

ПАТОЛОГИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНО-ТКАННЫХ ОБОЛОЧЕК ГЛАЗА. КЕРАТОКОНУС

Л. Н. БОРИСКИНА, Е. Г. СОЛОДКОВА

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ КРОССЛИНКИНГА РОГОВИЧНОГО КОЛЛАГЕНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО КЕРАТОКОНУСА ПО ОТДАЛЕННЫМ РЕЗУЛЬТАТАМ

Волгоградский филиал ФГБУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. С. Н. Федорова» Минздрава России,
Россия, 400138, г. Волгоград, ул. им. Землячки, 80. Тел. (8442) 58-16-44. E-mail: balalin@isee.ru

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 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. Отмечены 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.

Ключевые слова: кросслиндинг роговичного коллагена, кератоконус.

L. N. BORISKINA, E. G. SOLODKOVA

CORNEAL COLLAGEN CROSSLINKING SAFETY EVALUATION IN TREATMENT OF PROGRESSIVE KERATOCONUS BASING ON REMOTE POSTOPERATIVE RESULTS

S. Fyodorov eye microsurgery federal state institution, Volgograd branch,
Russia, 400138, Volgograd, Zemlyachky str., 80. Tel. (8442) 58-16-44. E-mail: balalin@isee.ru

Safety and efficiency of two corneal collagen crosslinking (CXL) techniques was brought to comparative analysis. CXL was performed in 25 patients with progressive keratoconus: 9 patients (9 eyes) underwent a conventional CXL; 16 patients (16 eyes) had a modified CXL which novelty consisted of a depth-metered deepithelialization performed by excimer laser with on-line pachymetry Schwind Amaris (Germany). UV-A exposure was made by means of «UV-X» device (version 1000) (IROC Inc., Switzerland). All patients were prescribed to wear silicon-hydrogel soft contact lenses until a complete epithelial recovery. Improvement of NCVA, BCVA, topographic parameters, pachymetric values along with integrity of endothelial cell density was registered in all the cases which allows concluding that both CXL methods are safe.

Key words: corneal collagen crosslinking, keratoconus.

Проблема прогрессирующей кератэктазии, как первичной, так и ятрогенной, остается весьма актуальной в современной офтальмологии [2]. Сквозная и послойная кератопластика, считающаяся наиболее эффективным способом лечения прогрессирующей кератэктазии, в том числе кератоконуса, к сожалению, имеет ряд недостатков, таких как высокая травматичность, зависимость от наличия донорского материала, высокие требования к квалификации хирурга, непредсказуемость течения раннего и позднего послеоперационного периода [9, 3, 7]. Благодаря работам А. Ferrara и соавт. (1995), J. Colin и соавт. (2000) в широкую клиническую практику внедрена методика имплантации интрастромальных сегментов, благодаря чему появилась возможность не только стабилизировать процесс прогрессирования кератоконуса, но и изменять кривизну

роговицы, осуществлять коррекцию астигматического компонента [4, 5]. Данная методика, будучи высокоэффективной, безопасной и предсказуемой, имеет ограниченное применение, т. к. требует наличия в клинике необходимого высокотехнологического 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 роговичного коллагена, разработанного группой исследователей из Дрезденского университета [13, 14], под местной инстилляционной анестезией механически шпателем удаляется эпителий в зоне диаметром 7–9 мм, в течение 20–30 минут инстиллируется

0,1%-ный раствор рибофлавина на 20%-ном 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. С. Н. Федорова» помимо классической проводится модифицированная авторская методика кросслинкинга роговичного коллагена (патент РФ на изобретение от 27.11.2011 г. № 2434616), 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 [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 – оценить безопасность 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 МНТК «Микрохирургия глаза» им. С. Н. Федорова» с 2009 по 2010 г. по поводу кератоконуса I–III степени. Исследовались 2 группы пациентов: 1-я включала пациентов, оперированных стандартным способом кросслинкинга роговичного коллагена, – 9 человек, 9 глаз, средний возраст группы 27 лет (от 13 до 38 лет), мужчин – 5, женщин – 4; 2-я группа – пациенты, оперированные модифицированным способом кросслинкинга, – 16 человек, 16 глаз, средний возраст 27 лет (от 18 до 55 лет), мужчин – 15, женщин – 1. Перед и после операций всем пациентам проводилось расширенное офтальмологическое обследование, включающее визометрию с определением НКОЗ и МКОЗ для дали, авторефрактометрию, обследование с помощью Шаймпфлюг-анализатора переднего отрезка «Сириус» (Германия) как передней, так и задней поверхности роговицы, многоточечную пахиметрию, оптическую когерентную томографию переднего отрезка («ОСТ RS-3000», Япония), определение плотности эндотелиальных клеток (ПЭК), 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%-ного раствора тобрамицина по 1 капле 4 раза в день, после наступления полной реэпителизации роговицы – 0,1%-ного раствора дексаметазона по 1 капле 3 раза в течение трех недель. Перед операцией и в сроки наблюдения 1, 3, 6, 12 месяцев определялись следующие показатели: МКОЗ, НКОЗ, сферозэквивалент (SEQ), офтальмометрия на вершине кератоконуса (K_{max}), минимальный радиус кривизны роговицы (R_{min}), а также кератотопографические индексы: регулярности кривизны поверхности (SRI), асимметрии поверхности (SAI).

