

# ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ КЕРАТОКОНУСОМ И КЕРАТЭКТАЗИЯМИ

УДК 617.713–007.64–08

Поступила 2.10.2012 г.



**А.В. Золоторевский**, д.м.н., профессор, руководитель компании<sup>1</sup>;

**К.А. Золоторевский**, аспирант кафедры глазных болезней<sup>2</sup>;

**Э.Э. Абдуллаев**, MD, MBA, CEFT, директор по клиническому развитию и исследованиям<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ООО «АйЛаб», Москва, 127273, Березовая аллея, 5а;

<sup>2</sup>Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства, Москва, 125371, Волоколамское шоссе, 91;

<sup>3</sup>International Sight Restoration, Inc., Тампа, Флорида, США, 33618, 3808 Gunn Highway

**Цель исследования** — анализ экспериментальных и клинико-функциональных результатов лечения больных кератоконусом и вторичными кератэктазиями с использованием современных методов.

**Материалы и методы.** Экспериментальные исследования проведены на 15 глазах лабораторных животных, которым выполняли корнеальный кросслинкинг по цюрихскому протоколу. Были использованы мощности лазерного излучения в 0,37 Дж. Впоследствии, в сроки от 3 до 10 сут, животных забивали и осуществляли световую и электронную микроскопию оперированных роговиц.

Клинико-функциональные исследования проведены на 108 глазах 54 пациентов с первичным кератоконусом и вторичными кератэктазиями.

**Заключение.** Результаты исследования позволяют нам сформулировать следующий подход к лечению больных первичным кератоконусом и хирургически индуцированными кератэктазиями:

1) больным с I и II стадиями первичного конуса и I–III стадиями кератэктазий — персонализированный кросслинкинг и не ранее чем через 4 мес имплантация внутрироговичных имплантатов; после операции — коррекция мягкими контактными линзами;

2) при III стадии кератоконуса — кросслинкинг по цюрихскому протоколу и без гарантии существенного повышения остроты зрения, имплантация стромальных колец через 4 мес; коррекция мягкими контактными линзами. Больной должен быть предупрежден о возможности кератопластики;

3) при осложненном кератоконусе III–IV стадии и вторичной эктазии — плановая сквозная кератопластика.

**Ключевые слова:** кератоконус; кератэктазии; корнеальный кросслинкинг.

## English

## Experience in Treatment of Patients with Keratoconus and Keratectasia

**A.V. Zolotarevsky**, D.Med.Sc., Professor, Company Executive<sup>1</sup>;

**K.A. Zolotarevsky**, Postgraduate, the Department of Eye Diseases<sup>2</sup>;

**E. Abdullayev**, MD, MBA, CEFT, Director of Clinical Development and Research<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Lab, Beregovaya alleya, 5a, Moscow, Russian Federation, 127273;

<sup>2</sup>Institute of Advanced Training of Federal Medical-Biological Agency, Volokolamskoe shosse, 91, Moscow, Russian Federation, 125371;

<sup>3</sup>International Sight Restoration, Inc., 3808 Gunn Highway, Tampa, Florida, USA, 33618

**The aim of the investigation** was to analyze experimental and clinical functional results of treatment of patients with keratoconus and secondary keratectasia using modern techniques.

**Materials and Methods.** We carried out experimental researches on 15 eyes of experimental animals. The animals underwent corneal cross-linking according to Zurich protocol. We used laser radiation of 0.37 J. Further, on day 3 to 10, the animals were sacrificed, and we performed light and electron microscopy of the operated corneas.

Clinical functional study was carried out on 108 eyes of 54 patients with primary keratoconus and secondary keratectasia.

**Conclusion.** The findings suggest the following approach to treatment of patients with primary keratoconus and surgery-induced keratectasias:

1) patients with I and II stages of primary keratoconus and stages I–III keratectasias — personalized cross-linking, and no earlier than 4 months later — implantation of intracorneal implants; after surgery — correction by soft contact lenses;

2) stage III keratoconus patients — cross-linking according to Zurich protocol, with no guarantee of significant improvement of acuity of vision — implantation of stromal rings in 4 months; correction by soft contact lenses. A patient is to be warned of possible keratoplasty;

Для контактов: Золоторевский Андрей Валентинович, тел. моб. +7 916-324-04-05; e-mail: avz148@yandex.ru

3) in complicated III-IV stage keratoconus and secondary ectasia — planned penetrating keratoplasty.

