

Солодкова Е.Г., Мелихова И.А.Волгоградский филиал ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза»
им. акад. С.Н.Федорова Минздрава России»
E-mail: mntk@isee.ru

АНАЛИЗ ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ КРОССЛИНКИНГА РОГОВИЧНОГО КОЛЛАГЕНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО КЕРАТОКОНУСА

Проведен сравнительный анализ эффективности и безопасности двух способов кросслинкинга роговичного коллагена у 25 пациентов при лечении прогрессирующего кератоконуса: классического способа (9 пациентов, 9 глаз) и модифицированного способа (16 пациентов, 16 глаз). При проведении операции по модифицированной методике дозированная деэпителизация осуществлялась с помощью эксимерного лазера с опцией интраоперационной он-лайн пахиметрии «Швинд-Амарис» (Германия). Ультрафиолетовое облучение осуществлялось с помощью прибора «UV-X»-версия 1000» (Швейцария). До наступления реэпителизации всем пациентам назначались силикон-гидрогелевые мягкие контактные линзы. Отмечена положительная динамика некорригированной и максимально корригированной остроты зрения, топографических индексов, пахиметрических значений, а также сохранение неизменной плотности эндотелиальных клеток во всех случаях, что позволяет считать оба варианта кросслинкинга роговичного коллагена безопасными и эффективными.

Ключевые слова: кросслиндинг роговичного коллагена, кератоконус.

Актуальность

Проблема прогрессирующей кератэктазии, как первичной, так и ятрогенной, остается весьма актуальной на сегодняшний день, и поиск новых путей ее решения является приоритетной задачей исследователей, работающих в этом направлении. Сквозная и послойная кератопластика, считающиеся наиболее эффективными способами лечения прогрессирующей кератэктазии, в том числе кератоконуса, к сожалению, имеют ряд недостатков таких, как высокая травматичность, зависимость от наличия донорского материала, высокие требования к квалификации хирурга, непредсказуемость течения раннего и позднего послеоперационного периода [1, 9, 11]. Благодаря работам Colin J. и соавт., а также Ferrara de A., Cunha P. в широкую клиническую практику внедрена методика имплантации интрастромальных сегментов, благодаря чему появилась возможность не только стабилизировать процесс прогрессирования кератоконуса, но и изменять кривизну роговицы и осуществлять коррекцию астигматического компонента [3, 4]. Данная методика, будучи высокоэффективной, безопасной и предсказуемой, имеет ограниченное применение, т. к. требует наличия в клинике необходимого высокотехнологического оборудования, желателен в виде фемтолазера. Кросслиндинг роговичного коллагена как способ стабилизации прогрессирующей кератэктазии может широко применяться в клинической практике, прост в испол-

нении, безопасен и эффективен [12, 13, 14]. При проведении классического варианта кросслинкинга роговичного коллагена, разработанного группой исследователей из Дрезденского Университета [15, 16], под местной инстилляционной анестезией механически шпателем удаляется эпителий в зоне диаметром 7-9 мм, в течение 20-30 минут инстиллируется 0,1% раствор рибофлавина на 20% растворе декстрана Т500 до появления диффузного желтого окрашивания роговицы, а также появления рибофлавина во влаге передней камеры, после чего проводится облучение ультрафиолетом спектра А длиной волны 365 нм и интенсивностью 3 мВт/см² (5,4 Дж/см²) в течение 30 минут с дополнительными инстилляциями раствора рибофлавина для поддержания его концентрации в роговице каждые 5 минут. В раннем послеоперационном периоде назначаются антибиотики, до полной эпителизации нестероидные противовоспалительные препараты, репаранты. Для уменьшения роговичного синдрома возможно ношение мягкой контактной линзы.

С 2009 г. в Клинике Волгоградского филиала ФГБУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. С.Н.Федорова» помимо классической, проводится модифицированная авторская методика кросслинкинга роговичного коллагена (Патент РФ на изобретение №2434616 от 27.11.2011г.), в ходе которой этап полной механической деэпителизации заменен на дозированную эксимерлазерную деэпителизацию с оставлением ба-

зального эпителиального слоя, что уменьшает операционную травму, ускоряет и улучшает качество эпителизации. Клиническая эффективность процедуры кросслинкинга роговичного коллагена оценивается не только по стабилизации и улучшению визуальных показателей, рефракции, цилиндрического компонента, офтальмометрических параметров, но и по морфологическим изменениям, происходящим в роговице после проведения операции. В раннем послеоперационном периоде и на более поздних сроках при офтальмобиомикроскопии и проведении оптической когерентной томографии (ОСТ) переднего отрезка определяются характерные стромальные изменения в виде «заднего стромального хейза» или «демаркационной линии».