Результаты и обсуждение

В 1-й группе после стандартного кросслинкинга на сроке наблюдения 1 месяц отмечалось значительное снижение МКОЗ (изменение МКОЗ относительно дооперационной величины (Δ МКОЗ) составило -0,13). 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 (таблица). Различия между значениями НКОЗ и МКОЗ в обеих исследуемых группах до и после операций на сроке наблюдения 3, 6 и 12 месяцев были статистически достоверными ($p \leq 0,01$).

В обеих исследуемых группах на сроке 1 месяц отмечалась отрицательная динамика SEQ: в 1-й группе он увеличился на 0,5 дптр, во 2-й – на 0,6 дптр. В дальнейшем, к сроку наблюдения 3 месяца в обеих группах наметилась тенденция к уменьшению SEQ в сторону эметропизации, 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-му месяцу 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 на 1-й год после операции её снижение составило 2,5 и 1,5 дптр соответственно. Различия по данному признаку статистически достоверно на всех сроках наблюдения в обеих группах ($p \leq 0,05$). Постепенно от 1-го месяца наблюдения до 1 года увеличился в обеих группах R_{min} .

Также нами было отмечено постепенное уменьшение пахиметрических показателей на ранних сроках наблюдения после операции. Потеря толщины роговицы на вершине кератоконуса на 1-м месяце в 1-й группе составила в среднем 19 мкм, во 2-й группе – 12 мкм, на сроке 3 месяца – 6 и 4 мкм соответственно.

К 6 месяцам наблюдения наметилась стабилизация пахиметрических показателей, и при обследовании на 1-й 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 оказались статистически недостоверными на всех сроках наблюдения в исследуемых группах ($p \geq 0,05$). В обеих группах отмечались снижение SRI и увеличение SAI на сроке наблюдения 1 месяц. Положительная динамика в изменении этих показателей наметилась к сроку наблюдения 6 месяцев после операции. Различия по данному признаку статистически достоверно на всех сроках наблюдения в обеих исследуемых группах ($p \leq 0,05$). Исходная ПЭК во всех

Динамика в группах наблюдения

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

Примечание: Δ — разность между исходным и полученным значениями.

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

В обеих исследуемых группах после операций кросслинkingа роговичного коллагена при сроке наблюдения 1 месяц отмечалась отрицательная динамика по всем исследуемым показателям (более выраженная в группе после стандартной методики кросслинkingа роговичного коллагена) с их относительной стабилизацией к 3–6 месяцам наблюдения. Подобная тенденция в раннем послеоперационном периоде, на наш взгляд, определяется степенью выраженности травмы, получаемой пациентом при проведении операции кросслинkingа: при применении дозированной эксимерлазерной дезэпителизации выраженность операционной травмы меньше, период восстановления зрительных функций короче, нежели при применении полной механической дезэпителизации. Отмеченное нами увеличение величины сферозэквивалента рефракции, отрицательная динамика кератотопографических индексов, уменьшение пахиметрических показателей на сроке наблюдения 1–3 месяца связаны с проявлением эффекта «компактизации» роговицы в области кератоконуса. Данное предположение подтверждается офтальмобиомикроскопически: 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 линии» или «заднего стромального хейза», сохранявшегося на всех сроках наблюдения [6, 8]. При обследовании на 1-й год после операции отмечалось значительное улучшение как объективных, так и субъективных показателей. В 1-й группе пациентов, оперированных стандартным способом кросслинkingа, на сроке наблюдения 1 год отмечались более высокие НКОЗ и МКОЗ, более значимое снижение величины SEQ, обусловленные более выраженной компактацией роговицы на вершине кератоконуса. Остальные критерии были сходны с таковыми у пациентов 2-й группы.

Учитывая не только отсутствие снижения исследуемых показателей, но и проявление положительной динамики НКОЗ, МКОЗ, топографических индексов, пахиметрических значений, а также сохранение неизменной ПЭК во всех случаях можем считать оба варианта кросслинkingа роговичного коллагена безопасными, однако требуется дальнейшее наблюдение для сравнительной оценки клинической эффективности данных методов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Солодкова Е. Г., Ремесников И. А. Анализ отдаленных результатов кросслинkingа роговичного коллагена при лечении прогрессирующего кератоконуса // Практическая медицина. — 2012. — Т. 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 keratoconus: 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 keratoconus // 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., Knusche 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 keratoconus // Am. j. oftalmol. — 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.

Поступила 17.10.2012