

ЭКСИМЕРЛАЗЕРНЫЙ ТОПОГРАФИЧЕСКИ ОРИЕНТИРОВАННЫЙ КРОССЛИНКИНГ РОГОВИЦЫ

Корниловский И.М., Гиля А.П., Хататаев Р.Р.

ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения России, Краснодар, e-mail: Kornilivsky51@yandex.ru

В статье рассмотрены особенности инновационной технологии эксимерлазерного топографически ориентированного кросслинкинга роговицы. В основу работы положены клинические исследования по применению рибофлавина для фотопротекции и лазер-индуцированного кросслинкинга в фоторефракционной (510 операций) и фототерапевтической (72 операции) хирургии роговицы. Насыщение стромы 0,1%-ным или 0,25%-ным изотоническим раствором рибофлавина проводилось после фототерапевтической абляции эпителия. В клинике роговичный кросслинкинг оценивали по данным компьютерной кератотопографии, оптической когерентной томографии, денситометрии и двухволнового оптического сканирования роговицы. Профилактический кросслинкинг в фоторефракционной и фототерапевтической хирургии роговицы был реализован через активацию рибофлавина вторичным излучением, индуцируемым при кератоабляции. Для лечебного кросслинкинга применяли плотности энергии излучения эксимерного лазера на аргон-фторе ниже порога абляции. Положительный эффект лечебного лазер-индуцированного кросслинкинга был выявлен при кератоконусе, вторичных кератоктазиях, инфекционных кератитах, ЭЭД, рецидивирующих эрозиях эпителия и другой патологии роговицы. При лечебном лазер-индуцированном кросслинкинге на ОКТ роговицы были выявлены все классические признаки традиционного кросслинкинга с формированием демаркационной линии. По данным двухволнового оптического сканирования были получены новые данные об изменениях гидратации и рефракционном индексе роговицы после эксимерлазерного кросслинкинга. Кросслинкинг роговицы по данным компьютерной топографии может быть реализован путем сканирования насыщенной рибофлавином стромы излучением эксимерного лазера на аргон-фторе при абляционных и субабляционных плотностях энергии в импульсе и пятном не более 1,0 мм в диаметре.

Ключевые слова: эксимерлазерный кросслинкинг роговицы, фоторефракционная кератэктомия, фототерапевтическая кератэктомия, кератоконус.

EXCIMER LASER TOPOGRAPHICALLY ORIENTED CORNEAL CROSSLINKING

Kornilovskiy I.M., Gilya A.P., Khatataev R.R.

FSBI «National Medical and Surgical Center Named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Health of Russia, Krasnodar, e-mail: Kornilivsky51@yandex.ru

To review the features of the innovative technology of excimer laser topographically oriented corneal crosslinking. This work is based on clinical studies of the use of riboflavin for photoprotection and laser-induced crosslinking in photorefractive (510 operations) and phototherapeutic (72 operations) corneal surgery. Stromal saturation with 0.1% or 0.25% isotonic riboflavin solution was performed after phototherapeutic ablation of the epithelium. In the clinic, corneal crosslinking was assessed by corneal topography, optical coherence tomography, densitometry, and two-wave corneal optical scanning. Prophylactic corneal crosslinking in photorefractive and phototherapeutic surgery was realized through the activation of riboflavin by secondary radiation induced during keratoablation. For therapeutic crosslinking, the radiation energy densities of an argon-fluorine excimer laser below the ablation threshold were used. The positive effect of therapeutic laser-induced crosslinking was observed in keratoconus, secondary keratoectasias, infectious keratitis, EED, recurrent corneal erosion and other corneal pathologies. Following therapeutic laser-induced crosslinking, all the classic signs of crosslinking with the formation of a demarcation line were revealed on corneal OCT. Using two-wave optical scanning, data on the dynamics of changes in hydration and refractive index of the cornea after excimer laser crosslinking were obtained. Corneal crosslinking according to computer topography data can be realized by scanning a riboflavin-saturated stroma with an argon-fluorine excimer laser at ablative and subablative energy densities in a pulse and a spot not exceeding 1.0 mm in diameter.

