

## Персонализированный (локальный) УФ-кросслинкинг в лечении кератоконуса и эктазий роговицы

С.И. Анисимов<sup>1,2</sup>С.Ю. Анисимова<sup>1</sup>А.С. Мистрюков<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Московский государственный медицинский стоматологический университет им. А.И.Евдокимова  
Делегатская ул., 20/1, Москва, 127473, Российская Федерация

<sup>2</sup>ООО «Глазной центр «Восток-Прозрение»  
Б.Тишинский пер., 38, Москва, 123557, Российская Федерация

### РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2017;14(3):195–199

Актуальность проблемы лечения кератоконуса не вызывает сомнений, так как в последние годы увеличивается количество диагностируемых конусов и других, в том числе ятрогенных, эктазий роговицы; ятрогенных кератоконусов после лазерной коррекции аметропий и в отдаленные сроки после передней радиальной кератотомии. Это связано не только с внедрением новых методов лечения, но и совершенствованием диагностических методов и оборудования. С использованием уравнения Лапласа и учетом показателей пахиметрической и топографической карты в практику внедрен метод локального персонализированного кросслинкинга (LCXL), превосходящий классический Дрезденский протокол по ряду показателей. В статье указаны реактивные параметры глаз пациентов в ответ на проведенное лечение, а также приводится обоснование эффективности методики. Проведен анализ топограмм, полученных с помощью прибора Orbscan II (B+L), а также НКОЗ и ЛКОЗ в течение 12 месяцев после операции. Были отобраны 28 пациентов (40 глаз) в возрасте от 18 до 44 лет с кератоконусом I-IV стадии по классификации Абуговой Т.Д. (12 глаз I стадии; 16 глаз II стадии; 9 глаз III стадии; 3 глаза IV стадии). Нормы рассчитывали по показателям 30 глаз без рефракционных нарушений для получения референтных значений.

**Ключевые слова:** кератоконус, кератэктазия, локальный персонализированный кросслинкинг, кератотензотопограмма

**Для цитирования:** Анисимов С.И., Анисимова С.Ю., Мистрюков А.С. Персонализированный (локальный) УФ-кросслинкинг в лечении кератоконуса и эктазий роговицы. *Офтальмология*. 2017;14(3):195–199. DOI: 10.18008/1816-5095-2017-3-195-199

**Прозрачность финансовой деятельности:** Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

**Конфликт интересов отсутствует**

## Personalized (Local) UV-crosslinking as a Treatment of Keratoconus and Corneal Ectasia

S.I. Anisimov<sup>1,2</sup>, S.Y. Anisimova<sup>1</sup>, A.S. Mistryukov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Moscow State Medical and Dental University named A.I. Evdokimov  
Delegatskaya Str., 20/1, Moscow, 127473, Russia

<sup>2</sup>ООО Eye Center «East Sight Recovery»  
B.Tishinskiy per., 38, Moscow, 123557, Russia

### ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2017;14(3):195–199

There is no doubts that problem of keratoconus treatment is high relevant. The number of diagnosed ectasia, including iatrogenic ectasia, increased — in recent years. The amount of post-LASIK and ectasia after RK in late postoperative period multiplies significantly. It is associated not only with inception of new ways of treatment into practice, but also with the upgrade of diagnostic methods and equipment. A new method of local personalized crosslinking (LCXL) was integrated into clinical practice using Laplace's

С.И. Анисимов, С.Ю. Анисимова, А.С. Мистрюков

Контактная информация: Мистрюков Анатолий Сергеевич Stalevar89@gmail.com

equation, pachymetry and topography maps data, It exceeds usual Dresden protocol on several parameters. This article shows the reaction of patients' eyes on the treatment and the effectiveness of technique is provided.

Materials and methods: topographic indications were evaluated (Orbscan II (B+L)) of 28 patients (40 eyes) aged 18 — 44 with keratoconus stages I-IV (12 eyes — I stage; 16 eyes — II stage; 9 eyes — III stage; 3 eyes — IV stage classified by Abugova T.D.), as well as UCVA, BCVA for 12 months after surgery. Normal values were estimated by characteristics of 30 eyes without any refractive errors.

Results: LCXL is an effective way of treatment of corneal ectasia; it's more effective in early stages. This technique has a strong controlled refractive impact and allows to reduce inflammatory after procedure.

