

МОДИФИКАЦИЯ КРОССЛИНКИНГА РОГОВИЧНОГО КОЛЛАГЕНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО КЕРАТОКОНУСА

Проанализированы результаты лечения 61 пациента по поводу кератоконуса I–II степени: 1-я группа включала 25 человек (25 глаз), оперированных классическим способом кросслинкинга роговичного коллагена (КРК) и вторая группа – 36 человек (36 глаз), оперированные модифицированным способом КРК. Модифицированная методика КРК имеет сравнимую клиническую эффективность и безопасность, обладает более легким течением раннего послеоперационного периода и имеет более выраженную положительную динамику зрительных функций.

Ключевые слова: кросслиндинг роговичного коллагена.

Актуальность

Последнее десятилетие ознаменовалось появлением новых возможностей в лечении прогрессирующей кератэктазии [3]. Актуальность проблемы лечения данной патологии определяется многими причинами: современными тенденциями к росту заболеваемости, широким возрастным диапазоном встречаемости — от 10 до 89 лет, двусторонним поражением органа зрения, а также социальной значимостью в связи с прогрессирующим характером течения, приводящим пациентов к инвалидизации по зрению в молодом и трудоспособном возрасте [1]. Наиболее востребованным способом лечения прогрессирующей кератэктазии, применяемым на начальных стадиях заболевания, является кросслиндинг роговичного коллагена (КРК), который был предложен в конце 90-х годов группой авторов из Дрезденского Университета [9,10]. По настоящее время офтальмохирургами ведется поиск возможных путей усовершенствования, оптимизации классической методики кросслинкинга, чтобы облегчить переносимость её пациентами, повысить её эффективность [3,4,9]. С 2009 г. в клинике Волгоградского филиала ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н.Федорова» проводится также модифицированная методика кросслинкинга роговичного коллагена. Этап полной механической деэпителизации в данной методике заменен на дозированную эксимерлазерную деэпителизацию с оставлением базального эпителиального слоя. На данный способ получен патент РФ на изобретение №2434616 от 27.11.2011 г. При выполнении модифицированной методики исключается контакт деэпителизированной роговицы с воздухом, что снижает выраженность

роговичного синдрома у пациента в процессе операции и облегчает ему субъективную переносимость процедуры (решение о выдаче патента на изобретение от 19.02.2012 г. по заявке №2012114247/14).

Цель работы

Оценить эффективность и безопасность модифицированной методики кросслинкинга роговичного коллагена.

Материал и методы

Проанализированы результаты лечения 61 пациента, оперированных в Клинике Волгоградского филиала МНТК «Микрохирургия глаза» им. С.Н. Федорова» с 2009 по 2012 гг. по поводу кератоконуса I–II степени. Исследовались 2 группы пациентов: 1-я группа включала пациентов, оперированных классическим способом кросслинкинга роговичного коллагена – 25 человек (25 глаз). Средний возраст группы $27 \pm 0,8$ лет (от 20 до 35 лет). Из них мужчин было 21 человек, женщин – 4 человека. Кератоконус I ст. был выявлен на 10 глазах, II ст. – на 15 глазах.

Вторая группа – пациенты, оперированные модифицированным способом КРК – 36 человек (36 глаз). Средний возраст – $26 \pm 1,1$ лет (от 13 до 55 лет). Из них мужчин было 30 человек, женщин – 6 человек. Кератоконус I ст. был выявлен на 12 глазах, II ст. – на 24 глазах. Перед и после операции пациентам проводилось расширенное офтальмологическое обследование, включающее визометрию с определением некорригированной и максимально корригированной остроты зрения вдаль (НКОЗ и МКОЗ), авторефрактометрию, топографическое обследование как передней, так и задней

поверхности роговицы с помощью Шаймпфлюг – анализатора «Сириус» (Германия), многоточечную пахиметрию, оптическую когерентную томографию (ОКТ) роговицы (ОСТ RS-3000, Nidek, Япония), конфокальную микроскопию с подсчетом плотности эндотелиальных клеток (ПЭК) (Confoscan4, Nidek, Япония).

