

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

АНАЛИЗ БЕЗОПАСНОСТИ КРОССЛИНКИНГА РОГОВИЧНОГО КОЛЛАГЕНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО КЕРАТОКОНУСА С УЧЕТОМ ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

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 НКОЗ, МКОЗ, топографических индексов, пахиметрических значений, а также сохранение неизменной ПЭК во всех случаях, что позволяет считать оба варианта кросслинкинга роговичного коллагена безопасными со сравнимой клинической эффективностью.

Ключевые слова: кросслиндинг роговичного коллагена, кератоконус.

Актуальность

Проблема прогрессирующей кератэктазии, как первичной, так и ятрогенной, остается весьма актуальной в современной офтальмологии [2]. 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 [3, 7, 9]. Благодаря работам Фергара А. и соавт. (1995), Colin J. и соавт. (2000), в широкую клиническую практику внедрена методика имплантации интрастромальных сегментов – появилась возможность не только стабилизировать процесс прогрессирования кератоконуса, но и изменять кривизну роговицы и осуществлять коррекцию астигматического компонента [4,5]. Данная методика, будучи высокоэффективной, безопасной и предсказуемой, имеет ограниченное применение, т. к. требует наличия в клинике необходимого высокотехнологичного оборудования, желательного в виде фемтолазера.

Кросслиндинг роговичного коллагена как способ стабилизации прогрессирующей кератэктазии может более широко применяться в клинической практике, прост в исполнении, безопасен и эффективен [10, 11, 12]. При проведении классического варианта кросслинкинга рогович-

ного коллагена, разработанного группой исследователей из Дрезденского Университета [13,14], под местной инстилляционной анестезией шпателем удаляется эпителий в зоне диаметром 7-9 мм, затем в течение 20-30 минут инстиллируется 0,1% раствор рибофлавина на 20% растворе декстрана Т500 до появления диффузного окрашивания стромы 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 роговицы 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. акад. С.Н.Федорова» проводится помимо классической, 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 базального эпителиального слоя, что уменьшает операционную травму, ускоряет и улучшает качество эпителизации [1].

В данном исследовании мы ретроспективно оценивали безопасность каждой методики. Основным критерием оценки служила стабильность некорригированной и максимально корригированной остроты зрения (НКОЗ и МКОЗ), пахиметрических, кератотопографических показателей, а также плотности эндотелиальных клеток (ПЭК) в течение периода наблюдения.

Цель работы

Провести сравнительный анализ безопасности как стандартной, так и модифицированной методики кросслинкинга роговичного коллагена по характеру изменений клинических показателей и топографических индексов роговицы в отдаленном послеоперационном периоде.

Материалы и методы

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

Перед и после операций всем пациентам проводилось расширенное офтальмологическое обследование, включающее визометрию с определением НКОЗ и МКОЗ для дали. Перед операцией и в сроки наблюдения 1, 3, 6 и 12 мес. у пациентов определяли следующие показатели: сферэквивалент (SEQ), минимальный радиус кривизны роговицы (R_{\min}), кератотопографические индексы: индекс регулярности кривизны поверхности (SRI), индекс асимметрии поверхности (SAI), проводили офтальмометрию на вершине кератоконуса (K_{\max}), авторефрактометрию, обследование с помощью Шаймпфлюг – анализатора переднего отрезка «Сириус» (Германия) как передней, так и задней поверхности роговицы, определение ПЭК, многоточечную пахиметрию, оптическую когерентную томографию переднего отрезка (ОСТ RS-3000, Япония) и офтальмомобиомикроскопию.

При проведении операции по модифицированной методике дозированная дезэпителизация 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 роговицы инстиллировали 0,1% раствор дексаметазона по 1 капле 3 раза в течение трех недель.

Результаты и обсуждение

Предоперационные средние значения НКОЗ и МКОЗ в 1-й группе составили $0,15 \pm 0,03$ и $0,43 \pm 0,03$, во 2-й группе – $0,15 \pm 0,03$ и $0,4 \pm 0,027$, соответственно. В 1-й группе после стандартного кросслинкинга на сроке наблюдения 1 месяц наблюдалось значительное снижение МКОЗ (табл. 1). Различие между средними значениями МКОЗ до и через 1 мес. после операции статистически достоверно ($P < 0,05$).

