

## Фотоабляция с рибофлавином как альтернатива применению Митомицина-С в эксимерной лазерной хирургии роговицы

И.М. Корниловский

ФГБУ Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва

### РЕФЕРАТ

**Цель.** Обосновать преимущества фотоабляции с рибофлавином как альтернативного варианта применению Митомицина-С в эксимерной лазерной хирургии роговицы.

**Материал и методы.** В основу работы положены клинические наблюдения за результатами 598 фоторефракционных и фототерапевтических операций. Во всех случаях кератоабляцию выполняли после капельного, аэрозольного или комбинированного насыщения стромы 0,1%-м или 0,25%-м изотоническим раствором рибофлавина. ОКТ роговицы проводили на приборах RTVue 100 и RTVue XR 100. Кератотопографические и денситометрические исследования выполняли на приборе TMS-5.

**Результаты.** При фотокератоабляции стромы, насыщенной рибофлавином, уменьшалась ответная асептическая воспалительная и регенераторная реакции, степень выраженности и продолжительность роговичного синдрома. При денситометрии и ОКТ исследовани-

ях было отмечено повышение оптической плотности с формированием мембранной структуры на абляционной поверхности и эффектом кросслинkingа в слоях стромы, прилежащих к зоне абляции. Экранирование рибофлавином индуцированного вторичного излучения и формирование боуменовидной мембранной структуры позволило избежать развития необратимой формы фиброплазии и снижения остроты зрения. Сформированная мембранная структура с кросслинkingом в подлежащих слоях стромы явилась барьером между провоспалительными эпителиальными и стромальными цитокинами, предопределяющими развитие фиброплазии при фотокератоабляции.

**Заключение.** Фотокератоабляция с рибофлавином обеспечивает профилактику развития необратимой формы фиброплазии и ее можно рассматривать как альтернативный вариант применению «Митомицина-С» при фоторефракционных и фототерапевтических операциях на роговице излучением эксимерного лазера на аргон-фторе.

**Ключевые слова:** Митомицин-С, рибофлавин, фиброплазия, эксимерлазерная хирургия роговицы, лазер-индуцированный кросслинking. ■

Точка зрения. Восток – Запад. 2021;2:24–27.

### ABSTRACT

## Photoablation with riboflavin as an alternative to the application of Mitomycin-C in excimer laser corneal surgery

I.M. Kornilovskiy

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

**Purpose.** To substantiate the advantages of photoablation with riboflavin as an alternative to the use of Mitomycin-C in excimer laser surgery of the cornea.

**Material and methods.** The work is based on clinical observations of the results of 598 photorefractive and phototherapeutic operations. In all cases, keratoablation was performed after drip, aerosol, or combined saturation of the stroma with 0.1% or 0.25% isotonic riboflavin solution. Corneal OCT was performed on RTVue 100 and RTVue XR100 devices. Keratotopographic and densitometric studies were performed on a TMS-5 device.

**Results.** With photokeratoablation of the stroma saturated with riboflavin, the response aseptic inflammatory and regenerative reactions, the severity and duration of the corneal syndrome decreased. In densitometry and OCT studies, an increase in optical density was noted with the formation of a membrane structure on the ablation surface and

the effect of cross-linking in the stromal layers adjacent to the ablation zone. Shielding of induced secondary radiation by riboflavin and the formation of a Bowman-like membrane structure made it possible to avoid the development of an irreversible form of fibroplasia and a decrease in visual acuity. The formed membrane structure with cross-linking in the underlying stromal layers was a barrier between pro-inflammatory epithelial and stromal cytokines, which predetermine the development of fibroplasia during photokeratoablation.

**Conclusion.** Photokeratoablation with riboflavin prevents the development of an irreversible form of fibroplasia and can be considered as an alternative to the use of Mitomycin-C in photorefractive and phototherapeutic operations on the cornea by radiation from an argon-fluorine excimer laser.

