

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ КРОССЛИНКИНГА РОГОВИЧНОГО КОЛЛАГЕНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО КЕРАТОКОНУСА

*Е. Г. Солодкова, В. П. Фокин, С. В. Балалин, И. А. Мелихова*

*ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Волгоградский филиал*

Исследовались 2 группы пациентов: 1-я группа включала пациентов, оперированных по поводу прогрессирующего кератоконуса классическим способом кросслинкинга роговичного коллагена — 25 человек (25 глаз), 2-я группа — пациентов, оперированных модифицированным способом кросслинкинга — 36 чел. (36 глаз). Быстрее реэпителизация роговицы происходила во 2-й группе. Гистоморфологические изменения были более выражены в 1-й группе на всех указанных сроках наблюдения. Модифицированная методика имеет более безопасный уровень гистоморфологических изменений роговицы после кросслинкинга роговичного коллагена.

*Ключевые слова:* кератоконус, кросслинкинг, модифицированная методика

DOI 10.19163/1994-9480-2017-2(62)-91-94

## THE EFFICACY AND SAFETY OF CORNEAL COLLAGEN CROSS-LINKING IN THE TREATMENT OF PROGRESSIVE KERATOCONUS

*E. G. Solodkova, V. P. Fokin, S. V. Balalin, I. A. Melikhova*

*Volgograd Affiliate of the Federal State Autonomous Institution «The S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Complex» of the Ministry of Public Health of the Russian Federation, Volgograd*

We studied two groups of patients of which 25 patients (25 eyes) were operated on for progressive keratoconus using corneal collagen crosslinking and 36 patients (36 eyes) were operated on for progressive keratoconus using a modified crosslinking technique. We found that corneal re-epithelialization was faster in the second group. The confocal microscopy showed that histomorphological changes were more pronounced in the first group at all stages of the follow-up period. The modified technique proved to be safer and caused fewer histomorphological changes in the cornea after corneal collagen crosslinking.

*Key words:* keratoconus, crosslinking, a modified technique.

Последнее десятилетие ознаменовалось появлением новых возможностей в лечении прогрессирующей кератэктазии [1, 4, 5]. 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. Наиболее востребованным, на сегодняшний день, способом лечения прогрессирующей кератэктазии, применяемым на начальных стадиях заболевания и позволяющим эффективно избежать кератопластики [6, 7], является кросслинкинг роговичного коллагена (КРК), предложенный в конце 90-х годов XX века группой авторов из Дрезденского университета [6—10]. По настоящее время офтальмохирургами ведется поиск возможных путей усовершенствования, оптимизации классической методики кросслинкинга, чтобы облегчить переносимость пациентами данной операции, повысить ее эффективность и безопасность [2, 3].

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить эффективность и безопасность модифицированной методики кросслинкинга роговичного коллагена в сравнении со стандартной по характеру изме-

нений клинических и морфологических показателей роговицы в раннем и отдаленном послеоперационном периоде.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ результатов выполнен у 61 пациента (61 глаз), оперированных в клинике Волгоградского филиала ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова» по поводу кератоконуса I—II степени с 2011 по 2013 гг. Классический способ кросслинкинга роговичного коллагена выполнен у 25 человек (25 глаз). Средний возраст группы составил ( $27 \pm 0,82$ ) лет (от 20 до 35 лет). Мужчин было 21 чел., женщин — 4 чел. (1-я группа наблюдения).

Модифицированная методика кросслинкинга выполнена у 36 человек (36 глаз). Средний возраст ( $26 \pm 0,66$ ) лет (от 18 до 55 лет). Мужчин было 30, женщин — 6 чел. (2-я группа наблюдения).

Перед и после операций на сроках наблюдения 1, 3, 6 и 12 месяцев пациентам проводилось расширенное офтальмологическое обследование, включающее визометрию с определением НКОЗ и МКОЗ для дали, авторефрактометрию, офтальмометрию на вершине кератоконуса ( $K_{max}$ ), многоточечную пахиметрию, оптическую когерентную томографию переднего отрезка (ОСТ RS-3000, Япония), офтальмобиомикроскопию, кератотопографическое обследование передней и задней

поверхностей роговицы с помощью Шаймпфлюг-анализатора «Сириус» (Германия), подсчет плотности эндотелиальных клеток (ПЭК), а также регистрацию гистоморфологических изменений роговицы различной локализации с помощью конфокальной микроскопии (Confoscan4, Nidek, Япония).