Во 2-й группе, после модифицированного кросслинкинга, достоверного снижения МКОЗ через 1 мес. после операции не отмечено. Различие между средними значениями МКОЗ до и через 1 мес. после операции статистически недостоверно ($P > 0,05$). Во 2-й группе, после модифицированного кросслинкинга, отмечалось также постепенное повышение НКОЗ при всех сроках наблюдения. Различия между средними значениями НКОЗ в обеих исследуемых группах до и после операций на сроке наблюдения 6 и 12 мес. были статистически достоверными ($P < 0,001$). Уже на сроке наблюдения 3 месяца во второй группе, после модифицированной методики кросслинкинга роговичного коллагена, отмечалось значительное повышение МКОЗ, различие между средними значениями МКОЗ до операции и на сроке 3 мес. было статистически достоверным ($P < 0,001$). В первой группе статистическая достоверность различия между средними значениями МКОЗ была достигнута только к 6 мес. ($P < 0,05$).

В обеих исследуемых группах на сроке 1 мес. отмечалась отрицательная динамика 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 в сторону эмметропизации, 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. Различия между средними значениями по данному признаку статистически недостоверно в обеих группах ($P>0,05$).

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. Различия между средними значениями по данному признаку в исследуемых группах статистически недостоверно ($P>0,05$).

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. Различия по данному признаку статистически достоверно на всех сроках наблюдения во второй ($P<0,05$), в первой же группе – статистически не достоверно ($P>0,05$).

Различия по R_{min} было статистически недостоверным на всех сроках наблюдения в обеих группах ($P>0,05$).

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. Различия по данному признаку оказалось статистически недостоверным на всех сроках наблюдения в исследуемых группах ($P>0,05$).

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. Различия по данному признаку статистически достоверно на всех сроках наблюдения во второй группе ($P<0,05$), в первой же группе – статистически недостоверно ($P>0,05$).

Исходная ПЭК во всех случаях была более 2200/мм². После лечения не отмечено ни одного случая изменения данного показателя.

Обсуждение

В обеих исследуемых группах после операций кроссликинга роговичного коллагена при сроке наблюдения 1 мес. отмечалась отрицательная динамика по всем исследуемым показателям (более выраженная в группе после стандартной методики кроссликинга роговичного коллагена), с их относительной стабилизацией к 3-6 мес. наблюдения. Подобная тенденция в раннем послеоперационном периоде, на наш

Таблица 1. Средние значения показателей в группах наблюдения после операции

Показатели	Сроки наблюдения, мес.							
	1		3		6		12	
	Группы		Группы		Группы		Группы	
	1	2	1	2	1	2	1	2
НКОЗ	0,156±0,04	0,15*±0,03	0,164±0,05	0,19±0,03	0,32±0,05	0,24**±0,03	0,36±0,03	0,3**±0,033
МКОЗ	0,3*±0,05	0,36*±0,04	0,3*±0,05	0,48**±0,033	0,45**±0,05	0,55**±0,036	0,520,03	0,58**±0,035
SEQ, дптр	-2,75±0,97	-5,1*±0,8	-2,85±0,81	-4,4±0,77	-2,4±0,75	-3,75**±0,87	-2,9±0,4	-3,5**±0,78
Пахиметрия, мкм	461±15,2	456±8,97	446±11,4	465±8,8	457±11,2	462±7,9	467±11,5	465±8,4
K_{max} , дптр	62,5±4,1	57,4*±1,12	61±3,95	56,6±0,99	61,2±4,0	55,7**±0,89	57,2±3,7	54,6±0,72
R_{min} , мм	7,1±0,54	7,25±0,1	7,2±0,08	7,35±0,1	7,2±0,09	7,35±0,09	7,36±0,08	7,38±0,08
SRI, дптр	1,71±0,39	1,054±0,127	1,92±0,71	1,09±0,11	1,53±0,43	1,2±0,11	1,43±0,38	1,2±0,11
SAI, дптр	7,45±1,68	3,8*±0,38	7,62±1,9	3,4±0,36	7,36±1,77	2,78**±0,29	5,6±1,54	2,67**±0,26

Различия между средними значениями, отмеченные знаками * и ** статистически достоверно ($P<0,05$)