В данном исследовании мы ретроспективно оценили результаты проведенных операций по каждой методике как в раннем, так и в отдаленном послеоперационном периоде, а также сравнили полученные результаты с изменениями, происходящими с парными, неоперированными глазами с кератоконусом.

Цель исследования

Оценить изменения клинических показателей, морфологических признаков, а также топографических индексов роговицы в отдаленном послеоперационном периоде у пациентов, пролеченных как стандартной, так и модифицированной методикой кросслинкинга роговичного коллагена, а также сравнить их с такими же показателями в контрольной группе.

Материалы и методы

Наблюдались 25 пациентов, оперированных в Клинике Волгоградского филиала МНТК «Микрохирургия глаза» им. С.Н. Федорова с 2009 по 2010 гг. по поводу кератоконуса I – III степени. Исследовались 2 группы пациентов: 1-я группа включала пациентов, оперированных классическим способом кросслинкинга роговичного коллагена – 9 человек, 9 глаз, средний возраст группы 27 лет (от 13 до 38 лет), мужчин – 5, женщин – 4 чел.; 2-я группа – пациенты, оперированные модифицированным способом кросслинкинга – 16 чел., 16 глаз, средний возраст 27 лет (от 18 до 55 лет), мужчин – 15, женщин – 1 чел.

Перед и после операций всем пациентам проводилось расширенное офтальмологическое

обследование, включающее визометрию с определением некорригированной и максимально корригированной остроты зрения вдаль (НКОЗ и МКОЗ), авторефрактометрию, обследование с помощью Шаймпфлюг – анализатора переднего отрезка «Сириус» (Германия) как передней, так и задней поверхности роговицы, многоточечную пахиметрию, оптическую когерентную томографию переднего отрезка (ОСТ RS-3000, Япония), определение плотности эндотелиальных клеток (ПЭК), офтальмобиомикроскопию.

При проведении операции по модифицированной методике дозированная деэпителизация осуществлялась с помощью эксимерного лазера с опцией интраоперационной он-лайн пахиметрии «Швинд-Амарис» (Германия). Ультрафиолетовое облучение осуществлялось с помощью прибора «UV-X»-версия 1000» (Швейцария). До наступления реэпителизации всем пациентам назначались силикон-гидрогелевые мягкие контактные линзы. Медикаментозное сопровождение раннего послеоперационного периода в исследуемых группах включало назначение в течение недели инстилляций 0,3% раствора тобрамицина по 1 капле 4 раза в день, после наступления полной реэпителизации 0,1% раствора дексаметазона по 1 капле 3 раза в течение трех недель.

Перед операцией и в сроки наблюдения 1, 3, 6, 12 мес. определялись следующие показатели: МКОЗ, НКОЗ, сфероэквивалент (SEQ), офтальмометрия на вершине кератоконуса (K_{max}), минимальный радиус кривизны роговицы (R_{min}), а также кератотопографические индексы: индекс регулярности кривизны поверхности (SRI), индекс асимметрии поверхности (SAI). МКОЗ и НКОЗ рассчитывались по правилу Дж. Холладея [5]: вычислялся средний показатель в единицах LogMAR, затем полученное значение конвертировалось в десятичные величины остроты зрения. Учитывая отсутствие нормального распределения исследуемых признаков в группах, достоверность различий рассчитывалась методами непараметрической статистики по критерию Манна-Уитни [2].

Результаты

В обеих группах после операции при сроке наблюдения 1 мес. наблюдалось снижение МКОЗ. Более выраженное снижение отмечалось в 1-й

группе после стандартного кросслинкинга – до 0,2. Во 2-й группе, после модифицированного кросслинкинга, отмечалось постепенное повышение как НКОЗ, так и МКОЗ при всех сроках наблюдения, однако, на сроке 1 год НКОЗ и МКОЗ оказались выше в 1-й группе: 0,4 и 0,5 против 0,2 и 0,3 во 2-й группе, соответственно (табл. 1).