При проведении операции по модифицированной методике дозированная деэпителизация осуществлялась с помощью эксимерного лазера с опцией интраоперационной он-лайн пахиметрии «Швинд-Амарис» (Германия) на глубину, составляющую не более 2/3 толщины эпителиального слоя по данным ОКТ роговицы. Насыщение роговицы 0,1% раствором рибофлавина на 20% растворе декстрана Т500 проводилось с использованием пластикового воронкообразного векорасширителя. Достаточность насыщения роговицы раствором рибофлавина оценивали с помощью биомикроскопии с использованием кобальтового светофильтра по появлению раствора рибофлавина во влаге передней камеры. Ультрафиолетовое облучение осуществлялось с помощью прибора «UV-X»-версия 1000» (Швейцария). До наступления реэпителизации всем пациентам назначались силикон-гидрогелевые мягкие контактные линзы.

Перед операцией и в сроки наблюдения 1, 3, 6, 12 мес. определяли следующие показатели: МКОЗ, НКОЗ, выполняли офтальмометрию в центре роговицы и на вершине кератоконуса (К), пахиметрию, выраженность и глубину залегания «демаркационной линии» в центре роговицы и на вершине кератоконуса, ПЭК, а также оценивали гистоморфологические измене-

ния по данным конфокальной микроскопии (табл.1). Эффективность методик оценивали по стабилизации и улучшению функциональных показателей, а также по появлению и степени выраженности характерных гистоморфологических изменений, возникающих в роговице в результате проведения кросслинкинга роговичного коллагена. Безопасность оценивалась по частоте возникновения различных осложнений, как в раннем, так и в отдаленном послеоперационном периоде.

Результаты и обсуждение

Длительность этапа насыщения роговицы раствором рибофлавина при выполнении стандартной методики составила 30,2±0,5 минут; при выполнении модифицированной методики – 15,1±0,5 минут. Уменьшение времени насыщения роговицы раствором рибофлавина было обусловлено давлением жидкости в воронке на фоне частичной деэпителизации роговицы. Субъективная переносимость данного этапа была выше при выполнении модифицированной методики. Необходимость дополнительных инстилляций раствора анестетика при модифицированной методике была в 3,7 раза ниже, чем при выполнении стандартной технологии.

Так, в 1-й группе кратность дополнительных инстилляций раствора составила 4,5±0,1 раз, а во 2-й группе только 1,2±0,1 раз (t=23,5; p<0,001). Это было обусловлено исключением контакта деэпителизированной роговицы с воздухом при использовании воронкообразного векорасширителя при модифицированной методике, что в итоге снижает выраженность роговичного синдрома у пациента.

Таблица 1. Средние значения показателей НКОЗ, МКОЗ, пахиметрии и конфокальной микроскопии роговицы у пациентов 1 группы при динамическом наблюдении

Показатели	До операции	После операции			
		1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.
НКОЗ	0,15±0,04*	0,125±0,02*	0,21±0,03*	0,26±0,05**	0,35±0,07**
МКОЗ	0,3±0,08*	0,36±0,04*	0,45±0,05*	0,48±0,05**	0,5±0,05**
К центр. (дптр)	47,7±1,6*	48±1,5	46,0±1,35*	45,4±1,1*	43,5±1,0**
К верш. (дптр)	59,1±2,2*	59,9±2,6*	58,7±2,9*	58,5±2,5*	56,5±2,0**
Пахиметрия центр. (мкм)	456±14,6*	420±13,6**	420±14,7**	412±9,7**	420±8,0**
Пахиметрия верш. (мкм)	440±16,3*	394±12,0**	391±11,3**	391±9,2**	395±7,0**
ПЭК (кл/мм ²)	2669±80	2651±85	2686±80	2763±70	2640±70

Различия между средними значениями, отмеченные значками * и ** статистически достоверны (p<0,05).