Keywords: excimer laser-induced corneal crosslinking, photorefractive keratectomy, phototherapeutic keratectomy, keratoconus.

Арсенал новых технологий роговичного кросслинкинга расширяется с каждым годом [1–3]. Это касается, прежде всего, применения кросслинкинга при патологии роговицы, включая первичные и вторичные кератоктазии [4–5]. Накоплен клинический материал, доказывающий целесообразность применения профилактического кросслинкинга при истончении роговицы после различных лазерных, хирургических, фоторефракционных, фототерапевтических и комбинированных операций на роговой оболочке. Это связано не только с профилактикой возможности развития эктазии, но и с необходимостью компенсации ослабленной фотопротекторной функции истонченной роговой оболочки. Именно роговая оболочка и хрусталик являются не только главными преломляющими структурами, но и важнейшими защитными структурами глаза по блокированию внешнего УФ-излучения. Об этом необходимо помнить при оптико-реконструктивных операциях на глазах. Любое истончение роговицы неизбежно увеличивает внешнюю ультрафиолетовую (УФ) нагрузку на хрусталик и может явиться одним из факторов более раннего развития катаракты, а также нарушений в системе антиоксидантной защиты всех внутриглазных структур [6].

Целью настоящей работы явилось рассмотрение особенностей инновационной технологии эксимерлазерного топографически ориентированного кросслинкинга роговицы.

Материал и методы исследований. В основу работы положены клинические исследования по применению рибофлавина для фотопротекции и лазер-индуцированного кросслинкинга в фоторефракционной (510 операций) и фототерапевтической (72 операции) хирургии роговицы. Для профилактического кросслинкинга в фоторефракционной и фототерапевтической хирургии роговицы достаточной была активация рибофлавина вторичным излучением, индуцируемым при проведении абляции. При лечебном кросслинкинге применяли только плотности энергии излучения эксимерного лазера на аргон-фторе ниже порога абляции. Специальная технология использования субабляционных плотностей энергии была применена для формирования на абляционной поверхности боуменоподобной мембранной структуры. Насыщение стромы 0,1%-ным или 0,25%-ным изотоническим раствором рибофлавина проводилось капельным или аэрозольным способом с использованием портативного ультразвукового небулайзера с меш-технологией диспергирования раствора. При проведении профилактического кросслинкинга в фоторефракционной хирургии эпителий удаляли в режиме ФТК с учетом его толщины по данным ОКТ роговицы. Для лечебного кросслинкинга при кератоконусе, вторичных кератоктазиях, инфекционных кератитах и другой патологии роговицы были применены плотности энергии эксимерлазерного излучения ниже порога абляции. Все исследования проводились с соблюдением принципов Хельсинкской декларации и с разрешения этического комитета ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава

России. Фоторефракционные и фототерапевтические операции с применением эксимерного лазерного излучения ниже порога абляции выполнялись на российском эксимерном лазере «Микроскан Визум-500». В данной лазерной установке была реализована возможность быстрого перехода от абляционного к субабляционным режимам без каких-либо дополнительных контрольных калибровок. Диаметр сканирующего пятна был равен 0,9 мм с Гауссовым профилем распределения энергии. Частота сканирования по роговице составляла 37 Гц. В клинике при оценке состояния роговицы после эксимерлазерного кросслинкинга особый акцент был сделан на высокоразрешающей спектральной оптической когерентной томографии (ОКТ) и денситометрии роговицы. Исследования проводили на приборах RTVue 100 и RTVue XR100 (Optovue, США). Кератотопографические и денситометрические исследования выполняли на приборе TMS-5 (Topcon, Япония). Кроме того, для оценки состояния роговицы после эксимерлазерного кросслинкинга была применена методика оценки динамических изменений гидратации и рефракционного индекса по данным двухволнового оптического сканирования роговицы в видимом (TMS-5) и инфракрасном (RTVue XR100) диапазонах.

