

Е.Г. СОЛОДКОВА, И.А. РЕМЕСНИКОВ

УДК 617.713-007.64

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

Анализ отдаленных результатов кросслинкинга роговичного коллагена при лечении прогрессирующего кератоконуса

Солодкова Елена Геннадиевна

врач-офтальмолог офтальмологического отделения коррекции аномалий рефракции

400138, г. Волгоград, ул. им. Землячки, д. 80, тел. (8442) 91-72-62, e-mail: solo23el@mail.ru

Проведен сравнительный анализ операций кросслинкинга роговичного коллагена по поводу прогрессирующего кератоконуса на 9 глазах (9 пациентов) по классической методике с полной механической дезэпителизацией и на 16 глазах (16 пациентов) с модифицированной методикой с дозированной эксимерлазерной дезэпителизацией. Через 1 год после операции отмечалось значительное улучшение как объективных, так и субъективных показателей в исследуемых группах, со сравнимой клинической эффективностью обеих методик.

Ключевые слова: кератоконус, кросслинлинг роговичного коллагена.

E.G. SOLODKOVA, I.A. REMESNIKOV

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

Analysis of remote results corneal collagen crosslinking in treatment of progressive keratoconus

A comparative analysis of corneal collagen crosslinking operations on the progression of keratoconus in 9 eyes (9 patients) by the classical method with complete mechanical deepithelization was conducted and on 16 eyes, (16 patients) with a modified technique of excimer laser dosage deepithelization. At one year postoperatively a considerable improvement of both objective and subjective findings was observed in the studied groups with a similar clinical efficiency of the above-mentioned methods.

Keywords: keratoconus, corneal collagen crosslinking.

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 [1-3]. Благодаря работам Колин (Colin) и Феррара (Ferrara) 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 [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. Кросслинлинг роговичного коллагена как способ стабилизации прогрессирующей кератэктазии может широко применяться в клинической практике, прост в исполнении, безопасен и эффективен [6-8]. При проведении классического варианта кросслинкинга роговичного коллагена, разработанного группой исследователей из Дрезденского Университета [9, 10], 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 27.11.2011 г.), в ходе которой этап полной механической дезэпителизации заменен на дозированную эксимерлазерную дезэпителизацию с оставлением базального эпителиального слоя, что уменьшает операционную травму, ускоряет и улучшает качество эпителизации. 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, не лечеными глазами с кератоконусом.

Цель

Оценить изменения клинических показателей и топографических индексов, определяемых с помощью Шаймпфлюг-камеры в отдаленном послеоперационном периоде у пациентов, пролеченных как стандартной, так и модернизированной 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» с 2009 по 2010 г. по поводу кератоконуса I-III степени. Исследовались 3 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). Вторая группа — пациенты, оперированные модифицированным способом кросслинкинга — 16 чел., 16 глаз; средний возраст 27 лет (от 18 до 55 лет). Контрольную группу составили парные, неоперированные глаза пациентов, входящих в 1-ю и 2-ю группы — 25 глаз. 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-камеры, многоточечную пахиметрию, оптическую когерентную томографию переднего отрезка, определение плотности эндотелиальных клеток (ПЭК). При проведении операции по модифицированной методике дозированная дезэпителизация осуществлялась с помощью эксимерного лазера с опцией интраоперационной он-лайн пахиметрии «Швинд-Амарис». Ультрафиолетовое облучение осуществлялось с помощью прибора «UV-X»-версия 1000». Перед операцией и в сроки наблюдения 1, 3, 6, 12 мес. определялись следующие показатели: МКОЗ, НКОЗ, сферозэквивалент (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. Холледея [11]: 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 [12].

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.).

Различия между НКОЗ и МКОЗ в обеих исследуемых группах до и после операции находились в зоне значимости на сроке наблюдения 3, 6 и 12 мес. ($p \leq 0,01$). На сроке наблюдения 1 мес. различия были недостоверными ($p \geq 0,05$). 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 к 1 году после операции ее снижение составило 2,5 дптр и 1,5 дптр соответственно. Различие по данному признаку было статистически недостоверным на всех сроках наблюдения в обеих группах ($p \geq 0,05$). Постепенно от 1 мес. наблюдения до 1 года увеличился в обеих группах R_{min} .

Нами было отмечено также постепенное уменьшение пахиметрических показателей на ранних сроках наблюдения после операции. Потеря толщины роговицы на вершине кератоконуса к 1 мес. в 1-й группе составила в среднем 19 мкм, во 2-й группе — 12 мкм, при сроке 3 мес. — 6 и 4 мкм соответственно. Наши наблюдения согласуются с данными литературы, согласно которым на ранних сроках наблюдения после операции кросслинкинга роговичного коллагена отмечается компактизация стромы роговицы вследствие частичного апоптоза кератоцитов [13, 14]. К 6 мес. наблюдения наметилась стабилизация пахиметрических показателей и при обследовании через 1 год после операции определяется положительная динамика — в 1-й группе увеличение толщины роговицы составило в среднем 10 мкм, во 2-й — 5 мкм. Различие по данному признаку было статистически недостоверным на всех сроках наблюдения в исследуемых группах ($p \geq 0,05$).