Длительность полной реэпителизации роговицы в первой группе составила $84,1 \pm 1,2$ часа, а во второй – $48,2 \pm 1,0$ часов. Различие между средними значениями длительности полной реэпителизации роговицы статистически достоверно ($t=23,1$; $p<0,001$). Полученные результаты указывают, что модифицированная методика является менее травматичной.

Различия между средними значениями НКОЗ в 1-й группе были статистически достоверны на сроке наблюдения 6 мес. ($t=2,2$; $p<0,05$) и 1 год ($t=2,98$; $p<0,01$). Во 2-й группе различия между средними значениями НКОЗ были статистически достоверны также на 6 мес. ($t=2,85$; $p<0,05$) и 1 год ($t=6,3$; $p<0,001$) (табл.1 и 2). Различия между средними значениями МКОЗ как в 1-й, так и во 2-й группе были статистически достоверными на сроке наблюдения 6 мес. в 1-й группе ($t=2,0$, $p<0,05$) и во 2-й группе ($t=2,4$, $p<0,05$), а также через 12 мес. в 1-й группе ($t=2,2$, $p<0,05$) и во 2-й группе ($t=13,3$, $p<0,001$).

На срок наблюдения 1 мес. после операции в обеих группах несколько увеличилось значение К относительно исходного как в центре роговицы, так и на вершине кератоконуса. В дальнейшем значение К в этих точках постепенно уменьшилось. На сроке наблюдения 1 год после операции это снижение составило в 1-й группе в центральной оптической зоне 8,8%, на вершине кератоконуса – 4,4%, во 2-й группе – 5,7% в центральной оптической зоне и 4,7% на вершине кератоконуса. Различие по данному признаку статистически достоверно на сроке наблюдения 1 год в 1-й группе ($t=2,3$; $p<0,05$), а также во 2-й группе ($t=2,3$; $p<0,05$). Повышение НКОЗ в обеих группах обусловлено уменьшением значения офтальмометрии в оптической зоне (табл. 1 и 2).

Также нами было отмечено значительное уменьшение пахиметрических показателей на сроках наблюдения от 1 до 6 мес. после операции в обеих группах (более выраженное в 1-й группе). После 6 мес. наблюдения наметилась тенденция к стабилизации пахиметрических показателей, и при обследовании на 1 год после операции определилась положительная динамика. Различие по данному признаку оказалось статистически достоверным на всех сроках наблюдения в исследуемых группах: в 1-й группе на сроке 1 и 3 мес. ($t=2,0$; $p<0,05$), на сроке 6 месяцев ($t=2,5$; $p<0,05$) и на сроке 12 мес. ($t=2,25$; $p<0,05$). Во 2-й группе различие также было достоверным на сроке 1 и 3 мес. ($t=2,9$; $p<0,05$), на сроке 6 и 12 мес. ($t=2,0$; $p<0,05$). В первой группе при проведении операции КРК после механической деэпителизации остаточная толщина роговицы в основном соответствовала необходимой для безопасного проведения этапа ультрафиолетового облучения 400 мкм. В случаях обнаружения толщины менее 400 микрон проводилась дополнительная гидратация роговицы путем орошения раствором BSS до достижения необходимого значения толщины роговицы.

Уменьшение толщины роговицы на указанных сроках наблюдения также связано с уплотнением и компактизацией стромы роговицы (табл. 1 и 2).

Исходная ПЭК во всех случаях в 1-й группе была более 2500 кл/мм², во 2-й – более 2600 кл/мм². После лечения не было отмечено ни одного случая изменения данного показателя.

При наблюдении до 1 мес. во всех случаях в обеих группах определялись явления стромального отека роговицы, который полностью разрешался на фоне инстилляций кортикостерои-

Таблица 2. Средние значения показателей НКОЗ, МКОЗ, пахиметрии и конфокальной микроскопии роговицы у пациентов 2 группы при динамическом наблюдении, $M \pm m$