При проведении операции по модифицированной методике дозированной дезэпителизация осуществлялась с помощью эксимерного лазера с опцией интраоперационной он-лайн пахиметрии «Швинд-Амарис» (Германия) с использованием разработанной диафрагмирующей решетки (патент РФ на изобретение № «Способ лечения кератоконуса и инструмент для его осуществления» от 18.06.2015 г. На этапе насыщения роговицы раствором рибофлавина используется пластиковый воронкообразный векорасширитель, устанавливаемый на поверхность глазного яблока перилимбально и заполняемый 0,5—1,0 мл 0,1%-м раствором рибофлавина (патент РФ на изобретение № от 19.02.2012 г). Ультрavioletовое облучение осуществлялось с помощью прибора «UV-X»-версия 1000» (Швейцария). До наступления реэпителизации всем пациентам назначались силикон-гидрогелевые мягкие контактные линзы.

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 ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Длительность этапа насыщения роговицы раствором рибофлавина при выполнении стандартной методики составила  $(30,2 \pm 0,5)$  минут; при выполнении модифицированной методики —  $(15,1 \pm 0,5)$  минут. Необходимость дополнительных инстилляций раствора анестетика при модифицированной методике была в 3,7 раза ниже, чем при выполнении стандартной технологии. Так, в 1-й груп-

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

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

В таблице 1 различия между средними значениями НКОЗ в 1-й группе было статистически достоверным 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 в срок 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 (табл. 1, 2) 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 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.

Различия 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 ( $t = 2,3$ ,

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	$0,15 \pm 0,04^*$	$0,125 \pm 0,020^*$	$0,21 \pm 0,03^*$	$0,26 \pm 0,05^{**}$	$0,35 \pm 0,07^{**}$
МКОЗ	$0,30 \pm 0,08^*$	$0,36 \pm 0,04^*$	$0,45 \pm 0,05^*$	$0,48 \pm 0,05^{**}$	$0,50 \pm 0,05^{**}$
К центр.	$47,7 \pm 1,6^*$	$48,0 \pm 1,5$	$46,0 \pm 1,35^*$	$45,4 \pm 1,1^*$	$43,5 \pm 1,0^{**}$
К верш.	$59,1 \pm 2,2^*$	$59,9 \pm 2,6^*$	$58,7 \pm 2,9^*$	$58,5 \pm 2,5^*$	$56,5 \pm 2,0^{**}$
Пахиметр. центр	$456,0 \pm 14,6^*$	$420,0 \pm 13,6^{**}$	$420,0 \pm 14,7^{**}$	$412,0 \pm 9,7^{**}$	$420,0 \pm 8,0^{**}$
Пахиметр. вершина	$440,0 \pm 16,3^*$	$394,0 \pm 12,0^{**}$	$391,0 \pm 11,3^{**}$	$391,0 \pm 9,2^{**}$	$395,0 \pm 7,0^{**}$
ПЭК	$2669 \pm 80^*$	$2651 \pm 85^*$	$2686 \pm 80^*$	$2763 \pm 70^*$	$2640 \pm 70^*$

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

**Средние значения показателей НКОЗ, МКОЗ, пахиметрии и конфокальной микроскопии роговицы у пациентов 2 группы при динамическом наблюдении**

Показатели	До операции	После операции			
		1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.
НКОЗ	0,130 ± 0,025*	0,180 ± 0,027*	0,19 ± 0,026*	0,250 ± 0,034**	0,33 ± 0,04**
МКОЗ	0,40 ± 0,04*	0,40 ± 0,03*	0,45 ± 0,03*	0,50 ± 0,03**	0,87 ± 0,18**
К центр.	48,8 ± 0,9*	49,9 ± 0,8*	47,7 ± 1,5*	46,5 ± 0,8*	46,0 ± 0,8**
К верш.	57,2 ± 0,9*	57,9 ± 0,9*	57,0 ± 0,8*	56,0 ± 0,9*	54,5 ± 0,8**
Пахиметр. центр	473,0 ± 5,2*	450,0 ± 5,7**	451,0 ± 5,6**	457,0 ± 6,4**	458,0 ± 5,2**
Пахиметр. вершина	458,0 ± 4,0*	425,0 ± 4,4**	420,0 ± 4,0**	419,0 ± 4,0**	424,0 ± 5,7
ПЭК	2541 ± 35*	2523 ± 35*	2530 ± 40*	2519 ± 35*	2543 ± 40*

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

$p < 0,05$ ). Постепенное снижение офтальмометрических показателей связано с возникающими и нарастающими со временем процессами компактизации стромы роговицы после КРК. Повышение НКОЗ в обеих группах обусловлено уменьшением рефракции в оптической зоне (табл. 1, 2).