**Keywords:** keratoconus, corneal ectasia, local, personalized crosslinking, keratotensiotopogram

**For citation:** Anisimov S.I., Anisimova S.Y., Mistryukov A.S. Personalized (Local) UV-crosslinking as a Treatment of Keratoconus and Corneal Ectasia. *Ophthalmology in Russia*. 2017;14(3):195–199. DOI: 10.18008/1816-5095-2017-3-195-199

**Financial Disclosure:** No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

**There is no conflict of interests**

Метод кросслинkinга роговичного коллагена (CXL) начал свою историю в Дрездене [1, 2] и за 15 лет зарекомендовал себя как надежный способ стабилизации прогрессирующего кератоконуса [3, 4]. Однако офтальмологическая общественность стремилась не только определить его особенности [5], плюсы и минусы, но и снизить частоту возникновения побочных эффектов, уменьшить длительность послеоперационного периода. Из способов, конкурирующих с кросслинkinгом, как правило, выделяют имплантацию интрароговичных сегментов (ИРС) [6] и трансплантацию роговицы [7, 8], однако в настоящее время ни один из методов, включая обсуждаемый, не является полностью эффективным в борьбе с роговичными эктазиями.

Наиболее близкими модификациями стандартной методики являются персонализированный локальный кросслинkinг, трансэпителиальный кросслинkinг без снятия покровного эпителия, кросслинkinг с применением фемтолазера для образования интрастромального кармана, комбинированная методика установки ИРС и проведения кросслинkinга, а также ускоренные методики [9–11].

Цель настоящего исследования состояла в анализе эффективности методики локального кросслинkinга, а также выработке алгоритма лечения пациентов данным методом.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Авторами проведен анализ топограмм, полученных с помощью прибора Orbscan II (B+L). Были отобраны 28 пациентов (40 глаз) в возрасте от 18 до 44 лет с кератоконусом I–IV стадии по классификации Т.Д. Абуговой (12 глаз I стадии; 16 глаз II стадии; 9 глаз III стадии; 3 глаза IV стадии). Из них 24 мужчины и 4 женщины. Группу сравнения составили 15 пациентов (30 глаз), сопоставимых по возрасту и гендерному составу без рефракционных нарушений с целью получения референтных значений. При обследовании проводили визометрию (с помощью фороптера Huvitz, Южная Корея), при этом оценивали некорригированную (НКОЗ), корригированную с лучшей коррекцией остроту зрения (ЛКОЗ). Про-

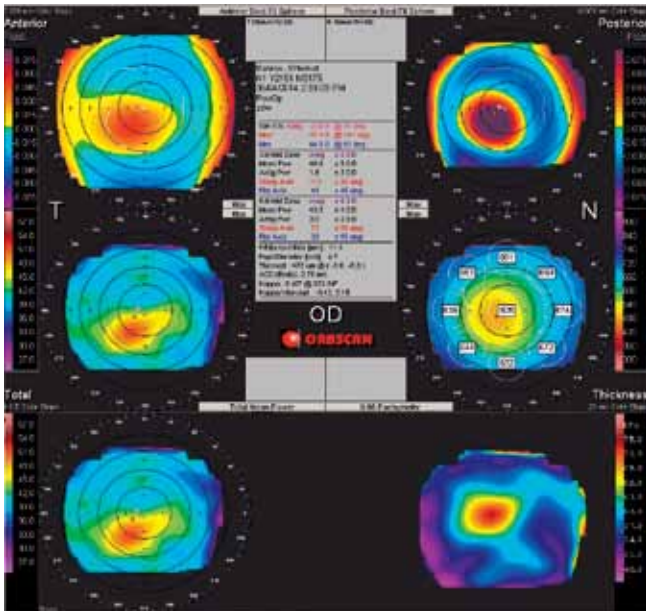
водили также рефрактокератометрию (использовали рефрактометр Reichert, США), осевые измерения анатомических параметров глаз (IOL-Master, KarlZeiss, ФРГ), корнеальную топографию с картой высот Anterior и TotalMeanPower (Orbscan II, ФРГ), кератотензиотопографию (прогр.Tension, Россия) до и после хирургического лечения через 2 недели, 1, 3, 6 и 12 мес.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основными патогенетическими предпосылками возникновения кератоконуса и других эктазий роговицы являются: биомеханические нарушения — неравномерное изменение прочностных характеристик ткани роговицы; морфологические изменения — локальные отклонения от нормальной кривизны и толщины слоев роговицы; возникновение дисбаланса биомеханических параметров роговицы, приводящего к несоответствию прочности роговицы механическим напряжениям, обусловленным внутриглазным давлением.