**Key words:** Mitomycin-C, riboflavin, fibroplasia, excimer laser corneal surgery, laser-induced crosslinking. ■

Point of View. East – West. 2021;2:24–27.

Отечественными и зарубежными офтальмологами продолжает дискутироваться целесообразность применения митомидина-С для профилактики развития фиброплазии при фоторефракционных и фототерапевтических операциях на роговице [1-8]. Это связано с целым рядом побочных эффектов данного препарата [9-11]. Кроме того, в России до настоящего времени нет официального разрешения для использования митомидина-С в офтальмологической практике.

### ЦЕЛЬ

Обосновать преимущества фотоблякации с рибофлавином как альтернативного варианта применению Митомидина-С в эксимерной лазерной хирургии роговицы.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В основу работы положены клинические наблюдения за результатами 598 фоторефракционных и фототерапевтических операций на основе кератоабляции с предварительным насыщением стромы 0,1%-м или 0,25%-м изотоническим раствором рибофлавина. Возраст пациентов варьировал от 18 до 76 лет, а сроки наблюдений – от 1 месяца до 7 лет.

Применялись капельная, аэрозольная и комбинированная методики насыщения рибофлавином. При аэрозольном насыщении рибофлавином использовали портативные ультразвуковые небулайзеры с меш-технологией диспергирования раствора. Использовались современные эксимерлазерные и фемтосекундные офтальмологические установки, методики компьютерной кератотопографии, aberromетрии, оптической денситометрии и оптической когерентной томографии. Высокоразрешающую спектральную оптическую когерентную томографию (ОКТ) роговицы проводили на приборах RTVue 100 и RTVue XR100 (Ortovue, США). Кератотопографические и денситометрические исследования выполняли на приборе TMS-5 (Topcon, Япония).

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенный анализ литературы по применению митомидина-С в фоторефракционной и фототерапевтической хирургии роговицы выявил целый ряд побочных эффектов. Наиболее опасными из них были повреждения клеток ростковой лимбальной зоны и эндотелия роговицы [9-11]. Именно этот факт и предопределил поиск новых подходов к профилактике развития фиброплазии в различные сроки после фотокератоабляции.

Исследования показали, что независимо от вида фоторефракционной операции в раннем послеоперационном периоде развивалась ответная воспалительно-регенераторная реакция. При этом она имела широкий диапазон индивидуальных колебаний при одной и той же операции. На степень выраженности асептического воспаления влиял объем испаряемой ткани роговицы, который был тем больше, чем выше степень миопии. От степени выраженности асептической воспалительной реакции зависел характер ответной регенераторной реакции, которая в ряде случаев сопровождалась различной степенью выраженности фиброплазии в зоне фотокератоабляции.

Динамические наблюдения показали, что при поверхностной абляции стромы чаще всего развивалась субэпителиальная фиброплазия с эффектом регенераторной миопии. При этом по клиническому течению было выделено три клинических формы субэпителиальной фиброплазии. Чаще всего отмечалась обратимая легкая форма субэпителиальной фиброплазии, реже – средней степени выраженности, частично обратимая и, наконец, тяжелая и необратимая форма фиброплазии со стойким снижением остроты зрения.

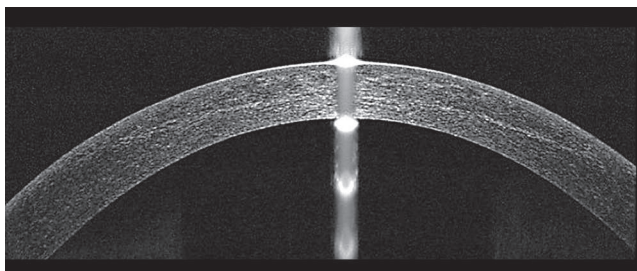
При равной исходной степени миопии и удаляемом объеме ткани ответная воспалительно-регенераторная реакция была меньше, когда кератоабляция проводилась под поверхностным роговичным лоскутом на ножке. В данном случае поверхностный эпителиально-стромальный лоскут позволял снизить

отрицательное воздействие между провоспалительными цитокинами эпителиа и стромы.

