photorefractive keratectomy. Clinical Ophthalmology 2017; 11:1785-1789. DOI <https://doi.org/10.2147/OPTH.S142821>
6. Wan Q., Wang D., Ye H. et al. review and meta-analysis of corneal cross-linking for post-laser vision correction ectasia. J. Curr. Ophthalmol. 2017 (in press).
7. Sachdev G.S., Sachdev M. Recent advances in corneal collagen cross-linking. Indian J. Ophthalmol. 2017; 65(9): 787-796. doi: 10.4103/ijoo.IJO\_648\_17
8. Корниловский И.М., Бурцев А.А. Теоретическое и экспериментальное обоснование лазериндуцированного кросслинкинга в фоторефракционной хирургии роговицы. Катарактальная и рефракционная хирургия. 2015; 15 (1): 20-25.
9. Корниловский И.М. Лазериндуцированный кросслинкинг в модификации абляционной поверхности при фоторефракционной кератэктомии. Катарактальная и рефракционная хирургия. 2016; 16 (4): 29-35.
10. Kornilovskiy I.M., Kasimov E.M., Sultanova A.I., Burtsev A.A. Laser-induced corneal cross-linking upon photorefractive ablation with riboflavin. Clin. Ophthalmol. 2016; 10: 587-592.
11. Kornilovskiy I.M., Kasimov E.M., Sultanova A.I. et al. An experimental evaluation of photoprotection by riboflavin in the excimer laser refractive keratectomy. Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci. 2016; 7 (6): 188-194.
12. Корниловский И.М. Применение индуцированного эксимерлазерной абляцией вторичного излучения для кросслинкинга в рефракционной хирургии роговицы. Катарактальная и рефракционная хирургия. 2017; 17 (3): 33-40.
13. Kornilovskiy I.M. Photorefractive Keratectomy with Protection from Ablation-Induced Secondary Radiation and Cross-linking Effect. EC Ophthalmology. 2019; 10(7): 563-570.
14. Корниловский И.М., Бурцев А.А., Султанова А.И., Миришова М.Ф., Сафарова А.Н. Способ фоторефракционной абляции роговицы: Патент РФ № 2578388 (приоритет 21.10.2014).
15. Корниловский И.М., Вартапетов К.С., Мовшев В.Г., Веденев Д.В. Новые технологии в хирургии и терапии роговицы на основе применения рибофлавина и субабляционных режимов излучения эксимерного лазера «Микроскан Визум». Современные технологии в офтальмологии. 2019; 5: DOI:<https://doi.org/10.25276/2312-4911-2019-5>
16. Lin J.T. Photochemical kinetic modeling for oxygen-enhanced uv-light-activated corneal collagen crosslinking. Ophthalmol. Res. 2017; 7 (1): 1-8, 2011.
17. Hafezi N., Hafezi F. How to choose the best cross-linking procedure in 2016. Eur. Ophthalmic Rev. 2015; 9 (2): 98-99.