**Key words:** keratoconus; keratectasia; corneal cross-linking.

В настоящее время практически во всех странах мира наблюдается неуклонный рост числа больных кератоконусом [1]. Причем данная закономерность обусловлена не только увеличением распространенности первичной заболеваемости этой патологией, но и появлением пациентов с вторичными эктазиями роговицы после ранее проведенных операций по технологии Lasik. Таких пациентов на основании сходных клинических и функциональных расстройств также относят к больным кератоконусом (вторичным). Появление новых методов физиотерапевтического лечения кератоконуса (корнеальный кросслинкинг — ККЛ) [2], расширение возможностей контактной коррекции и внутривитреальной имплантации обуславливают актуальность формирования новых подходов к лечению данных групп пациентов [3–5].

**Цель исследования** — анализ экспериментальных и клиничко-функциональных результатов лечения больных кератоконусом и вторичными кератэктазиями с использованием современных методов.

**Материалы и методы.** Экспериментальные исследования проведены на 15 глазах лабораторных животных, которым выполняли ККЛ по цюрихскому протоколу. При проведении исследования неукоснительно соблюдались этические принципы, установленные Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (принятой в Страсбурге 18.03.1986 г. и подтвержденной в Страсбурге 15.06.2006 г.).

Были использованы мощности лазерного излучения в 0,37 Дж. Впоследствии, в сроки от 3 до 10 сут, животных забивали и осуществляли световую и электронную микроскопию оперированных роговиц.

Клиничко-функциональные исследования проведены на 108 глазах 54 пациентов с первичным кератоконусом и вторичными кератэктазиями (см. таблицу). Большинство оперированных пациентов с первичным кератоконусом (40%) были в возрасте от 21 до 40 лет; с вторичными кератэктазиями (70%) — от 31 до 40.

Всем пациентам проводили рутинные и специальные клиничко-функциональные обследования. К специальным мы относили: оптическую и ультразвуковую кератопахиметрию, кератотопографию, определение роговичного гистерезиса. Последний показатель позволяет в условных единицах определить значение прочностно-механических характеристик роговицы: в норме значение показателя — 9 ед.

**Результаты и обсуждение.** Анализ экспериментальных данных показал, что при заявленной мощности облучения в роговицах исследуемых животных на 3–5-е сутки начинали формироваться структурные изменения в коллагеновых фибриллах стромы, которые локализовались во всех отделах стромы и касались создания межволоконных «мостиков» по типу «конец в конец», «конец в бок» и «бок в бок». При этом мы не обнаружили в оперированных тканях изменений ожогового или дистрофического характера [6].

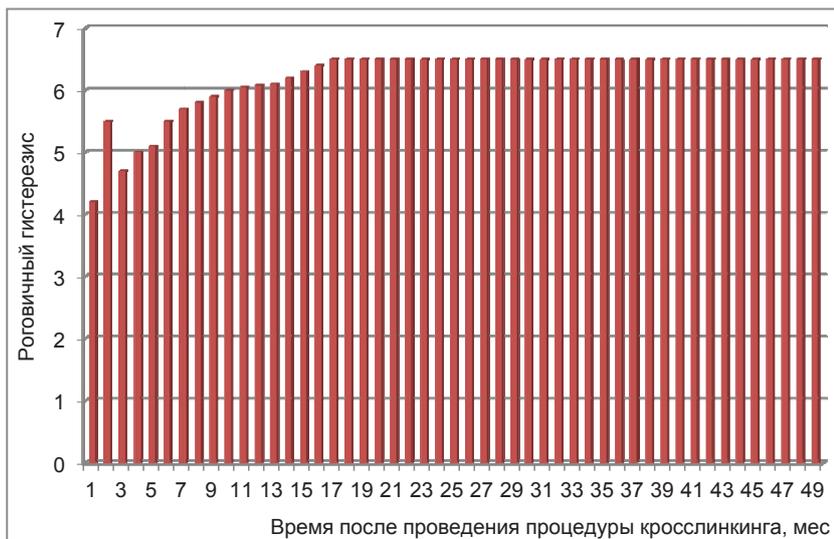
При анализе возраста оперированных лиц обращает на себя внимание рост числа больных первичным кератоконусом старше 50 лет. Подобная тенденция «старения» нозологии наметилась в последнее десятилетие. Особенностью клиничского течения заболевания у таких больных является длительное сохранение нормального или субнормального значений толщины роговицы в центре (470–530 мкм), формирование оси регулярного астигматизма (>3,5 Д по данным кератотопографии) при отсутствии выраженного локального очага эктазии, существенное снижение остроты зрения, не связанное с характером и выраженностью рефракционных расстройств.