Показатели	До операции	После операции			
		1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.
НКОЗ	$0,13 \pm 0,03^*$	$0,18 \pm 0,027^*$	$0,19 \pm 0,026^*$	$0,25 \pm 0,03^{**}$	$0,33 \pm 0,04^{**}$
МКОЗ	$0,4 \pm 0,04^*$	$0,4 \pm 0,03^*$	$0,45 \pm 0,03^*$	$0,5 \pm 0,03^{**}$	$0,87 \pm 0,18^{**}$
К центр. (дптр)	$48,8 \pm 0,9^*$	$49,9 \pm 0,8^*$	$47,7 \pm 1,5^*$	$46,5 \pm 0,8^*$	$46,0 \pm 0,8^{**}$
К верш. (дптр)	$57,2 \pm 0,9^*$	$57,9 \pm 0,9^*$	$57,0 \pm 0,8^*$	$56,0 \pm 0,9^*$	$54,5 \pm 0,8^{**}$
Пахиметрия центр. (мкм)	$473 \pm 5,2^*$	$450 \pm 5,7^{**}$	$451 \pm 5,6^{**}$	$457 \pm 6,4^{**}$	$458 \pm 5,2^{**}$
Пахиметрия верш. (мкм)	$458 \pm 4,0^*$	$425 \pm 4,4^{**}$	$420 \pm 4,0^{**}$	$419 \pm 4,0^{**}$	$424 \pm 5,7$
ПЭК (кл/мм ²)	$2541 \pm 35^*$	$2523 \pm 35^*$	$2530 \pm 40^*$	$2519 \pm 35^*$	$2543 \pm 40^*$

Различия между средними значениями, отмеченные значками * и ** статистически достоверны ($p < 0,05$).

да. При проведении конфокальной микроскопии во всех случаях отмечалось снижение прозрачности экстрацеллюлярного матрикса стромы роговицы, уменьшение количества стромальных нервных волокон в зоне воздействия ультрафиолетового облучения, а также явления эпителиопатии, которая более выражена была в 1-й группе и характеризовалась: полиморфизмом клеток базального эпителия, явлениями псевдокератинизации крыловидных клеток.

Уже на сроке наблюдения 1 месяц у всех наблюдаемых пациентов при офтальмобиомикроскопии, а также при проведении ОКТ роговицы наблюдалось появление нежного линейного помутнения в средних и задних слоях стромы – так называемой «демаркационной линии» или «заднего стромального хейза» [7], [9], [10]. На данном сроке глубина залегания «демаркационной линии» у пациентов 1-й группы составила в среднем $225 \pm 3,0$ мкм, у пациентов 2-й группы – $256 \pm 3,5$ мкм (табл. 3). Различия между данными значениями статистически достоверно ($t = 6,7$; $p < 0,001$). Это говорит о том, что во 2 группе насыщение раствором рибофлавина проходило глубже и более эффективно, а следовательно КРК захватывал более глубокие слои роговицы.

При проведении конфокальной микроскопии отмечалось постепенное восстановление прозрачности экстрацеллюлярного матрикса. На уровне локализации заднего стромального хейза определялись гиперрефлектирующие структуры веретенообразной и звездчатой формы, что расценивалось нами как скопления коллагена, производимого активированными кератоцитами. Сохранялись явления эпителиопатии как базального, так и поверхностного слоя, более выраженные в 1-й группе.

На сроках наблюдения 3 и 6 и 12 мес. при проведении ОКТ роговицы было отмечено, что глубина залегания «демаркационной линии» постепенно уменьшалась, т. е. «стромальный хейз» постепенно перемещался к передним слоям. Так, на сроке наблюдения 3 мес. глубина его составила в 1 и 2-й группе – $220 \pm 2,0$ и $239 \pm 3,0$ мкм, на 6 мес. – $219 \pm 1,0$ и $231 \pm 1,0$ мкм, на 12 мес. $215 \pm 1,0$ и $217 \pm 1,0$ мкм соответственно (табл. 3).

Таблица 3. Средние значения глубины расположения демаркационной линии, $M \pm m$

Группы	После операции			
	1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.
1-я группа	$225 \pm 3,0^*$	$220 \pm 2,0^*$	$220 \pm 2,5$	$215 \pm 1,0$
2-я группа	$256 \pm 3,5^{**}$	$239 \pm 3,0^{**}$	$229 \pm 6,0$	$217 \pm 5,0$

Различия между средними значениями, отмеченные знаками * и ** статистически достоверны ($p < 0,05$).

