

**С.В. КОСТЕНЁВ**

УДК 615.849.19

Новосибирский филиал МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» МЗ РФ

Применение фемтосекундной лазерной установки при выполнении кросслинкинга коллагена роговицы

Костенёв Сергей Владимирович

кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог 6-го офтальмологического отделения

630071, г. Новосибирск, ул. Колхидская, д. 10, тел. (383) 341-94-67, e-mail: kostenev@mail.ru

Целью исследования явилась оценка безопасности и клинической эффективности кросслинкинга коллагена роговицы с использованием ФС лазерной установки для интрастромальной доставки рибофлавина. В результате работы были показаны определенные преимущества в сравнении с традиционной методикой, такие как уменьшение срока реабилитации и снижение вероятности возникновения некоторых послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: фемтосекундный лазер, кератоконус, кросслинлинг коллагена роговицы.

S.V. KOSTENEV

Novosibirsk branch IRTC «Eye Microsurgery» named after acad. S.N. Fedorov» MH of RF

The use of femtosecond laser facility in the performance crosslinking of corneal collagen

Research objective was the estimation of safety and clinical efficiency cross-linking collagen of a cornea to use FS laser for intrastromal Riboflavin deliveries. Certain advantages in comparison with a traditional technique, such as reduction of term of rehabilitation and decrease in probability of occurrence of some postoperative complications have been as a result shown.

Keywords: femtosecond laser, keratoconus, crosslinking corneal collagen.

ЦВЕТНЫЕ ИЛЛЮСТРАЦИИ К СТАТЬЕ НА СТР. 326

Этиология кератоконуса и других видов кератозктазий в настоящее время неизвестна. На сегодняшний день наиболее распространенными методами лечения, применяющимися при начальных стадиях кератоконуса, являются использование жестких газопроницаемых контактных линз и имплантация интрастромальных роговичных сегментов (ИРС). Однако эти методы не останавливают прогрессирования заболевания, а лишь являются методами коррекции сопутствующей кератоконусу аметропии.

В большинстве случаев радикального хирургического лечения кератоконуса выполняется послойная или сквозная кератопластика, при которых весьма высоки риски возникновения послеоперационных осложнений.

Известно, что в роговице с кератоконусом происходит поломка биомеханической резистентности. В работах, посвященных этой теме, показана причинно-следственная связь изменений в виде нарушения строения коллагена вследствие апоптоза и некроза кератоцитов в центральной строме и Боуменовской мембране роговицы [1-6]. Тем не менее остаются нерешенными вопросы иммуно-метаболических нарушений, происходящих в роговице с кератоконусом [7, 8]. Так, например,

выявлено снижение антиоксидантной активности ферментов, призванных инактивировать свободные радикалы, образующиеся в результате роговичного метаболизма [9], а также повышение активности катепсина В и G, желатиназы, дефект синтеза гликопротеинов, протеогликанов [10].

Идея использования консервативного метода лечения кератоконуса родилась в Германии у группы исследователей Дрезденского технического университета. Т. Seiler и G. Wollensak взяли за основу принцип фотополимеризации, уже давно используемый в стоматологии («световая пломба»).

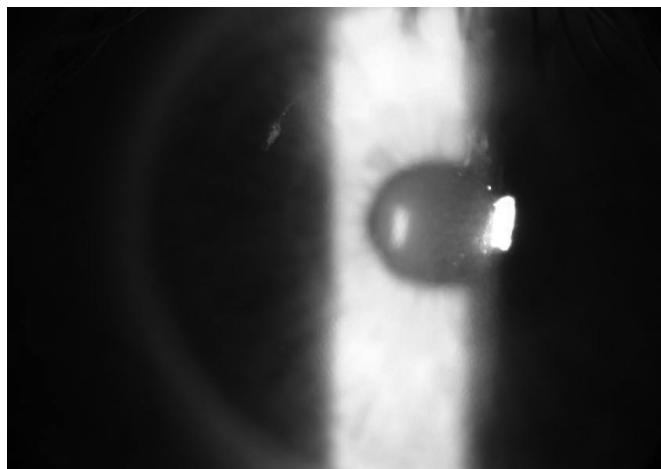
В результате серии работ была разработана наиболее эффективная и безопасная техника кросслинкинга (поперечного «склеивания») роговичного коллагена, основанная на эффекте фотополимеризации стромальных волокон под воздействием фоточувствительной субстанции (раствор рибофлавина) и низких доз ультрафиолетового излучения твердотельного UVA — источника [11, 12]. Было доказано, что под влиянием ультрафиолетового излучения и рибофлавина происходит усиление поперечных внутримолекулярных связей роговичного коллагена с образованием димеров из двух α-цепей без деградации коллагеновых белков [13].