Рост или снижение роговичного гистерезиса свидетельствуют об увеличении или понижении упругости и эластичности роговичной ткани. Из результатов изменения его величины у оперированных больных до и после проведенного кроссликинга следует, что в ближайшем постоперационном периоде после проведенного ККЛ значения роговичного гистерезиса возрастали (рис. 1). По нашему мнению, это связано с максимальным уплотнением волокон коллагена и увеличением механической прочности всей роговицы [7]. В отдаленном послеоперационном периоде значения роговичного гистерезиса оставались неизменными либо незначительно снижались по сравнению с аналогичными показателями в ближайшем послеоперационном периоде. Мы считаем, что такие изменения могли быть связаны с незначительным разволокнением волокон коллагена роговицы и снижением ее механической прочности [7, 8].

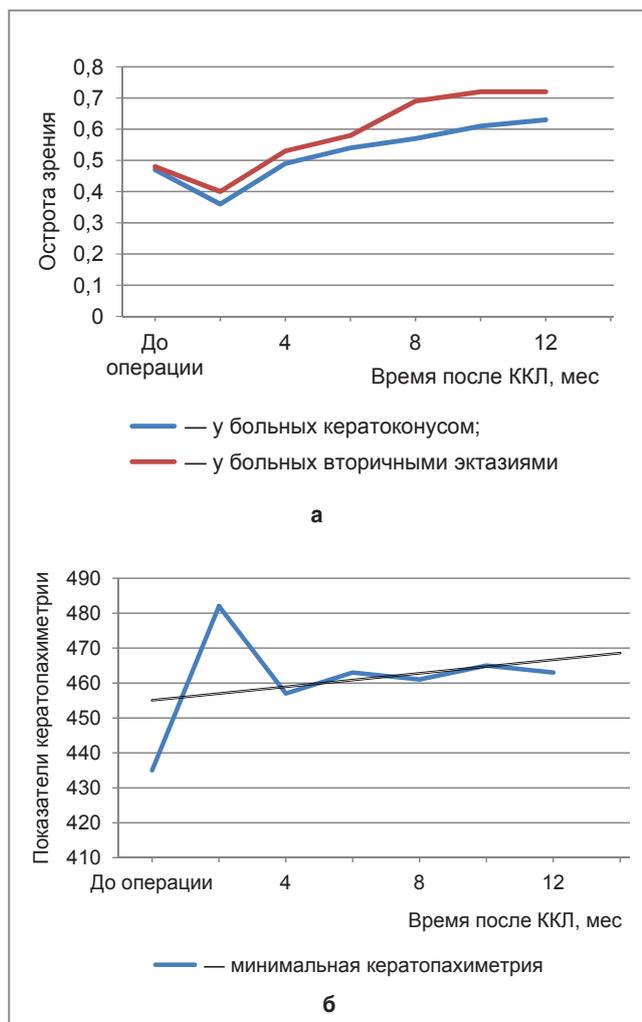
Следует особо подчеркнуть, что значения роговичного гистерезиса как в ближайшем, так и отдаленном постоперационных периодах после проведенного ККЛ были у всех больных больше, чем аналогичный показатель до операции. Этот факт, по нашему мнению, является дополнительным подтверждением эффектив-

**Возрастной и половой состав оперированных больных**

Вид патологии	Возраст, лет													
	>20		21-30		31-40		41-50		51-60		61-70		>70	
	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж
Первичный кератоконус	5	4	6	5	4	2	7	4	3	0	1	0	2	0
Вторичная эктазия роговицы	0	0	1	2	3	5	0	0	0	0	0	0	0	0



**Рис. 1.** Изменения роговичного гистерезиса у больных до операции, в ближайшем и отдаленном послеоперационных периодах после проведенного кроссликинга