На сроках наблюдения от 1 до 6 мес было отмечено значительное уменьшение пахиметрических показателей после операции в обеих группах (более выраженное в 1 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 мес ( $t = 2,5$ ;  $p < 0,05$ ) 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 ( $t = 2,0$ ;  $p < 0,05$ ).

Исходная ПЭК во всех случаях в 1-й группе была более 2500/мм<sup>2</sup>, во 2-й — более 2600/мм<sup>2</sup>. После лечения не было отмечено ни одного случая изменения данного показателя.

Уже на сроке наблюдения 1 месяц у пациентов при офтальмомобиомикроскопии, 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» [13—16]. На данном сроке глубина залегания «демаркационной линии» у пациентов 1-й группы составила в среднем (225 ± 3,0) мкм, у пациентов 2-й группы — (256 ± 3,5) мкм.

На сроках наблюдения 3, 6 и 12 мес при проведении ОКТ роговицы было отмечено, что глубина залегания

«демаркационной линии» постепенно уменьшалась, то есть «стромальный хейз» постепенно перемещался к передним слоям. Так, на сроке наблюдения 3 мес глубина его составила в 1 и 2-й группе — (220 ± 2,0) и (239 ± 3,0) мкм, на 6 мес — (219 ± 1,0) и (231 ± 1,0) мкм, на 12 мес (215 ± 1,0) и (217 ± 1,0) мкм соответственно.

Степень выраженности эпителиопатии, отека роговицы и фибропластических изменений во 2-й группе была достоверно ниже через 3 мес наблюдения по сравнению с результатами у пациентов 1-й группы ( $t > 2,0$ ;  $p < 0,05$ ).

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 (0,25 и 0,36 % соответственно), 1 случай длительной реэпителизации (0,36 %), а также появление грубых фибропластических изменений, потребовавших продолжительного лечения, которые были отмечены в 1-й группе после проведения стандартной методики кросслинкинга (0,36 %).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проявление положительной динамики после операции НКОЗ, МКОЗ, неизменной ПЭК во всех случаях позволяет считать оба варианта кросслинкинга роговичного коллагена безопасными, со сравнимой клинической эффективностью. Однако, имея более выраженную положительную динамику по МКОЗ во второй группе наблюдения, более мягкое для пациентов течение раннего послеоперационного периода, а также наличие достаточного и безопасного уровня гистоморфологических изменений роговицы после КРК, можно говорить о предпочтении модифицированной методики для лечения прогрессирующего кератоконуса.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Фейнбаум К. Современные аспекты этиопатогенеза и лечения кератоконуса // Офтальмохирургия. — 2011. — № 3. — С. 80—83.
2. Солодкова Е.Г., Ремесников И.А. Анализ отдаленных результатов кросслинкинга роговичного коллагена при лече-

## REFERENCES

1. Fejnbaum K. Sovremennye aspekty jetiopatogeneza i lechenija keratokonusa // Oftal'mohirurgija. — 2011. — № 3. — S. 80—83.
2. Solodkova E.G., Remesnikov I.A. Analiz otdalennyh rezul'tatov krosslinkinga rogovichnogo kollagena pri lechenii

нии прогрессирующего кератоконуса // Практическая медицина. — 2012. — Т. 1. — С. 118—120.

3. Солодкова Е. Г., Борискина Л. Н., Ремесников И. А. Сравнительный анализ способов лечения кератоконуса // VI Всероссийская научная конференция молодых ученых в рамках научно-практической конференции «Федоровские чтения — 2011». Сборник тезисов. — М., 2011. — С. 229—231.

4. Rabinowitz Y. S. Keratokonus // Survey of ophthalmology. — 1998. — Vol. 42. — P. 297—319.

5. Pinelli R. C3-R treatment opens new frontiers for keratoconus and corneal ectasia // Eyeward. — 2007. — Vol. 34. — P. 36—39.

6. Bahar I., Kaiserman I., Srinivasan S., et al. Comparison of three different techniques of corneal transplantation for keratoconus // Int. Ophthalmol. — 2008. — Vol. 28. — P. 141—146.