Различия между НКОЗ и МКОЗ в обеих исследуемых группах до и после операции были достоверными на сроке наблюдения 3, 6 и 12 мес. ($p < 0,01$). На сроке наблюдения 1 мес. различия были недостоверными ($p > 0,05$). В обеих исследуемых группах на сроке 1 мес. отмечалась отрицательная динамика изменения SEQ: в 1-й группе он увеличился на 0,5 дптр, а во 2-й – на 0,6 дптр. В дальнейшем, к сроку наблюдения 3 мес. в обеих группах наметилась тенденция к уменьшению SEQ, и на сроке 1 год SEQ в 1-й группе снизился в среднем на 2,0 дптр, а во 2-й – на 3,0 дптр. В обеих группах к 1 мес. после операции K_{max} несколько увеличилась относительно исходного значения: на 1,6 дптр в 1-й и на 0,5 дптр во 2-й группе. На более поздних сроках наблюдения K_{max} постепенно снизилась, и на 1 год после операции ее снижение составило 2,5 дптр и 1,5 дптр, соответственно. Различие по данному признаку было недостоверным на всех сроках наблюдения в обеих группах ($p > 0,05$). Постепенно от 1 мес. наблюдения до 1 года увеличился в обеих группах R_{min} .

Также нами было отмечено постепенное уменьшение пахиметрических показателей на ранних сроках наблюдения после операции. Потеря толщины роговицы на вершине кератоконуса на 1 мес. в 1-й группе составила в среднем 19

мкм, во 2-й группе – 12 мкм, на сроке 3 мес. – 6 мкм и 4 мкм, соответственно. К 6 мес. наблюдения наметилась стабилизация пахиметрических показателей и при обследовании на 1 год после операции определялась положительная динамика – в 1-й группе увеличение толщины роговицы составило в среднем 10 мкм, во 2-й – 5 мкм.

В раннем послеоперационном периоде при офтальмобиомикроскопии на сроке наблюдения до двух недель в обеих исследуемых группах определялись явления стромального отека, который полностью разрешился на фоне инстилляций кортикостероида. У всех наблюдаемых пациентов при проведении ОСТ переднего отрезка и изучении оптического среза роговицы уже на сроке наблюдения 1 месяц наблюдалось появление линейного помутнения в средних и задних слоях стромы – так называемой «демаркационной линии» или «заднего стромального хейза». Происхождение этих изменений, по данным литературы, связано с чрезмерным синтезом внеклеточного матрикса, активизированными процедурой кросслинкинга кератоцитами, временной дезорганизацией коллагеновых структур, повышенным отложением коллагена в указанной зоне [7]. Также полагают, что «демаркационная линия» представляет собой интерфейс между передней стромой, где эффект кросслинкинга более выражен, и задними слоями роговицы, где воздействие ультрафиолета было минимально [10]. При обследовании пациентов 1-й группы после проведения стандартной методики кросслинкинга роговичного коллагена на срок наблюдения 1, 3, 6

Таблица 1. Динамика в группах наблюдения

Показатели	Сроки наблюдения, мес.							
	1		3		6		12	
	Группы		Группы		Группы		Группы	
	1	2	1	2	1	2	1	2
НКОЗ	-0,13	0,1	0,15	0,15	0,29	0,2	0,4	0,2
МКОЗ	-0,28	0,41	0,26	0,31	0,42	0,53	0,51	0,53
SEQ, дптр	0,5	0,6	-1,1	-1,0	-1,5	-1,5	-2,0	-1,5
Пахиметрия, мкм	-19,0	-12,0	-6,0	-4,0	3,0	0	10	0
K_{max} , дптр	1,6	-0,3	-1,0	-0,8	-1,5	-1,0	-2,5	-1,0
R_{min} , мм	0,1	0,1	0,5	0,2	1,0	0,5	1,0	0,5
SRI, дптр	-0,25	-0,15	0,15	0,25	0,7	0,5	1,0	0,5
SAI, дптр	0,15	0,25	-0,1	-0,35	-0,5	-0,7	-0,5	-0,8

и 12 мес. глубина залегания «демаркационной линии» составила в среднем 320 ± 20 мкм (рис. 1). Во 2-й группе, после проведения модифицированной методики кросслинкинга роговичного коллагена, глубина залегания «демаркационной линии» составила 270 ± 20 мкм (рис. 2). В обеих исследуемых группах максимальная оптическая плотность «демаркационной линии» определялась на сроках 3 и 6 мес. после операции, на срок 12 мес. эти изменения стали оптически менее плотными.

Изменений толщины эпителия после операции у 15 пациентов по данным ОКТ не выявлено, и лишь у одного пациента из 2-й группы на сроке наблюдения 12 месяцев обнаружена гиперплазия эпителия в центральной оптической зоне (107 мкм против исходных 60 мкм). Значительного увеличения значения пахиметрии в этом случае не было выявлено в связи с выраженными явлениями компактизации стромы (рис. 3). Появление «заднего стромального хейза» не повлияло на НКОЗ и МКОЗ пациентов, как в раннем, так и в позднем послеоперационном периоде [6, 8].