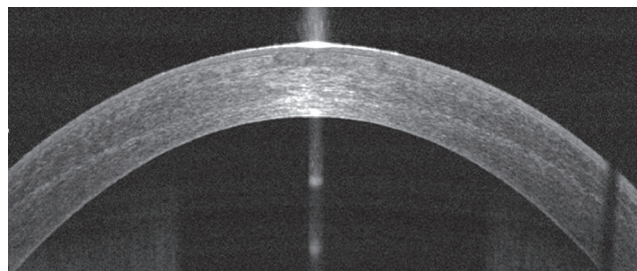
При фоторефракционной абляции стромы роговицы, насыщенной 0,1%-м или 0,25%-м изотоническим раствором рибофлавина, уменьшалась ответная асептическая воспалительная и регенераторная реакции, степень выраженности и продолжительность роговичного синдрома. При денситометрии и ОКТ-исследованиях было отмечено повышение оптической плотности в слоях стромы, прилежащих к зоне абляции. Это, как показали ранее проведенные экспериментальные исследования, было связано с эффектом кросслинкинга в слоях стромы, непосредственно прилежащих к зоне абляции. По степени усиления биомеханических свойств роговицы такой кросслинкинг уступал традиционному, но компенсировал или снижал ослабление прочностных свойств истонченной абляцией роговицы.

В отдельных случаях при проведении трансэпителиальной ФРК (ТрансФРК), лазерного *in situ* кератомилёза с механическим (ЛАСИК) или фемтолазерным (ФемтоЛАСИК) формированием поверхностного лоскута на ножке выявлялась нежная демаркационная линия (рис. 1, 2). Применение фотопротекции рибофлавином с эффектом лазер-индуцированного кросслинкинга при ТрансФРК позволило достичь более ранней стабилизации остроты зрения и рефракции, в среднем на треть уменьшить продолжительность применения в послеоперационном периоде стероидных и нестероидных противовоспалительных средств.

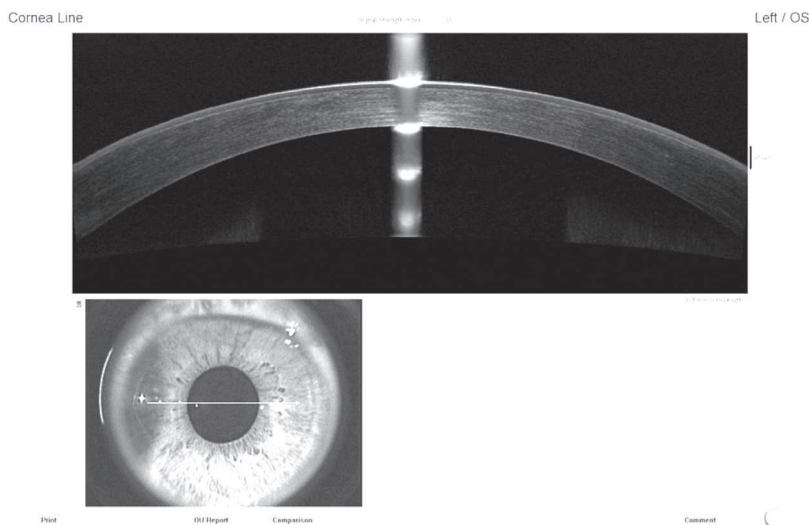
Эффект кросслинкинга сопровождался формированием мембранной структуры на абляционной поверхности и повышением оптической плотности в слоях стромы, прилежащих к зоне абляции. Тот факт, что данная структура обнаруживалась не во всех случаях, можно было объяснить разрешающей способностью (5 мкм) применяемого прибора для ОКТ-исследований. Это подтверждали данные денситометрии роговицы. Мембранную структуру можно было визуализировать при ОКТ роговицы только в тех случаях, когда ее толщина была 5 мкм и выше. Дополнительное при-