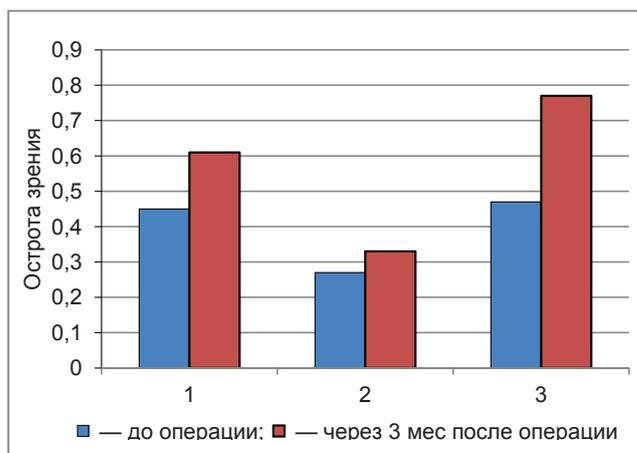
**Рис. 2.** Динамика изменения максимальной остроты зрения после ККЛ (а) и минимальной кератопахиметрии (б) у оперированных больных. Минимальная кератопахиметрия — значение параметра на вершине эктазии

ности проведенного лечения у таких больных.

ККЛ был выполнен на глазах больных первичным кератоконусом и вторичными кератэктазиями. Мы использовали персонализированный ККЛ. Эта модификация технологии за счет формирования оптических масок позволяет проводить облучение только эктазированных участков роговицы, сохраняя интактными перифокальные зоны, что снижает травматичность вмешательства.

Анализ данных максимальной остроты зрения у всех пациентов после проведенного ККЛ свидетельствует о росте этого показателя (рис. 2). Однако статистически значимо лучше острота зрения восстанавливалась у больных вторичными эктазиями роговицы. Максимальных значений показатель достигал к 4–6-му месяцу после процедуры, т.е. после полного исчезновения хейза и оптимизации состояния передней поверхности роговицы. Толщина роговицы непосредственно после ККЛ (до 2 мес) существенно увеличивалась, что, вероятно, могло быть связано с кратковременным межуточным отеком стромы. Однако в дальнейшем этот показатель стабилизировался на повышенных значениях по сравнению с исходными: от 12 до 25%. Следует отметить, что при сроках наблюдения до 36 мес после проведенного ККЛ рефракционные показатели роговицы были стабильны.

Имплантация стромальных имплантатов была проведена на 52 глазах 37 больных. Имплантировали полукольца 120° толщиной 180–240 мкм. Формирование тоннеля осуществляли вручную по принятой технологии [9]. Оценка степени восстановления остроты зрения у оперированных больных (рис. 3) показала, что максимальное повышение остроты зрения произошло в



**Рис. 3.** Максимальная острота зрения в сроки более 2 мес после имплантации стромальных сегментов: 1 — у больных кератоконусом I–II стадии; 2 — у больных кератоконусом III стадии; 3 — у больных вторичными кератэктазиями

группах с I–II стадиями кератоконуса и вторичными кератэктазиями. При III стадии кератоконуса имплантация стромальных сегментов была недостаточно эффективной. К осложнениям данного метода лечения следует отнести оголение стромальных сегментов в сроки от 1 до 5 мес (9 глаз). Во всех случаях протрузия имплантата была у пациентов с первичным кератоконусом. Мы считаем, что удаление имплантата в сроки более 3–4 мес после имплантации не является осложнением. Это связано с тем, что за указанный период вокруг имплантатов формируется рубцовый футляр, который самостоятельно удерживает заданную форму роговицы даже при отсутствии имплантата.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что первичный кератоконус и вторичные эктазии роговицы — это разные нозологические формы. Несмотря на то, что клинически и функционально обе патологии проявляются одинаково, они имеют различный этиопатогенез. Первичный кератоконус — это врожденное дистрофическое заболевание роговицы, вероятно, генетически детерминированное. У этих больных нарушается структура всей стромы роговицы и ее прочностно-механические характеристики по всей поверхности. В зоне наибольших изменений формируется вершина эктазии конуса. Проведение ККЛ и внедрение стромальных имплантатов не способны существенно повысить остроту зрения у таких больных, особенно при развитом конусе III стадии. Пациенты с вторичными эктазиями имеют практически мало измененную структуру роговицы. Изменение формы роговицы у них хирургически индуцированное, в то время как перифокальная часть практически не изменяется. Этим обусловлена выявленная закономерность более эффективного лечения кератэктазий по сравнению с первичным кератоконусом.