Результаты исследования и их обсуждение

Клинические наблюдения выявили преимущество фоторефракционной абляции с предварительным насыщением стромы рибофлавином. Это проявлялось снижением асептической воспалительной реакции в раннем послеоперационном периоде, сокращением сроков стабилизации визуальных и оптико-рефракционных показателей. Использование портативного ультразвукового небулайзера с меш-технологией диспергирования раствора рибофлавина позволяло получить аэрозольные частицы размером в диапазоне от 1 до 5 мкм. Это улучшало проникновение аэрозольных частиц с деэпителизированной поверхности в строму роговицы и насыщение стромы рибофлавином. Анализ результатов различных фоторефракционных и фототерапевтических операций на роговице показал отсутствие влияния насыщения стромы 0,1%-ным или 0,25%-ным изотоническим раствором рибофлавина на точность абляции. При этом насыщенные рибофлавином слои стромы роговицы срабатывали как спектральные фильтры, защищая кератоциты и нервы в глубже расположенных слоях стромы от негативного влияния на них индуцированного абляцией вторичного УФ-излучения.

Клинические исследования по фотоабляции с рибофлавином легли в основу разработки в клинике профилактического и лечебного лазер-индуцированного роговичного кросслинкинга. Технология такого кросслинкинга заключалась в применении для активации рибофлавина вторичного излучения, которое формировалось при воздействии на строму излучения эксимерного лазера на аргон-фторе. При этом сканирование стромы роговицы,

насыщенной рибофлавином, осуществлялось пятном не более 1,0 мм в диаметре. Это было связано с тем, что при большем диаметре пятна нельзя реализовать проведение персонализированной абляции по данным кератотопографии или aberрометрии.

Вторичное излучение имело место как при абляционных, так и при субабляционных плотностях энергии в импульсе. Широкий спектр индуцированного вторичного излучения включал ультрафиолетовый диапазон, который перекрывал все четыре пика максимального поглощения рибофлавином. Это указывало на преимущества применения вторичного излучения эксимерного лазера на аргон-фторе для инициирования эффекта кросслинкинга в строме роговицы. Такой лазер-индуцированный кросслиндинг позволил предложить ряд инновационных технологий эксимерной лазерной хирургии роговицы с фотопротекцией, профилактическим и лечебным роговичным кросслинкингом. Клинические наблюдения показали, что в большинстве случаев при фоторефракционной хирургии роговицы для профилактики кератоктазий достаточным является проведение абляции после насыщения стромы роговицы 0,1%-ным или 0,25%-ным изотоническим раствором рибофлавина. В зависимости от степени аметропии и объема удаляемой ткани время насыщения колебалось от 2 до 10 мин. В то же время по завершении абляции в прилежащих слоях стромы иницировался эффект кросслинкинга. При этом на абляционной поверхности формировалась тонкая мембранная структура. При ОКТ роговицы мембрана выявлялась только в тех случаях, когда ее толщина превышала 5 мкм. Это было связано с разрешающей способностью применяемого оптического томографа. При денситометрии роговицы наблюдалось повышение оптической плотности в слоях стромы, прилежащих к зоне абляции. Такой лазер-индуцированный кросслиндинг в фоторефракционной хирургии роговицы имел профилактическую направленность и был более физиологичным. Прежде всего, это было связано с тем, что для активации рибофлавина использовалось только вторичное излучение, индуцированное в ходе рефракционной эксимерной лазерной кератоктомии.

Основу технологии лечебного лазер-индуцированного кросслинкинга составило насыщение стромы роговицы рибофлавином и использование для его активации импульсного излучения эксимерного лазера на аргон-фторе при плотностях энергии в импульсе ниже порога абляции. Применение сканирующего пятна малого диаметра позволило провести персонализированный топографически ориентированный роговичный кросслиндинг. При сканирующей технологии кросслинкинга оксигенация стромы роговицы летающим пятном нарушалась в меньшей степени. Кроме того, широкий спектр индуцированного вторичного УФ-излучения увеличивал активацию рибофлавина, суммарный коэффициент экстинкции и эффект роговичного кросслинкинга. При этом запускался целый каскад реакций образования активных радикалов. Формирование таких радикалов обусловлено послеоперационной

асептической воспалительной реакцией. Характер и степень выраженности этой реакции во многом предопределяли время появления, обратного развития и степень выраженности демаркационной линии в строме роговицы. Так, при ОКТ роговицы было отмечено углубление зоны кросслинкинга в строме на 6-й день по сравнению с первичной зоной спустя 1 сутки после лазер-индуцированного кросслинкинга (рис. 1).