В настоящее время появились новые возможности при диагностике кератоконуса, такие как прецизионное измерение ВГД с учетом влияния ригидности роговицы с помощью определения роговично-компенсированного ВГД (Pcc); оценка изменений кривизны и толщины роговицы с помощью современных топографов с возможностью оптической пахиметрии, в частности, с помощью Orbscan II (B+L).

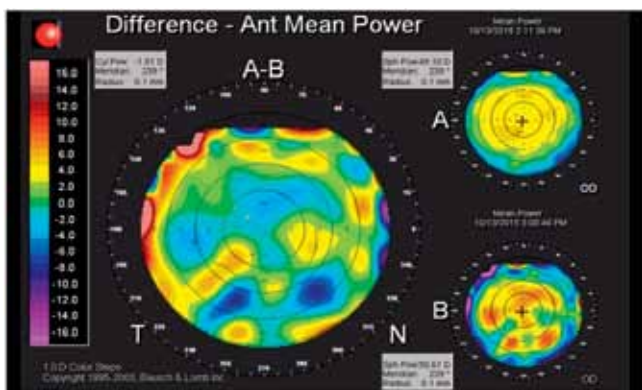
Возможно вычисление механических напряжений с использованием уравнения Лапласа [12] ( $T_s = PR/2d$ , где  $T_s$  — удельное напряжение на единицу площади поперечного сечения оболочки,  $P$  — давление в сосуде,  $R$  — радиус его кривизны,  $d$  — толщина оболочки) с учетом показателей пахиметрической и топографической карты. Это позволяет построить карту распределения механических напряжений по всей площади роговицы. Для этого нового типа топографической карты мы предложили термин «кератотензотопограмма». На рис. 1 на вычисленной кератотензотопограмме (нижнее правое изображение) голубым и фиолетовым цветом выделены области сниженной ригидности роговицы, которые расположены в парацентральной области концентрично.



**Рис. 1.** Топографическая карта пациента с кератоконусом и кератотензиотопография

**Fig. 1.** Topography of patient's eye with keratoconus and keratensiotopography

Существует и способ выявления в роговице областей с пониженной ригидностью. Для его осуществления топограмма снимается дважды. Первый раз в нормальном состоянии, второй — после вакуумно-компрессионной нагрузки величиной 80 мм рт. ст. После вычитания данных двух топограмм (в режиме — дифференциальная топограмма) проявляются зоны пониженной ригидности, которые локализуются в той же области, которая выявляется и в расчетном способе (при кератотензиотопографии). На Рис. 2 представлены в голубом цвете зоны выпячивания, то есть ослабления.



**Рис 2.** Дифференциальная карта роговицы пациента в норме (А) и после вакуумно-компрессионной пробы (В)

**Fig. 2.** Differential topography of patient's eye in normal condition (А) and after vacuum compression (В)

Следует отметить, что у пациентов с кератэктазиями эти области локализованы там, куда обычно имплантируют роговичные сегменты. Таким образом, можно предположить, что механизм действия роговичных сегментов при таком распределении ригидности роговицы

при кератоконусе основан преимущественно на увеличении прочности этих парацентральных областей. Следует также отметить, что часто наблюдаемые пигментные отложения Флэйшера при кератоконусе, после кератотомий или в других случаях деформаций роговицы, например, при птеригиуме или после антиглаукомных операций с выраженными фильтрационными подушечками, проявляются именно в зонах, коррелирующих с областями повышенных механических напряжений — при кератоконусе, после проведения ЛАСИК по поводу гиперметропии концентрично в виде колец, после кератотомий — в центре роговицы. Возможно, это является индикатором для областей роговицы с активирующимися процессами ремодуляции, возникающими в ответ на возрастание растягивающих нагрузок.

На основании анализа кератотензиотопограмм, характеризующих эктазии роговицы, мы предположили, что можно усилить рефракционный эффект кросслинкинга при этих состояниях, если воздействовать только на области, в которых ригидность снижена. Концепция такого воздействия отражена на рис. 3. Меняя форму зон облучения при воздействии УФ-излучения, можно уменьшать или увеличивать кривизну роговицы в центральной зоне.