Для использования в клинической практике был разработан прибор с твердотельным ультрафиолетовым источником, имеющий два наконечника и кнопку регулировки мощности. Процедура начинается с проведения дезэпителизации роговицы, затем закапывают 2-4 капли раствора, содержащего 0,1% рибофлавин, 20% декстран и анестетик. Через 30 мин. с использованием щелевой лампы с синим светофильтром выявляют желтую вспышку в передней камере (что означает пропитывание роговицы). При помощи УЗ пахиметрии регистрируется толщина роговицы, которая должна быть более 400 мкм.

Следующим этапом выполняется экспозиция ультрафиолета. Ультрафиолетовое излучение с длиной волны 365 нм фокусируется на роговице, с расстоянием от источника до роговицы — 5-6 см. Дополнительная инстилляционная рибофлавина производится каждые 2 минуты в течение 30 минут. После операции накладывается мягкая контактная линза, назначаются антибиотики местно, нестероидные противовоспалительные препараты и стероиды. Помимо биомеханического и биохимического эффекта процедура кросслинкинга роговичного коллагена ведет к формированию повышенной устойчивости роговицы к термическому воздействию [14].

Во всех проведенных исследованиях эффект кросслинкинга оказался максимальным в передних отделах стромы толщиной не более 300 мкм. Вероятно, это объясняется высокой степенью абсорбции излучения в присутствии рибофлавина и поглощением до 95% излучения на уровне передних и средних слоев стромы [15].

Рисунок 1.
Состояние роговицы через 4 дня после операции

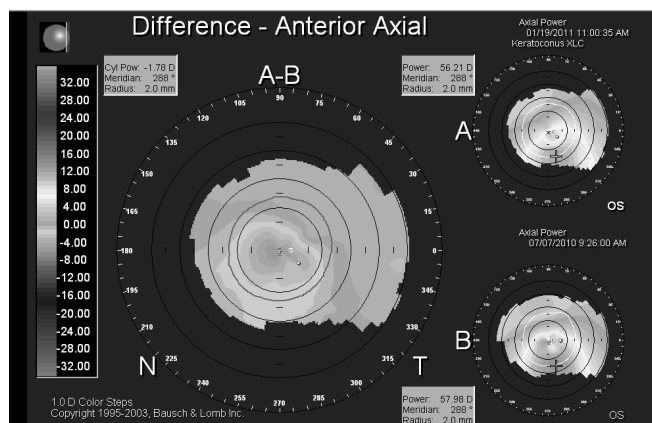


Были проведены экспериментальные работы и рассчитано, что при стандартной терапевтической мощности излучения (3 МВт/см²) энергия на уровне глубоких слоев роговицы безопасна для эндотелия (при толщине роговицы более 400 мкм). Тем не менее, в случаях развитого кератоконуса с выраженным истончением роговицы, стандартная доза воздействия оказывается губительной для эндотелиальных клеток. В этих случаях лучше отказаться от проведения процедуры или снизить мощность излучения. Однако, по мнению исследователей, у пациентов с кератоконусом и локальным истончением роговицы на ограниченном участке возможно использование стандартных доз излучения, так как локальная потеря эндотелиальных клеток компенсируется путем миграции с соседних участков [16].

В 2008 году с целью снижения риска инфекционных осложнений эрозивной поверхности роговицы, уменьшения зрительного дискомфорта и болевых ощущений у пациентов в ближайшем послеоперационном периоде, группой авторов

была предложена методика пропитывания роговицы рибофлавином из интрастромального кармана, сформированного с помощью фемтосекундного (ФС) лазера — методика фемто-кросслинкинга [17].

Рисунок 2.
Дифференциальная кератотопографическая карта роговицы до и через 2 месяца после фемто-кросслинкинга



Показаниями для проведения процедуры является наличие у пациентов прогрессирующего кератоконуса, ятрогенной кератэктазии (толщина роговицы не менее 400 мкм) и непереносимость контактных линз.

Цель

Оценить безопасность и клиническую эффективность кросслинкинга коллагена роговицы с использованием ФС лазерной установки для интрастромальной доставки рибофлавина.