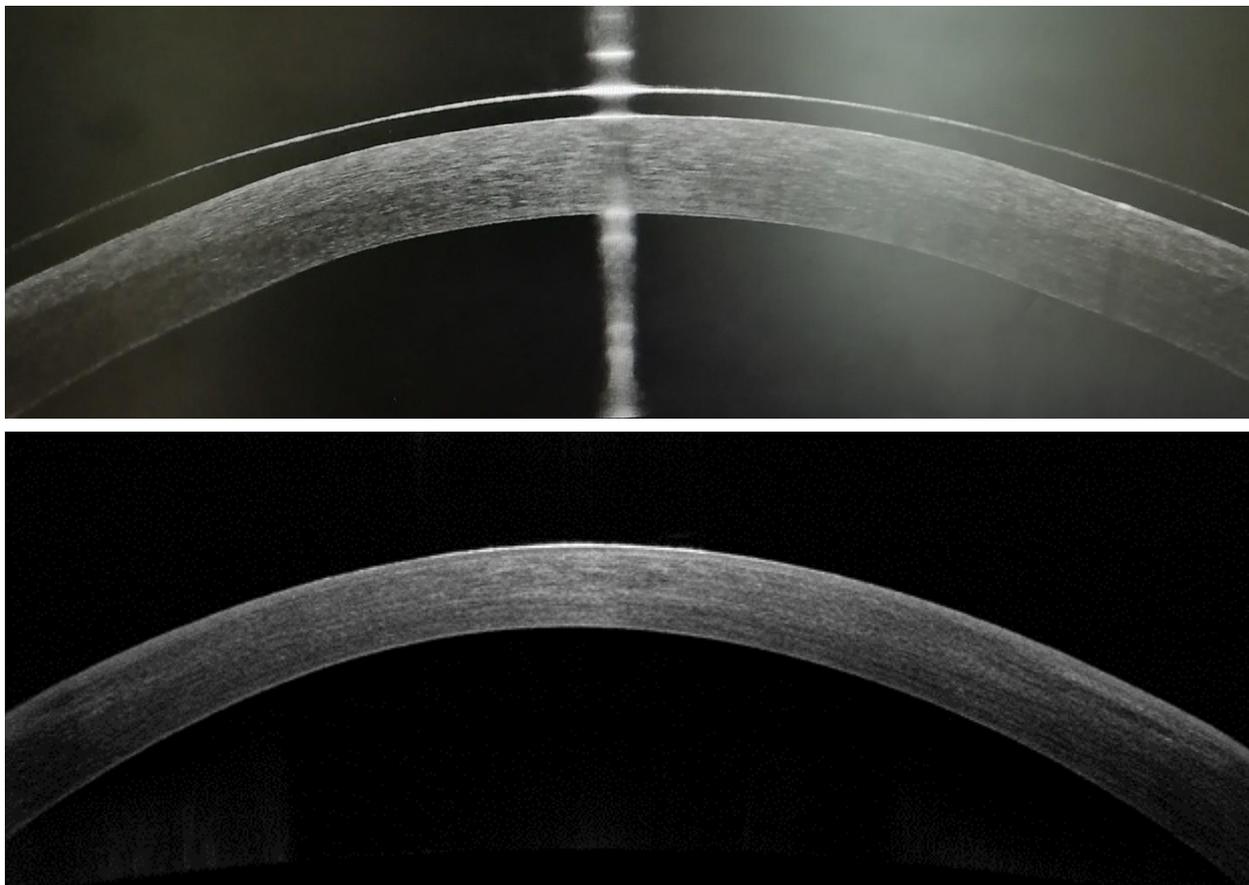


Рис.1. ОКТ роговицы через 1 (в контактной линзе) и 6 суток после топографически ориентированного лазер-индуцированного кросслинкинга излучением эксимерного лазера на аргон-фторе по поводу прогрессирующего кератоконуса II стадии