**Рис. 3.** Концепция локального кросслинкинга

**Fig. 3.** Concept of local crosslinking

Для реализации этой концепции был разработан специальный аппарат, представленный на рис. 4, который позволяет воздействовать на роговицу различными паттернами в зависимости от того, какую область требуется облучить на основании предварительных расчетов. Диафрагму для формирования паттерна вырезали с помощью специального режущего принтера, затем помещали ее в аппарат, который проецировал паттерн на роговицу. Пропитывание роговицы 0,1% раствором рибофлавина проводили после механической дезэпителизации роговицы в пределах предстоящей локальной зоны облучения в течение 30 минут по 1 капле каждые 2 минуты. При этом мощность излучения и время воздействия соответствовали обычному Дрезденскому протоколу — 3 мВт/см<sup>2</sup> в течение 30 минут с дополнительным орошением роговицы раствором рибофлавина каждые 5 минут.

На рис. 5 представлен пример дифференциальной карты пациента с гиперметропическим сдвигом до и после лечения методом локального кросслинкинга, а также радиальный профиль диафрагмы, используемой в дан-

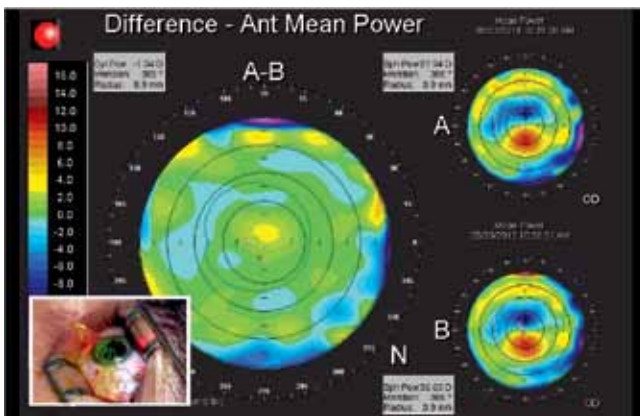


ном случае. Рис. 6 отражает дифференциальную карту пациента с кератоконусом до и после лечения и концентрический профиль выбранной диафрагмы.



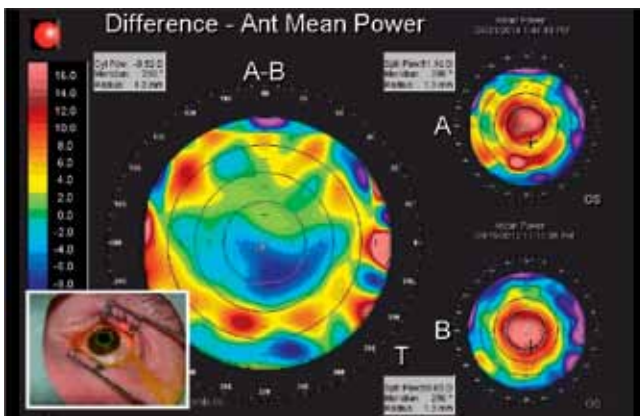
**Рис. 4.** Аппарат для фототерапии роговицы «Evolution» (ООО Трансконтакт, Москва)

**Fig. 4.** Device for corneal phototherapy “Evolution” (ООО Transcontact, Moscow)



**Рис. 5.** Дифференциальная топограмма роговицы пациента с гиперметропическим сдвигом после РК после лечения (А) и до лечения (В) методом локального кросслинкинга

**Fig. 5.** Differential topography of patient's eye with hyperopic shift after RK after treatment (A) by technique of LCXL and before that (B)



**Рис. 6.** Дифференциальная топограмма роговицы пациента с кератоконусом после лечения (А) и до лечения (В) методом локального кросслинкинга

**Fig. 6.** Differential topography of patient's eye with keratoconus after treatment (A) by technique of LCXL and before that (B)