В случае неэффективности названных способов лечения, непереносимости контактной коррекции пациентам проводили сквозную субтотальную кератопластику [10]. В качестве донорского материала использовали консервированную ткань. Доноров отбирали среди лиц, умерших в возрасте не более 75 лет, не страдавших глазными заболеваниями. Срок забора материала — до 12 ч после смерти. Одновременно с энуклеацией забирали венозную кровь для проведения экспресс-диагностики на ВИЧ, гепатит В и С, RW. Консервации подвергались исключительно ткани, изъятые у неинфицированных доноров. Процесс консервации осуществляли после стерилизации глазного яблока в 1% растворе бетадина, в стерильных условиях, стерильным хирургическим инструментарием. Иссекали роговично-склеральный комплекс диаметром 14–15 мм. Последний помещали в особый контейнер с ложем для лоскута и заливали синтетическим консервирующим раствором Eusol-C. Контейнер герметично упаковывали и хранили при температуре +2...+8°C до 14 дней.

Проведенные исследования трансплантата показали, что в течение всего периода хранения не происходило набухания ткани: по данным кератопахиметрии,

толщина была не более 600 мкм (587,00±0,11). Кроме того, сохранялась высокая эндотелиальная плотность трансплантата — 2578,0±136,0 кл./мм<sup>2</sup>.

Всего выполнено 53 операции сквозной кератопластики большим первичным кератоконусом. Все операции проводили по принятой технологии с использованием трепанов типа Varon диаметром 4,5–6,5 мм [11]. Операции прошли без осложнений. В одном случае развилась острая болезнь трансплантата и на 3-и сутки было выполнено повторное вмешательство. При сроках наблюдения до 1,5 года у всех оперированных пациентов отмечено прозрачное приживление трансплантата.

Развитие проблемы кератопластики в нашей стране сдерживается отсутствием донорского материала. Преодолению подобных трудностей, по нашему мнению, служит создание глазных банков, которые осуществляют консервацию ткани. Консервированная роговица, так же как и склера, могут найти свое клиническое применение в любом офтальмологическом стационаре.

**Заключение.** Результаты исследования позволяют нам сформулировать следующий подход к лечению больших первичным кератоконусом и хирургически индуцированными кератэктазиями:

- 1) большим с I и II стадиями первичного конуса и I–III стадиями кератэктазий — персонализированный кросслинкинг и не ранее чем через 4 мес — имплантация внутрироговичных имплантатов; после операции — коррекция мягкими контактными линзами;
- 2) при III стадии кератоконуса — кросслинкинг по цюрихскому протоколу и без гарантии существенного повышения остроты зрения — имплантация стромальных колец через 4 мес; коррекция мягкими контактными линзами. Больной должен быть предупрежден о возможности кератопластики;
- 3) при осложненном кератоконусе III–IV стадии и вторичной эктазии — плановая сквозная кератопластика.

## Литература

1. Stephen Tuft. Epidemiology of keratoconus. In: EuroKeratoConus II congress. Abstracts. France; 2011; p. 84–86.
2. Caporossi A., Baiocchi S., Mazzotta C., Traversi C., Caporossi T. Parasurgical therapy for keratoconus by riboflavin-ultraviolet type A rays induced cross-linking of corneal collagen: preliminary refractive results in an Italian study. J Cataract Refract Surg 2006 May; 32(5): 837–845.
3. Michael Belin. Role of corneal tomography and biomechanics for diagnosis, prognosis and treatment planning of ectatic diseases. In: EuroKeratoConus II congress. Abstracts. France; 2011; p. 35–37.
4. Егорова Г.Б. Контактная коррекция кератоконуса и оценка ее эффективности. Вестник оптометрии 2004; 2: 31–33.
5. Мурова Л.Х. Коррекция кератоконуса жесткими контактными линзами. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Уфа; 2005.
6. Wollensak G., Spoerl E., Wilsch M., Seiler T. Keratocyte apoptosis after corneal collagen cross-linking using riboflavin/UVA treatment. Cornea 2004 Jan; 23(1): 43–49.
7. Spoerl E., Wollensak G., Seiler T. Increased resistance of crosslinked cornea against enzymatic digestion. Curr Eye Res 2004 Jul; 29(1): 35–40.
8. Seiler T. Corneal cross-linking-induced stromal demarcation line. Cornea 2006 Oct; 25(9): 1057–1059.