**Рис. 1.** ОКТ роговицы через месяц после ТрансФРК с рибофлавином. В строме визуализируется демаркационная линия



**Рис. 2.** ОКТ роговицы через месяц после ФемтоЛАСИК с рибофлавином. В строме визуализируется хорошо адаптированный поверхностный роговичный лоскут и демаркационная линия



**Рис. 3.** ОКТ и фото роговицы через 2 года после ТрансФРК с рибофлавином по поводу миопии высокой степени, сложного миопического астигматизма (сфера – 6,25 дптр, цилиндр -1,25 дптр). Под эпителием в виде тонкой полоски хорошо визуализируется боуменоподобная мембранная структура. Острота зрения без коррекции 1,0.

менение специальных режимов эксимерлазерного излучения показало принципиальную возможность увеличения толщины мембранной структуры на абляционной поверхности. Сформированная боуменоподобная мембранная структура не подвергалась рассасыванию в отдаленные сроки наблюдений (рис. 3).

### ОБСУЖДЕНИЕ

Сегодня считается доказанным тот факт, что в основе механизма формирования субэпителиальной и интрастромальной фиброплазии лежит продукция незрелого коллагена активированными кератоцитами. Данный незрелый коллаген

менее прозрачен и формирует различной интенсивности помутнения в роговице. Согласно имеющимся в литературе данным, при поверхностной фотокератоабляции субэпителиальная фиброплазия развивалась за счет активации кератоцитов в слоях стромы, прилежащих к зоне абляции. Активация кератоцитов происходила за счет индуцированного абляцией вторичного излучения и провоспалительных цитокинов. Образование цитокинов, в свою очередь, зависело от объема фотокератоабляции, степени выраженности и продолжительности послеоперационной воспалительной и регенераторной реакции. Именно подавление пролиферативной активности кератоцитов лежит в ос-

нове механизма лечебного действия митомицина-С.

Что же касается фотоабляции с предварительным насыщением стромы рибофлавином, то ее положительный профилактический эффект в развитии фиброплазии имел иной механизм. Прежде всего это касалось поглощения слоями стромы, насыщенными рибофлавином, индуцированного абляцией вторичного излучения. Экранирование рибофлавином вторичного излучения защищало кератоциты в глубже расположенных слоях стромы роговицы от негативного влияния индуцированного абляцией вторичного УФ излучения и уменьшало ответную асептическую воспалительную реакцию. Все это значительно снижало апоптоз и количество активированных кератоцитов в строме.

Более того, процесс поглощения УФ составляющей вторичного излучения, содержащего дальний (С), средний (В) и ближний (А) ультрафиолет, носил затухающий характер по глубине проникновения в слои роговицы. Максимальное поглощение отмечалось именно в поверхностных слоях стромы, прилежащих к зоне абляции. При этом за счет дополнительных сшивок в коллагеновых структурах на абляционной поверхности формировалась тонкая мембранная структура. Наличие данной структуры позволило получить более высокое качество (гладкость) поверхности стромы по завершению абляции. При проведении ТрансФРК с рибофлавином это ускоряло наступление полной эпителизации и дифференцировку клеток во всех слоях эпителия. Сформированная боуменоподобная мембранная структура с