В обеих группах отмечалось снижение SRI и увеличение SAI на сроке наблюдения 1 мес. Положительная динамика в изменении этих показателей наметилась к сроку наблюдения 6 мес. после операции. Различие по данному признаку было недостоверным на всех сроках наблюдения в исследуемых группах ($p > 0,05$), и только в группе после модифицированной методики кросслинкинга на срок наблюдения 12 мес. оно было достоверным ($p < 0,01$). Исходная ПЭК во всех случаях была более $2200/\text{мм}^2$. После лечения не отмечено ни одного случая изменения данного показателя.

Таким образом, в обеих исследуемых группах после операций кросслинкинга роговичного коллагена при сроке наблюдения 1 мес. отмечалась отрицательная динамика по всем исследуемым показателям, с их относительной стабилизацией к 3-6 мес. наблюдения.

При обследовании на 1 год после операции отмечалось значительное улучшение как объективных, так и субъективных показателей. В 1-й группе пациентов, оперированных стандартным способом кросслинкинга, на сроке наблюдения 1 год отмечались более высокие НКОЗ, более значимое снижение величины SEQ, более выраженные специфические морфологические

изменения. МКОЗ и остальные критерии были сходны с таковыми у пациентов 2-й группы.

Вывод

На 1 год после операции отмечалось значительное улучшение, как объективных, так и

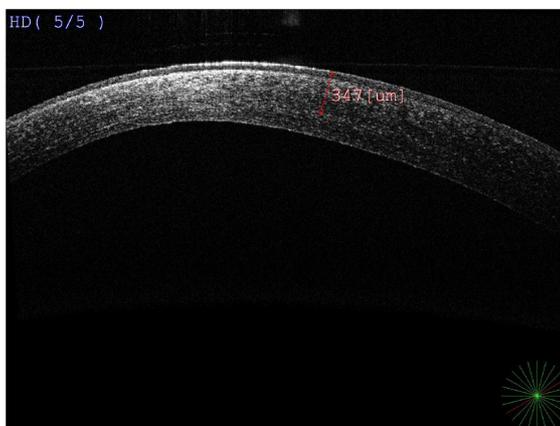


Рисунок 1. Данные ОКТ роговицы пациента А., 30 лет из 1-й группы, срок наблюдения 12 мес.

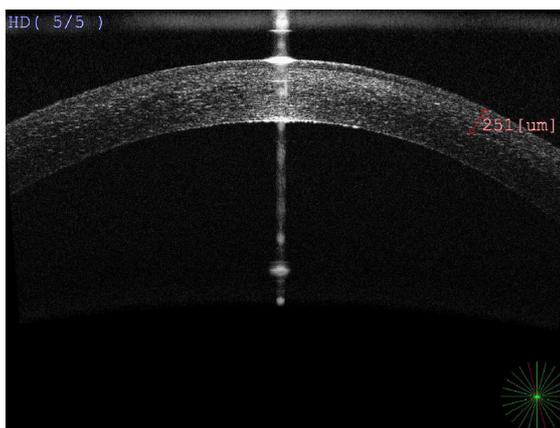


Рисунок 2. Данные ОКТ роговицы пациента В., 25 лет из 2-й группы, срок наблюдения 12 мес.

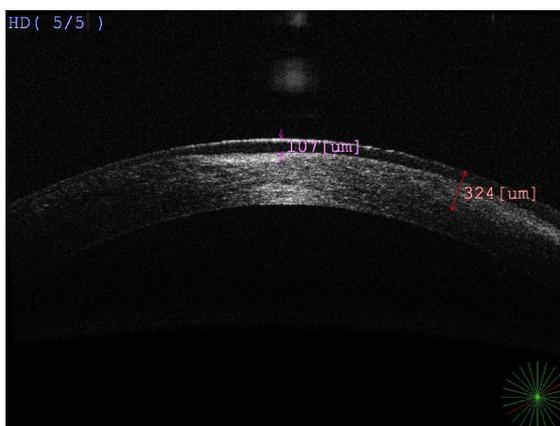


Рисунок 3. Данные ОКТ роговицы пациента М., 26 лет, из 2-й группы, срок наблюдения 12 мес., выраженная компактизация стромы, гиперплазия эпителия роговицы

субъективных показателей в исследуемых группах. Для сравнительной оценки клинической эффективности данных методик кросслинкин-

га роговичного коллагена требуется дальнейшее наблюдение.