Во всех случаях форма и глубина залегания демаркационной линии в строме служили маркером конкретных зон роговицы, в которых произошел кросслинкинг. Следует отметить, что при профилактическом щадящем варианте кросслинкинга появление демаркационной линии было редким. О стабилизации процесса и достигнутом лечебном эффекте судили по данным дифференциальной кератотопографии и динамике скринингового индекса эктазии. По данным ОКТ и денситометрии роговицы лечебный лазер-индуцированный кросслинкинг роговицы проявлял все признаки традиционного роговичного кросслинкинга (рис. 2). Более

подробно результаты ОКТ и денситометрии после лазер-индуцированного кросслинкинга были изложены в ранее опубликованной работе [7].

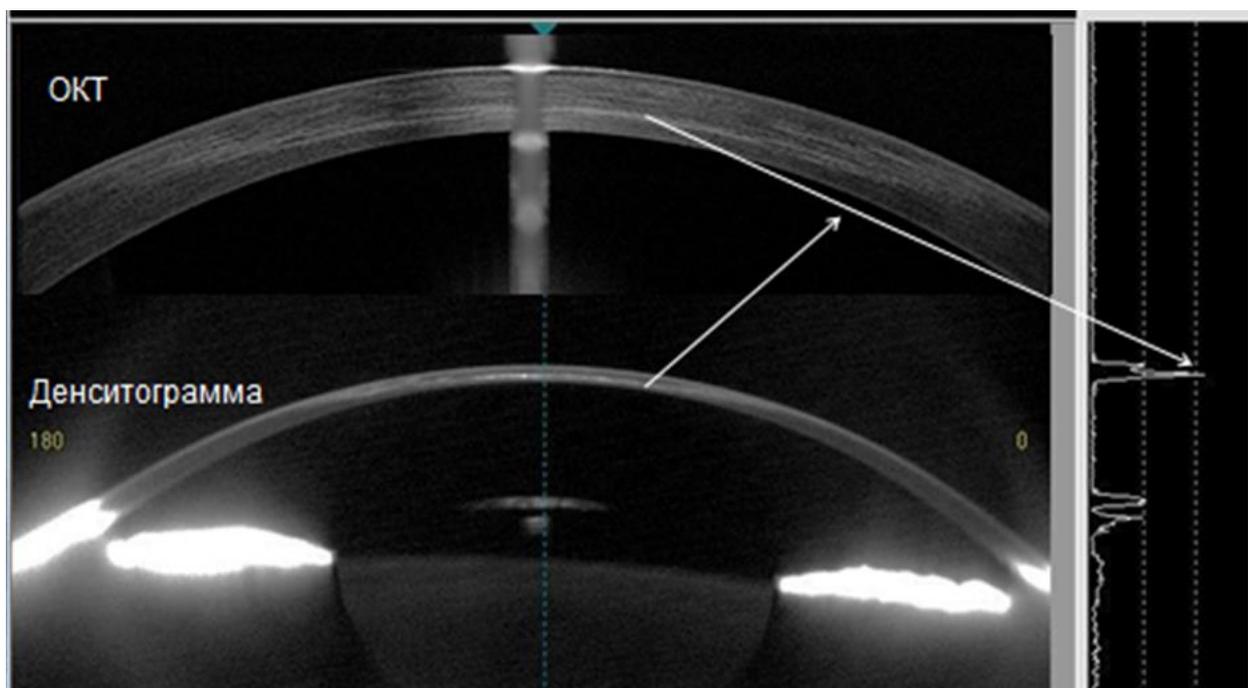


Рис. 2. ОКТ и денситограмма роговицы через 1 месяц после лечебного лазер-индуцированного кросслинкинга излучением эксимерного лазера на аргон-фторе по поводу прогрессирующего кератоконуса II стадии

В ряде случаев эффект лазер-индуцированного кросслинкинга был усилен за счет использования специальной технологии применения субабляционных плотностей энергии для формирования на абляционной поверхности боуменоподобной мембранной структуры.