кросслинкингом в подлежащих к ней слоях стромы явилась барьером между эпителиальными и стромальными провоспалительными цитокинами. Все это с последующим формированием роговичным эпителием собственной базальной мембраны обеспечивало прозрачное заживление, более раннюю стабилизацию оптического-рефракционных показателей, улучшало фотопротекторные функции и прочностные характеристики истонченной роговицы [12-14]. При фотоабляции с рибофлавином отсутствовали побочные эффекты, характерные для митомидина-С.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фотокератоабляция с рибофлавином обеспечивает профилактику развития необратимой формы фиброплазии, и ее можно рассматривать как альтернативный вариант применению митомидина-С при фоторефракционных и фототерапевтических операциях на роговице излучением эксимерного лазера на аргон-фторе.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Золотарев А.В., Спиридонов Е.А., Ключева З.П. Профилактика помутнений роговицы после эксимерлазерной ФРК. РМЖ. Клиническая офтальмология, 2002; 4:147-150.
2. Majmudar P.A., Forstot S.L., Dennis R.F. et al. Topical mitomycin-c for subepithelial fibrosis after refractive corneal surgery. Ophthalmology. 2000; 107: 89-94.
3. Carones F., Vigo L., Scandola E., Vacchini L. Evaluation of the prophylactic use of mitomycin-C to inhibit haze formation after photorefractive keratectomy. J. Cataract Refract. Surg. 2002; 28(12): 2088-2095.
4. Teus M.A., de Benito-Llopis L., Alio J.L. Mitomycin C in corneal refractive surgery. Surv. Ophthalmol. 2009; 54: 487-502.
5. Gambato C., Miotto S., Cortese M., Ghirlando A. et al Mitomycin C-assisted photorefractive keratectomy in high myopia: a long-term safety study. Cornea. 2011; 30(6): 641-5.
6. Virasch V.V., Majmudar P.A., Epstein R.J. et al. Reduced application time for prophylactic mitomycin C in photorefractive keratectomy. Ophthalmology. 2010; 117: 885-889.
7. Sia R.K., Ryan D.S. et al. The U.S. Army Surface Ablation Study Comparison of PRK, MMC-PRK, and LASEK in Moderate to High Myopia. J. Refract. Surg. 2014; 30: 256-264.
8. Majmudar P.A., Schallhorn S.C., Cason J.B. et al. Mitomycin-C in corneal surface excimer laser ablation techniques: a report by the American Academy of Ophthalmology. Ophthalmology. 2015; 122(6): 1085-1095.
9. Morales A.J., Zadok D., Mora-Retana R. et al. Intraoperative Mitomycin and Corneal Endothelium After Photorefractive Keratectomy. Am. J. Ophthalmol. 2006; 142: 400-404.
10. Nassiri N., Farhangiz S., Rahnavardi M. et al. Corneal endothelial cell injury induced by mitomycin-C in photorefractive keratectomy. Nonrandomized controlled trial. J. Cataract Refract. Surg. 2008; 34: 902-908.
11. Arranz-Marquez E., Katsanos A., Kozobolis V.P. et al. A Critical Overview of the Biological Effects of Mitomycin C Application on the Cornea Following Refractive Surgery. Adv. Ther., 2019; 36 (4): 786-797.
12. Kornilovskiy I.M. Optical Coherence Tomography and Densitometry in Assessing the Effect of Corneal Cross-Linking Upon Photorefractive Ablation with Riboflavin. Journal of Eye Study and Treatment, 2018; 1: 5-13.
13. Kornilovskiy I.M. Photorefractive Keratectomy with Protection from Ablation-Induced Secondary Radiation and Cross-linking Effect. EC Ophthalmology. 2019; 10 (70): 563-570.
14. Kornilovskiy I.M. Prophylactic and Therapeutic Laser-Induced Corneal Crosslinking. EC Ophthalmology, 2020; 11(12): 74-82.



УФИМСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ГЛАЗНЫХ БОЛЕЗНЕЙ



Устройство «УФалинк»

Регистрационное удостоверение  
№ ФСР 2009/05489

Устройство предназначено  
для УФ кросслинкинга роговицы при:

- кератоконусе I-II стадии
- ятрогенных кератэктазиях
- пеллюцидной краевой дегенерации
- кератомалиции различного генеза
- буллезной кератопатии в терминальной стадии
- язвах роговицы
- некоторых видах кератитов