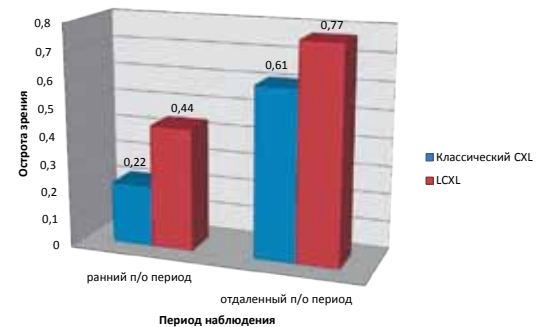
Еще одним положительным эффектом локального кросслинкинга является то, что зоны, которые не подвергались облучению, меньше реагируют на агрессивное ультрафиолетовое излучение. Из рис. 7 следует, что центральная зона, которая была затенена, не затронута помутнением (хейзом), при этом быстрее проходит роговичный синдром [13] и ускоряется период реабилитации пациентов после процедуры.



**Рис. 7.** Фото роговицы глаза пациента после локального кросслинкинга через 1 мес. Отчетливо видна граница облученной зоны и относительная прозрачность центральной зоны

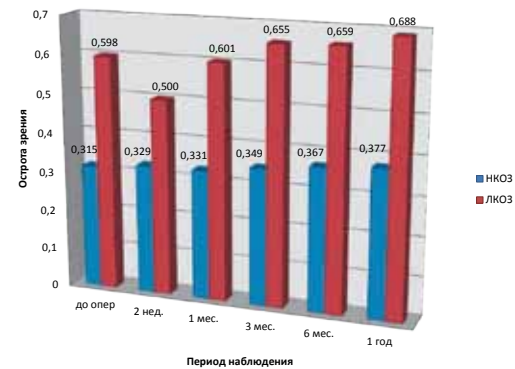
**Fig. 7.** Photography of patient's eye 1 month after treatment by technique of LCXL. Demarcation line is visualized between irradiated hazed zone and central clear one

Диаграмма 1 демонстрирует более быстрое восстановление зрения после применения локального кросслинкинга по сравнению с традиционным методом.



**Диаграмма 1.** Зависимость остроты зрения без коррекции от выбранной методики (N=49)

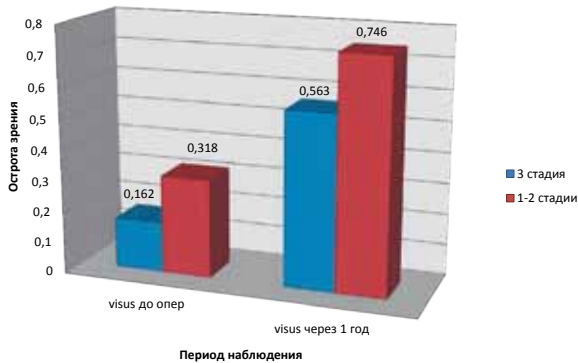
**Diagram 1.** The dependence of UCVA on the chosen treatment method (N=49)



**Диаграмма 2.** Динамика остроты зрения после LCXL в период до 1 года (N=40)

**Diagram 2.** Dynamic of VA 1 year after LCXL (N=40)

И наконец, важным условием получения хорошего визуального результата является применение локального кросслинкинга на начальных стадиях кератоконуса, когда еще не потеряна возможность получения ответа роговицы на проводимую процедуру. Эта зависимость отражена на диаграмме 3.



**Диаграмма 3.** Зависимость остроты зрения без коррекции от стадии кератоконуса до и после лечения LXCL (N=40)

**Diagram 3.** Dependence of VA on the stage of keratoconus before and after LCXL treatment (N=40)

## ВЫВОДЫ

Локальный кросслиндинг эффективен при лечении кератоконуса, при этом более эффективен при начальных стадиях кератоконуса, обладает выраженным управляемым рефракционным эффектом и позволяет снизить воспалительную реакцию на процедуру.

## УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Анисимов С.И. — идея и дизайн исследования, разработка концепции, подбор групп пациентов, написание текста.

Анисимова С.Ю. — контроль соблюдения условий исследования, обеспечение материально-технической составляющей исследования, написание текста.

Мистрюков А.С. — сбор и статистическая обработка материала, написание текста, подготовка иллюстраций, работа с литературой.

## ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

- Wollensak G., Spoerl E., Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Cornea*. 2003;5(135):620–627.
- Spoerl E., Mrochen M., Sliney D., Trokel S., Seiler T. Safety of UVA-Riboflavin Cross-Linking of the Cornea. *Cornea*. 2007;4 (26):385–389. doi: 10.1097/ICO.0b013e3180334f78.
- Sorkin N., Varssano D. Corneal Collagen Crosslinking: A Systematic Review. Issue 1. *Ophthalmologica*. 2014;1(232):10–27. doi: 10.1159/000357979.
- Raiskup F, Theuring A, Pillunat LE, Spoerl E. [Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in progressive keratoconus: ten-year results]. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*. 2015;1(41):41–6. doi: 10.1016/j.suronc.2014.12.002.
- Jones-Jordan L.A., Walline J.J., Sinnott L.T., Kymes S.M., Zadnik K. Asymmetry in Keratoconus and Vision-Related Quality of Life. *Cornea*. 2013;3(32):267–272. doi: 10.2147/OPHTH.S44741
- Piñero D.P., Alio J.L., Barraquer R.I., Michael R. Corneal Biomechanical Changes After Intracorneal Ring Segment Implantation in Keratoconus. *Cornea*. 2012;5(31):491–499. doi: 10.1097/ICO.0b013e31821ee9f4
- Zadok D., Schwartz S., Marcovich A., Barkana Y., Morad Y., Eting E., Avni I. Penetrating Keratoplasty for Keratoconus: Long-Term Results. *Cornea*. 2005;8(24):959–961.
- Bhatt U.K., Fares U., Rahman I., Said D.G., Maharajan S.V., Dua H.S. Outcomes of deep anterior lamellar keratoplasty following successful and failed 'big bubble'. *British Journal of Ophthalmology*. 2014;4(96):564–9. doi:10.1136/bjophthalmol-2015-306686.
- Alnawaiseh M., Rosentreter A., Böhm M.R.R., Eveslage M., Eter N., Zumbaghen L. Accelerated (18 mW/cm<sup>2</sup>) Corneal Collagen Cross-Linking for Progressive Keratoconus. *Cornea*. 2015;11(34):1427–1431. doi: 10.1097/ICO.0000000000000578
- Elbaz U., Shen C., Lichtinger A., Zauberman N.A., Goldich Y., Chan C.C., Slomovic A.R., Rootman D.S. [Accelerated (9-mW/cm<sup>2</sup>) corneal collagen crosslinking for keratoconus-A 1-year follow-up]. *Cornea*. 2014;8(33):769–73. doi: 10.1097/ICO.0000000000000154.
- Cınar Y., Cingü A.K., Türkcü F.M., Cınar T., Yüksel H., Özkurt Z.G., Çaça I. Comparison of accelerated and conventional corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus. *Cutaneous and Ocular Toxicology*. 2014;3(33):218–22.
- Нестеров А.П., Бунин А.Я., Кацнельсон Л.А. Внутриглазное давление. Физиология и патология. Москва, Наука, 1974. [Nesterov A.P., Bunin A.Ya., Katsnel'son L.A. Intraocular pressure. Physiology and pathology. Moscow, Nauka, 1974. (in Russ.)]
- Greenstein S.A., Fry K.L., Bhatt J., Hersh P.S. Natural history of corneal haze after collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: Scheimpflug and biomicroscopic analysis. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*. 2010;12(36):2105–14. doi: 10.1016/j.jcrs.2010.06.067.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Московский государственный медицинский стоматологический университет им. А.И.Евдокимова  
Анисимов Сергей Игоревич  
профессор, доктор медицинских наук  
Делегатская ул., 20/1, Москва, 127473, Российская Федерация

ООО «Глазной центр «Восток-Прозрение»  
Анисимова Светлана Юрьевна  
профессор, доктор медицинских наук  
Б.Тишинский пер., 38, Москва, 123557, Российская Федерация

ООО «Глазной центр «Восток-Прозрение»  
Мистрюков Анатолий Сергеевич  
аспирант кафедры глазных болезней МГМСУ им А. И. Евдокимова.  
Б.Тишинский пер., 38, Москва, 123557, Российская Федерация

## ABOUT THE AUTHORS

Moscow State Medical and Dental University named A.I. Evdokimov  
Anisimov Sergey I.  
professor, MD

OOO Eye Center «East Sight Recovery»  
Anisimova Svetlana Y.  
professor, MD

Moscow State Medical and Dental University named A.I. Evdokimov  
Mistryukov Anatoly S.  
Postgraduate  
B.Tishinskiy per., 38, Moscow, 123557, Russia