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. Различие по данному признаку было статистически недостоверным на всех сроках наблюдения в исследуемых группах ($p \geq 0,05$), и только в группе после модифицированной методики кросслинкинга при сроке наблюдения 12 мес. оно находится в зоне значимости ($p \leq 0,01$). В контрольной группе до 6 мес. наблюдения не было отмечено отрицательной динамики ни по одному из наблюдаемых показателей, а НКОЗ и МКОЗ даже повысились на 0,2 и 0,1, соответственно, относительно исходного уровня. На более поздних сроках стала отмечаться слабоотрицательная динамика в изменении всех показателей, что связано с дальнейшим прогрессированием кератоконуса в контрольной группе (табл. 1). Исходная ПЭК во

Таблица 1.
Динамика в группах наблюдения

Показатели	Сроки наблюдения, мес.											
	1			3			6			12		
	Группы			Группы			Группы			Группы		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
ΔНКОЗ	-0,13	0,1	0,2	0,15	0,15	0,2	0,29	0,2	0,2	0,4	0,2	0,2
ΔМКОЗ	-0,28	0,41	0,1	0,26	0,31	0,1	0,42	0,53	0,53	0,51	0,53	0,53
ΔSEQ, дптр	0,5	0,6	0	-1,1	-1,0	0	-1,5	-1,5	-1,5	-2,0	-1,5	-1,5
ΔПахи-метрия, мкм	-19,0	-12,0	0	-6,0	-4,0	0	3,0	0	0	10	0	0
ΔK _{max} , дптр	1,6	-0,3	0	-1,0	-0,8	0	-1,5	-1,0	-1,0	-2,5	-1,0	-1,0
ΔR _{min} , мм	0,1	0,1	0	0,5	0,2	0	1,0	0,5	0,5	1,0	0,5	0,5
ΔSRI, дптр	-0,25	-0,15	0	0,15	0,25	-0,1	0,7	0,5	0,5	1,0	0,5	0,5
ΔSAI, дптр	0,15	0,25	-0,15	-0,1	-0,35	0,1	-0,5	-0,7	-0,7	-0,5	-0,8	-0,8

всех случаях была более 2200/мм². 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 через 1 год после операции отмечалось значительное улучшение как объективных, так и субъективных показателей. В 1-й группе пациентов, оперированных стандартным способом кросслинкинга, при сроке наблюдения 1 год отмечались более высокие НКОЗ и МКОЗ, более значимое снижение величины SEQ. Остальные критерии были сходны с таковыми у пациентов 2-й группы. В контрольной группе отмечалось повышение НКОЗ и МКОЗ на ранних сроках наблюдения на фоне конкурентного ухудшения показателей остроты зрения прооперированных глаз. Ухудшение всех исследуемых критериев в последующие 6-9 месяцев связано с дальнейшим прогрессированием кератоконуса.

Вывод

На 1 год после операции отмечалось значительное улучшение, как объективных, так и субъективных показателей в исследуемых группах пациентов после выполнения кросслинкинга роговичного коллагена классическим с полной механической дезэпителизацией и модифицированным с дозированной эксимерлазерной дезэпителизацией способами, со сравнимой клинической эффективностью обеих методик

ЛИТЕРАТУРА

1. Roe R.H., Lass J.H., Brown G.C. et al. The value-based medicine comparative effectiveness and cost-effectiveness of penetrating keratoplasty for keratoconus // *Cornea*. — 2008. — V. 27. — P. 1001-1007.

2. 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.

3. 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.

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. Spoerl E., Schreiber J., Hellmund K. et al. Crosslinking Effects in the cornea of Rabbits // *Ophthalmologie*. — 2000. — V. 97. — P. 203-206.

7. Spoerl E., Wollensak G., Seiler T. Increased Resistance of Crosslinked Cornea against Enzymatic Digestion // *Current Eye Research*. — 2004. — V. 29. — P. 35-40.

8. Spoerl E., Wollensak G., Dittert D. et al. Thermomechanical Behavior of Collagen-Crosslinked Porcine Cornea // *Ophthalmologica*. — 2004. — V. 218. — P. 136-140.

9. Wollensak G., Spoerl E., Seiler T. Riboflavin/Ultraviolet-A Induced Collagen— Crosslinking for the Treatment of Keratokonius // *Am. J. Ophthalmol.* — 2003. — V. 135. — P. 620-627.

10. Wollensak G., Wilsch M., Spoerl E. et al. Collagen Fiber Diameter in the Rabbit Cornea after Collagen Crosslinking by Riboflavin/UVA // *J. Cornea*. — 2004. — V. 23. — P. 503-507.

11. Holladay J.T., Prager T.C., Mean visual acuity // *Am. J. of Ophthalmol.* — 1991. — № 3. — P. 372-373.

12. Bland J.M., Butland B.K., Peacock J.L. et al. Statistics Guide for Research Grant Applicants // *St George's Hospital Medical School, London*. — 2009 — P. 41.

13. 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.

14. Kim W.J., Rabinowitz Y.S., Meisler D.M. et al. Keratocyte apoptosis associated with keratokonius // *Exp. Eye. Res.* — 1999. — V. 69. — P. 475-481.