12.10.2012

Список литературы:

1. Bahar I., Kaiserman I., Srinivasan S. et al. Comparison of three different techniques of corneal transplantation for keratoconus // *Int. Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 28(3) – P.141-146.
2. Bland J.M., Butland B.K., Peacock J.L., Poloniecki J., Reid F., Sedgwick P. *Statistics Guide for Research Grant Applicants* // St George's Hospital Medical School, London. – 2009. – P.41.
3. Colin J., Cochner B., Savary G. et al. Correcting keratoconus with intracorneal rings // *J. Cataract. Refract. Surg.* – 2000. – Vol. 26. – P.1117-1122.
4. Ferrara de A., Cunha P. Tecnica cirurgica para correcao de miopia. Anel corneano intra-estromal // *Rev. Bras. Oftalmol.* – 1995. – Vol. 54. – P.577-588.
5. Holladay J.T., Prager T.C. Mean visual acuity // *Am. J. of Ophthal.* – 1991. – Vol. 3. – P.372-373.
6. Kim W.J., Rabinowitz Y.S., Meisler D.M., Wilson S.E. Keratocyte apoptosis associated with keratokonus // *Exp Eye Res.* – 1999. – Vol. 69. – P.475-481.
7. Mazzotta C., Balestrazzi A., Biaocchi S. et al. Stromal haze after combined riboflavin-UVA corneal collagen cross-linking in keratokonus: in vivo confocal microscopic evaluation // *Clin. Experiment Ophthalmol.* – 2007. – Vol. 35(6). – P.580-582.
8. Mishima H., Abe K., Otori T. Regulatory mechanism of procollagenase synthesis by keratocytes // In: Lass JH ed. *Advances in corneal research.* New York: Plenum Press. – 1996.
9. Price F.W., Price M.O., Adult keratoplasty: has the prognosis improved in the last 25 years? // *Int. Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 28(3). – P.141-146.
10. Raiskup F., Hoyer A., Spoerl E. Permanent corneal haze after riboflavin-UVA-induced cross-linking in keratokonus // *J. Refract. Surg.* – 2009. – Vol. 25(9). – P.824-828.
11. Roe R.H., Lass J.H., Brown G.C., Brown M.M. The value-based medicine comparative effectiveness and cost – effectiveness of penetrating keratoplasty for keratoconus // *Cornea* – 2008. – Vol. 27(9). – P.1001-1007.
12. Spoerl E., Schreiber J., Hellmund K., Seiler T., Knuschke P. Crosslinking Effects in the cornea of Rabbits // *Ophthalmologie.* – 2000. – Vol. 97. – P.203-206.
13. Spoerl E., Wollensak G., Dittert D., Seiler T. Thermomechanical Behavior of Collagen-Crosslinked Porcine Cornea // *Ophthalmologica.* – 2004. – Vol. 218. – P.136-140.
14. Spoerl E., Wollensak G., Seiler T. Increased Resistance of Crosslinked Cornea against Enzymatic Digestion // *Current Eye Research* – 2004. – Vol. 29(1). – P.35-40.
15. Wollensak G., Spoerl E., Seiler T. Riboflavin/Ultraviolet-A Induced Collagen – Crosslinking for the Treatment of Keratokonus // *Am. J. Ophthalmol.* – 2003. – Vol. 135. – P.620-627.
16. Wollensak G., Wilsch M., Spoerl E., Seiler T. Collagen Fiber Diameter in the Rabbit Cornea after Collagen – Crosslinking by Riboflavin/UVA // *J. Cornea.* – 2004. – Vol. 23(5). – P.503-507.

Сведения об авторах:

Солодкова Е.Г., врач-офтальмолог, e-mail: solo23el@mail.ru

Мелихова И.А., врач-офтальмолог, e-mail: melihova.ira@yandex.ru

UDC 617.713-007.64

Solodkova E.G., Melikhova I.A.

CORNEAL COLLAGEN CROSSLINKING SAFETY EVALUATION IN TREATMENT OF PROGRESSIVE KERATOCONUS BASING ON REMOTE POSTOPERATIVE RESULTS

Safety and efficiency of two corneal collagen crosslinking (CXL) techniques was brought to comparative analysis. CXL was performed in 25 patients with progressive keratoconus: 9 patients (9 eyes) underwent conventional CXL; 16 patients (16 eyes) had a modified CXL which novelty consisted of a depth-metered deepithelialization performed by excimer laser with on-line pachymetry Schwind Amaris (Germany). UV-A exposure was made by means of «UV-X» device (version 1000) (IROC Inc., Switzerland). All patients were prescribed to wear silicon-hydrogel soft contact lenses until a complete epithelial recovery. Improvement of NCVA, BCVA, topographic parameters, pachymetric values along with integrity of endothelial cell density was registered in all the cases which allows concluding that both CXL methods are safe and effective.

Key words: corneal collagen crosslinking, keratoconus.