9. Jorge Alio. Refractive surgery in the keratoconic patients. In: *EuroKeratoConus II. Congress. Abstracts. France; 2011.*

10. Горскова Е.Н., Севостьянов Е.Н. Визуальные исходы сквозной кератопластики у больных кератоконусом на разных стадиях заболевания. *Глаз* 1998; 3: 6–11.

11. Каспарова Е.А. Особенности постоперационной терапии у пациентов, перенесших сквозную кератопластику по поводу кератоконуса. В кн.: *Актуальные вопросы офтальмологии. Материалы юбил. всерос. конф., посвящ. 100-летию городской глазной больницы им. Алексеевых. М: НИИ глазных болезней им. Гельмгольца; 2002; Ч. 2; с. 17–20.*

## References

1. Stephen Tuft. Epidemiology of keratoconus. In: *EuroKeratoConus II congress. Abstracts. France; 2011; p. 84–86.*

2. Caporossi A., Baiocchi S., Mazzotta C., Traversi C., Caporossi T. Parasurgical therapy for keratoconus by riboflavin-ultraviolet type A rays induced cross-linking of corneal collagen: preliminary refractive results in an Italian study. *J Cataract Refract Surg* 2006 May; 32(5): 837–845.

3. Michael Belin. Role of corneal tomography and biomechanics for diagnosis, prognosis and treatment planning of ectatic diseases. In: *EuroKeratoConus II congress. Abstracts. France; 2011; p. 35–37.*

4. Egorova G.B. Kontaknaya korrektsiya keratokonusa i otsenka ee effektivnosti [Contact correction of keratoconus and its efficiency assessment]. *Vestnik optometrii — Optometry Reporter* 2004; 2: 31–33.

5. Murova L.Kh. *Korrektsiya keratokonusa zhestkimi kontaktnymi linzami. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk [Keratoconus correction by rigid contact lenses. Abstract for Dissertation for the degree of Candidate of Medical Science]. Ufa; 2005.*

6. Wollensak G., Spoerl E., Wilsch M., Seiler T. Keratocyte apoptosis after corneal collagen cross-linking using riboflavin/UVA treatment. *Cornea* 2004 Jan; 23(1): 43–49.

7. Spoerl E., Wollensak G., Seiler T. Increased resistance of crosslinked cornea against enzymatic digestion. *Curr Eye Res* 2004 Jul; 29(1): 35–40.

8. Seiler T. Corneal cross-linking-induced stromal demarcation line. *Cornea* 2006 Oct; 25(9): 1057–1059.

9. Jorge Alio. Refractive surgery in the keratoconic patients. In: *EuroKeratoConus II. Congress. Abstracts. France; 2011.*

10. Gorskova E.N., Sevost'yanov E.N. Vizual'nye iskhody skvoznoy keratoplastiki u bol'nykh keratokonusom na raznykh stadiyakh zabolevaniya [Visual outcomes of penetrating keratoplasty in patients with keratoconus at various stages of the disease]. *Glaz — Eye* 1998; 3: 6–11.

11. Kasparova E.A. Osobennosti postoperatsionnoy terapii u patsientov, perenesshikh skvoznuyu keratoplastiku po povodu keratokonusa. V kн.: *Aktual'nye voprosy oftal'mologii. Materialy yubil. Vseros. konf., posvyashch. 100-letiyu gorodskoy glaznoy bol'nitsy im. Alekseevykh* [Characteristics of postoperative therapy in patients after penetrating keratoplasty for keratoconus. In: *Topical ophthalmological issues. Proceedings of jubilee all-Russian conference on centenary of city eye hospital named after V.A. and A.A. Alekseev*]. Moscow: NII glaznykh bolezney im. Gel'mgol'tsa; 2002; Part 2; p. 17–20.