Материалы и методы

Исследование включало результаты операций фемто-кросслинкинга у 20 пациентов с первичным кератоконусом. Срок наблюдения от 3 до 12 месяцев. Диагностическое исследование включало визо-, автокерато-рефрактометрию, кератотопографию и оптическую пахиметрию (Orbscan II, Bausch&Lomb, США), эндотелиальную микроскопию, биомикроскопию, а также сравнительное исследование биомеханических свойств роговицы при помощи анализатора вязко-эластичных свойств роговицы ORA (Reichert, Germany). Определялось значение фактора резистентности роговицы (CRF) и коронального гистерезиса (CH) до и после операции (спустя 1 месяц).

Интрастромальный роговичный карман (диаметр 9,5 мм, глубина от 140 до 160 мкм, чресслойный разрез 1,5 мм на 12 часах) формировали с помощью офтальмологической фемтосекундной лазерной установки FemTec (TECHNOLAS GmbH, Германия). 0,1%-ный раствор рибофлавина вводили в сформированный карман с помощью тупоконечной канюли 20G. Абсорбция рибофлавина тканью роговицы продолжалась 15 минут. Облучение роговицы ультрафиолетом (3,0 мВт/см² в течение 30 минут) осуществляли с помощью установки UV-X™ (PESCHKE Meditrade GmbH, Швейцария). После процедуры использовали однотипные мягкие лечебные контактные линзы, инстилляцию одних и тех же антибиотиков, нестероидных противовоспалительных и кератопластических препаратов.

Результаты и обсуждение

Наш опыт наблюдения пациентов после процедуры фемто-кросслинкинга составляет 1 год. В течение этого периода



практически на всех пролеченных глазах была обнаружена стабилизация показателей офтальмометрии. В 70% случаях отмечалось уплощение роговицы в среднем на $2,75 \pm 0,85$ дптр, что соответствует литературным данным [9, 11, 16, 18, 19]. Дооперационная толщина роговицы составляла $447 \pm 46,2$ мкм. При формировании интрастромального кармана роговицы с помощью ФС лазера осложнений не было. Ни в одном случае после процедуры кросслинкинга не было выявлено эпителиальных дефектов. Лечебные контактные линзы удаляли на следующий день после процедуры. Несмотря на раннее удаление контактной линзы, жалоб не отмечалось. При биомикроскопии через одну неделю после процедуры прозрачность роговицы и остроты зрения достигла дооперационных значений.

Процесс «уплощения» роговицы отмечался через несколько дней после проведения процедуры. Снижение цилиндрического компонента отмечалось в среднем на 1,25 дптр, сферозквивалента — на 2,25 дптр.

Функциональные результаты оценивались на основании динамики изменения некорригированной (НКОЗ) и максимально корригированной (КОЗ) остроты зрения. Достоверное улучшение зрения отмечалось у 60% пациентов. Повышение НКОЗ в среднем на 1-2 строки и КОЗ на 1 строку наблюдалось уже через 1 месяц после лечения, что также совпадает с литературными публикациями [16-19].

По данным ORA, у обследованных пациентов с кератоконусом через 1 месяц после проведения фемто-кросслинкинга CRF повысился с 5,96 до 8,85 мм рт.ст., корнеальный гистерезис увеличился с 6,55 до 9,43 мм рт. ст.

Единственным побочным эффектом процедуры явился кратковременный отек роговицы. Данный эффект отмечался приблизительно в 40% случаев, сопровождаясь транзиторным повышением среднего сферического коэффициента рефракции [19].

По данным зарубежных исследователей, имеющих в своем клиническом арсенале длительный срок наблюдения (4 года), изменений прозрачности роговицы, хрусталика, плотности эндотелиальных клеток, внутриглазного давления, поражения сетчатки по данным оптической когерентной томографии отмечено не было [9, 11, 16, 18, 19].

Таким образом, многочисленные экспериментальные и клинические исследования показали эффективность и безопасность процедуры рибофлавин-UVA-индуцированного кросслинкинга роговичного коллагена для лечения прогрессирующего кератоконуса.

Способ доставки фотомедиатора Рибофлавина интрастромально, без дезэпителизации роговицы в значительной степени снижает время реабилитации и риск послеоперационных осложнений. Однако требуется проведение сравнительной научно-исследовательской работы для понимания возможного отрицательного влияния интрастромального разреза на биомеханику роговицы и стабильность течения кератоконуса в сравнении с классической техникой проведения кросслинкинга.