взгляд, определяется степенью выраженности травмы, получаемой пациентом при проведении операции кросслинкинга: при применении дозированной эксимерлазерной деэпителизации выраженность операционной травмы меньше, период восстановления зрительных функций короче, нежели при применении полной механической деэпителизации. Отмеченное нами увеличение величины сферозэквивалента рефракции, отрицательная динамика кератотопографических индексов, уменьшение пахиметрических показателей на сроке наблюдения 1 – 3 месяца связано с проявлением эффекта «компактизации» роговицы в области кератоконуса. Данное предположение подтверждается при офтальмобиомикроскопии: у всех наблюдаемых пациентов при изучении оптического среза роговицы уже на сроке наблюдения 1 месяц было отмечено появление линейного помутнения в средних и задних слоях стромы – так

называемой «демаркационной линией» или «заднего стромального хейза», сохранявшегося на всех сроках наблюдения [6,8]. Уже на сроке наблюдения 3 и 6 месяцев отмечалось выраженное и статистически достоверное повышение МКОЗ во второй группе. При обследовании на 1 год после операции отмечалось значительное улучшение как объективных, так и субъективных показателей в обеих группах.

Заключение

Таким образом, наблюдая одинаковую клиническую эффективность и безопасность обеих методик, но, имея более выраженную положительную динамику по МКОЗ во второй группе наблюдения, а также более мягкое для пациентов течение раннего послеоперационного периода, можно говорить о предпочтении модифицированной методики для лечения прогрессирующих кератэктазий.

9.02.2013

Список литературы:

1. Солодкова Е.Г., Ремесников И.А. Анализ отдаленных результатов кросслинкинга роговичного коллагена при лечении прогрессирующего кератоконуса // «Практическая медицина». – 2012. – том 1. – С. 118-120.
2. Фейнбаум К. Современные аспекты этиопатогенеза и лечения кератоконуса // Офтальмохирургия. – 2011. – №3. – С. 80-83.
3. Bahar I., Kaiserman I., Srinivasan S., et al. Comparison of three different techniques of corneal transplantation for keratoconus // Int. Ophthalmol. – 2008. – V. 28. – P.141-146.
4. Colin J., Cochner B., Savary G. et al. Correcting keratoconus with intracorneal rings // J. Cataract. Refract. Surg. – 2000. – V. 26. – P.1117-1122.
5. Ferrara de A., Cunha P. Tecnica cirurgica para correcao de myopia. Anel corneano intra-estromal // Rev. Bras. Oftalmol. – 1995. – V. 54. – P.577-588.
6. Mazzotta C., Balestrazzi A., Biaocchi S. et al. Stromal haze after combined riboflavin-UVA corneal collagen cross-linking in keratokonos: in vivo confocal microscopic evaluation // Clin. Experiment Ophthalmol. – 2007.-V. 35. – P.580-582.
7. Price F.W., Price M.O., Adult keratoplasty: has the prognosis improved in the last 25 years? // Int. Ophthalmol. – 2008. – V. 28. – P.141-146.
8. Raiskup F., Hoyer A., Spoerl E. Permanent corneal haze after riboflavin-UVA-induced cross-linking in keratokonos // J. Refract. Surg. – 2009. – V.25. – P.824-828.
9. 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. – V. 27. – P.1001-1007.
10. Spoerl E., Schreiber J., Hellmund K., Seiler T., Knuschke P. Crosslinking Effects in the cornea of Rabbits // Ophthalmol. – 2000. – V. 97. – P.203-206.
11. Spoerl E., Wollensak G., Seiler T. Increased Resistance of Crosslinked Cornea against Enzymatic Digestion // Current Eye Research. – 2004. – V. 29. – P.35-40.
12. Spoerl E., Wollensak G., Dittert D., Seiler T. Thermomechanical Behavior of Collagen-Crosslinked Porcine Cornea // Ophthalmologica. – 2004. – V. 218. – P.136-140.
13. Wollensak G., Spoerl E., Seiler T. Riboflavin/Ultraviolet-A Induced Collagen– Crosslinking for the Treatment of Keratokonos // Am. J. Ophthalmol. – 2003. – V. 135. – P.620-627.
14. Wollensak G., Wilsch M., Spoerl E., Seiler T. Collagen Fiber Diameter in the Rabbit Cornea after Collagen – Crosslinking by Riboflavin/UVA // J. Cornea. – 2004. – V. 23. – P.503-507.

Сведения об авторах:

Борискина Людмила Николаевна, заместитель директора по лечебной работе
Волгоградского филиала ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова»
Минздрава России, кандидат медицинских наук
Солодкова Елена Геннадьевна, врач-офтальмолог отделения коррекции аномалий рефракции