Полученные нами результаты согласуются с данными литературы.

На сроке наблюдения 3 мес. явления эпителиопатии по данным конфокальной микроскопии полностью нивелировались, отмечались признаки реиннервации. Выявленные при конфокальной микроскопии полиморфные коллагеновые скопления в позднем послеоперационном периоде (6–12 мес.) визуализировались на границе средней и передней стромы, количество активных кератоцитов значительно меньше, реиннервация оптической зоны завершилась к сроку наблюдения 6 мес.

При проведении как стандартной, так и модифицированной методики нами были получены следующие осложнения: неинфекционный кератит, а также реактивный иридоциклит – по 1 случаю в каждой группе, 1 случай длительной реэпителизации, а также появление грубых фибропластических изменений, потребовавших продолжительного лечения, которые были отмечены в 1-й группе после проведения стандартной методики кросслинкинга. Повреждения клеток эндотелия и уменьшения их плотности, помутнений хрусталика, макулярного отека нами отмечено не было.

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 прогрессирующего кератоконуса.

1.10.2014

Список литературы:

1. Севостьянов, Е.Н. Кератоконус плюс / Е.Н. Севостьянов, Е.Н. Горскова. – Челябинск, 2006. – 148 с.
2. Солодкова, Е.Г. Сравнительный анализ способов лечения кератоконуса / Е.Г. Солодкова, Л.Н. Борискина, И.А. Ремесников // VI Всероссийская научная конференция молодых ученых в рамках научно-практической конференции «Федоровские чтения -2011». Сборн.тез. – М., 2011. – С. 229–231.

3. Паштаев, Н.П. Новый метод кросслинкинга роговичного коллагена в лечении больных с кератоконусом / Н.П. Паштаев, В.В. Зотов // Сб. науч. тр.: «Федоровские чтения – 2011». – М., 2011. – С. 84.
4. Natural history of corneal haze after collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: Scheimpflug and biomicroscopic analysis / Greenstein S. A. [et al.] // J. Cataract Refract. Surg. – 2010. – V.36. – P. 2105–2114.
5. Stromal haze after combined riboflavin-UVA corneal collagen cross-linking in keratokonus: in vivo confocal microscopic evaluation / Mazzotta C. [et al.] // Clin. Experiment Ophthalmol. – 2007. – V.35. – N.6. – P. 580–582.
6. Raiskup F. Permanent corneal haze after riboflavin-UVA-induced cross-linking in keratokonus / F. Raiskup, A. Hoyer, E. Spoerl // J. Refract. Surg. – 2009. – V.25. – 9. – P. 824–828.
7. Comparative study of riboflavin-UVA cross-linking and «flash-linking» using surface wave elastometry / K.M. Rocha [et al.] // J. Refract. Surg. – 2008. – V.24. – N.7. – P. 748–751.
8. Seiler T. Corneal cross-linking-induced stromal demarcation line / T. Seiler, F. Hatezi // Cornea. – 2006. – V. 25. – P. 1057–1059.
9. Crosslinking Effects in the cornea of Rabbits / E. Spoerl [et al.] // Ophthalmology. – 2000. – V.97. – P. 203–206.
10. Wollensak, G. Riboflavin/Ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus / G. Wollensak, T. Seiler, E. Spoerl // Am. J. Ophthalmol. – 2003. – V.135. – N.5. – P. 620–627.

Сведения об авторах:

Борискина Людмила Николаевна, заместитель директора по лечебной работе и лечебному контролю, кандидат медицинских наук, e-mail: mntk@isee.ru

Солодкова Елена Геннадьевна, врач-офтальмолог отделения коррекции аномалий рефракции, e-mail: solo23el@mail.ru

Мелихова Ирина Александровна, врач-офтальмолог диагностического отделения, e-mail: melihova.ira@yandex.ru

400138, г. Волгоград, ул. им. Землячки, 80