В качестве иллюстрации послеоперационного течения и восстановления зрительных функций приводим описание клинического случая.

Пациент К., 24 года, обратился с жалобами на снижение зрения. Из анамнеза выяснено, что ухудшение зрения происходило около 3 лет. Проведено полное офтальмологическое обследование. Диагноз: Кератоконус I степени правого глаза, II степени левого глаза.

Диагностические данные до операции:

Острота зрения:

правый глаз 0,6 с корр. Sph — 0,0 cyl — 0,75 ax 90 = 0,7

левый глаз 0,5 н/к

Рефрактометрия:

правый глаз Sph — 1,00 cyl — 0,75 ax 92

левый глаз Sph — 1,25 cyl — 1,50 ax 126

Кератометрия:

правый глаз Вер.Мер. 45,00 ax 163 Гор.Мер. 44,00 ax 73

левый глаз Вер.Мер. 46,25 ax 38 Гор.Мер. 44,25 ax 128

Пахиметрия:

правого глаза, центр 469 мкм

левого глаза, центр 429 мкм

Пациенту с целью стабилизации процесса была предложена операция фемто-кросслинкинга роговичного коллагена на левый глаз, справа в дальнейшем также запланировано проведение кросслинкинга.

Произведен расчет операции со следующими параметрами: глубина проведения «плоскостной» фемтодиссекции 140 мкм, диаметром 9,0 мм, с симметричными надрезами на 12 и 6 часах.

На следующий день после операции (после снятия контактной линзы) острота зрения без коррекции составила 0,50 н/к. На рис. 1. представлено фото роговицы левого глаза на 4 день после операции. Через 2 месяца острота зрения OS 0,5 корр. sph — 0,75 cyl — 1,00 ax 132 = 0,6, через 3 месяца 0,6 корр. sph — 0,0 cyl — 1,00 ax 145 = 0,8. По данным дифференциальной аксиальной кератотопографии (карта до и через 2 месяца после операции) (рис. 2), отмечается заметное уменьшение иррегулярности и уплощение кривизны роговицы (-1,78 дптр).

Выводы

1. Формирование интрастромального кармана роговицы с использованием фемтосекундного лазера является безопасной процедурой. Полное пропитывание роговицы рибофлавином, введенным в интрастромальный карман, сокращает время процедуры кросслинкинга.

2. Сохранение эпителиального слоя роговицы уменьшает риск инфекционных осложнений, выраженность местных реакций, сокращает период реабилитации пациентов.

3. Требуется проведение сравнительной научно-исследовательской работы для понимания возможного отрицательного влияния интрастромального разреза на биомеханику роговицы и стабильность течения кератоконуса в сравнении с классической техникой проведения кросслинкинга

ЛИТЕРАТУРА

1. Cheng E.L. Expression of Type XII Collagen and Hemidesmosome-associated Proteins in Keratoconus Corneas / E.L. Cheng, I. Maruyama, N. Sundar Raj [et al.] // *Curr. Eye Res.* — 2001. — Vol. 22. — P. 333-340.

2. Radner W. Altered Organization of Collagen in Apex of Keratoconus Corneas / W. Radner, M. Zehemayer, Ch. Skorpkir, R. Mallinger // *Ophthalmic Res.* — 1998. — Vol. 30. — P. 327-332.

3. Tuori A. The Immunohistochemical Composition of Corneal Basement membrane in Keratoconus / A.J. Tuori, I. Virtanen, E. Aine [et al.] // *Curr. Eye Res.* — 1997. — Vol. 16. — P. 792-801.

4. Wilson S.E. Keratocyte Apoptosis: Implication on Corneal Wound Healing, Tissue Organization and Disease / S.E. Wilson, W.G. Kim // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 1998. — Vol. 39. — P. 220-226.

5. Zaldaway R.M. Evidence of Apoptotic Cell Death in Keratoconus / R.M. Zaldaway, J. Wagner, S. Ching, G.M. Seigel // *Cornea.* — 2002. — Vol. 21. — P. 206-209.

6. Scroggs M.W. Histopathological Variation in Keratoconus / M.W. Scroggs, A.D. Proia // *Cornea.* — 1992. — Vol. 11. — P. 553-559.

Полный список литературы на сайтах
www.mfv.ru, www.pmarchive.ru