Лечебный лазер-индуцированный кросслиндинг роговицы показал свою эффективность при эндотелиально-эпителиальной форме дистрофии роговицы с выраженным болевым синдромом, инфекционных язвенных кератитах и рецидивирующих эпителиальных эрозиях роговицы. При патологии роговицы лечебный роговичный кросслиндинг сочетался с фототерапевтической кератоэктомией помутневших или некротически измененных слоев роговичной стромы.

Применение офтальмологических эксимерных лазерных установок и субабляционных режимов облучения позволило впервые реализовать проведение персонализированного кросслинкинга роговицы по данным кератотопографии.

По данным двухволнового оптического сканирования в видимом (TMS-5) и инфракрасном диапазонах (RTVue XR100) были отмечены изменения степени гидратации и рефракционного индекса роговицы в различные сроки после эксимерлазерного кросслинкинга. Это позволило получить новую информацию о влиянии кросслинкинга на

состояние роговицы. Кроме того, двухволновое оптическое сканирование роговицы позволило объяснить случаи повышения остроты зрения без и с коррекцией, которые входили в противоречие с данными компьютерной кератотопографии и рефрактометрии.

Преимущества инновационной технологии лазер-индуцированного кросслинкинга при применении эксимерного офтальмологического лазера с длиной волны 193 нм заключалось в следующем:

- впервые реализовать проведение персонализированного локального кросслинкинга по данным компьютерной кератотопографии путем ее сканирования пятном малого диаметра излучения эксимерного лазера на аргон-фторе;

- впервые осуществить активацию рибофлавина индуцированным вторичным лазерным УФ-излучением дальнего спектрального, широкий спектр которого перекрывает все 4 пика максимального поглощения рибофлавином;

- обеспечить лучшую оксигенацию стромы роговицы при ее сканировании летающим пятном малого диаметра импульсного излучения эксимерного лазера;

- значительно сократить время облучения роговицы;

- уменьшить ответную асептическую воспалительную реакцию и ускорить эпителизацию роговицы за счет лучшего эффекта поглощения УФ спектрального диапазона вторичного индуцированного излучения в слоях стромы, насыщенных рибофлавином.

Заключение. Кросслинкинг роговицы по данным компьютерной топографии может быть реализован путем сканирования насыщенной рибофлавином стромы излучением эксимерного лазера на аргон-фторе при абляционных и субабляционных плотностях энергии в импульсе и пятном не более 1,0 мм в диаметре.

Список литературы

1. Hafezi N., Hafezi F. How to choose the best cross-linking procedure in 2016. *Eur. Ophthalmic Rev.* 2015. Vol. 9 (2). P. 98-99.
2. Wan Q., Wang D., Ye H., Jing Tang J., Yu Han Y. A review and meta-analysis of corneal cross-linking for post-laser vision correction ectasia. *J. Curr. Ophthalmol. J Curr Ophthalmol.* 2017. Vol. 29 (3). P. 145-153.
3. Sachdev G.S., Sachdev M. Recent advances in corneal collagen cross-linking. *Indian J. Ophthalmol.* 2017. Vol. 65 (9). P. 787-796. DOI: 10.4103/ijo.IJO_648_17.
4. Lang P.Z., Hafezi N.L., Khandelwal S.S., Torres-Netto E.A., Hafezi F., Randleman J.B. Comparative functional outcomes after corneal crosslinking using standard, accelerated, and accelerated with higher total fluence protocols. *Cornea.* 2019. Vol. 38 (4). P. 433–441.

5. Kirgiz A., Eliacik M., Yildirim Y. Different accelerated corneal collagen cross-linking treatment modalities in progressive keratoconus. *Eye Vis.* 2019. Vol. 6 (1). P. 16.
6. Корниловский И.М. Факторы катарактогенеза в лазерной рефракционной хирургии роговицы // *Офтальмология.* 2019. Vol. 16 (1S). P. 112–117.
7. 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. Vol. 1. P. 5-13.