7. Colin J., Cochner B., Savary G., et al. Correcting keratoconus with intracorneal rings // J. Cataract. Refract. Surg. — 2000. — Vol. 26. — P. 1117—1122.

8. Spoerl E., Schreiber J., Hellmund K., Seiler T., Knuschke P. Crosslinking Effects in the cornea of Rabbits // Ophthalmol. — 2000. — Vol. 97. — P. 203—206.

9. Wollensak G., Spoerl E., Seiler T. Riboflavin/Ultraviolet-A Induced Collagen Cross-linking for the Treatment of Keratokonus // Am. J. Ophthalmol. — 2003. — Vol. 135. — P. 620—627.

10. Wollensak G., Wilsch M., Spoerl E., Seiler T. Collagen Fiber Diameter in the Rabbit Cornea after Collagen — Crosslinking by Riboflavin/UVA // J. Cornea. — 2004. — Vol. 23. — P. 503—507.

11. Wollensak G., Wilsch M., Spoerl E., Seiler T. Collagen Fiber Diameter in the Rabbit Cornea after Collagen- Crosslinking by Riboflavin/UVA // J. Cornea. — 2004. — Vol. 23 (5) — P. 503—507

12. Kaya V., Utin C. A., Yilmaz O. F. Efficacy of Corneal Collagen Cross-linking Using a Custom Epithelial Debridement Technique in Thin Corneas: A confocal Microscopy Study // J of Refract Surg. — 2011. — Vol. 27 (6). — P. 444—50.

13. Li Y., Meisler D. M., Tang M. Keratoconus diagnosis with optical coherence tomography pachymetry mapping // Ophthalmology. — 2008. — Vol. 115 (12): — P. 2159—66.

14. Efron N., Hollingsworth J. New perspectives on keratoconus as revealed by corneal confocal microscopy // Clin. Exp. Optom. — 2008. — Vol. 91 (1). — P. 34—35.

15. Mazzotta C., Balestrazzi A., Biaocchi S., et al. Stromal haze after combined riboflavin-UVA corneal collagen cross-linking in keratokonus: in vivo confocal microscopic evaluation // Clin. Experiment Ophthalmol. — 2007. — Vol. 35. — P. 580—582.

16. Raiskup F., Hoyer A., Spoerl E. Permanent corneal haze after riboflavin-UVA-induced cross-linking in keratokonus // J. Refract. Surg. — 2009. — Vol. 25. — P. 824—828.

progressirujushhego keratokonusa // Prakticheskaja medicina. — 2012. — Т. 1. — С. 118—120.

3. Solodkova E. G., Boriskina L. N., Remesnikov I. A. Sravnitel'nyj analiz sposobov lechenija keratokonusa // VI Vserossijskaja nauchnaja konferencija molodyh uchenyh v ramkah nauchno-prakticheskoy konferencii «Fedorovskie chtenija -2011». Sbornik tezisov. — M., 2011. — S. 229—231.

4. Rabinowitz Y. S. Keratokonus // Survey of ophthalmology. — 1998. — Vol. 42. — R. 297—319.

5. Pinelli R. C3-R treatment opens new frontiers for keratoconus and corneal ectasia // Eyeward. — 2007. — Vol. 34. — P. 36—39.

6. Bahar I., Kaiserman I., Srinivasan S., et al. Comparison of three different techniques of corneal transplantation for keratoconus // Int. Ophthalmol. — 2008. — Vol. 28. — P. 141—146.

7. Colin J., Cochner B., Savary G., et al. Correcting keratoconus with intracorneal rings // J. Cataract. Refract. Surg. — 2000. — Vol. 26. — P. 1117—1122.

8. Spoerl E., Schreiber J., Hellmund K., Seiler T., Knuschke P. Crosslinking Effects in the cornea of Rabbits // Ophthalmol. — 2000. — Vol. 97. — P. 203—206.

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

10. Wollensak G., Wilsch M., Spoerl E., Seiler T. Collagen Fiber Diameter in the Rabbit Cornea after Collagen — Crosslinking by Riboflavin/UVA // J. Cornea. — 2004. — Vol. 23. — P. 503—507.

11. Wollensak G., Wilsch M., Spoerl E., Seiler T. Collagen Fiber Diameter in the Rabbit Cornea after Collagen- Crosslinking by Riboflavin/UVA // J. Cornea. — 2004. — Vol. 23 (5) — P. 503—507

12. Kaya V., Utin C. A., Yilmaz O. F. Efficacy of Corneal Collagen Cross-linking Using a Custom Epithelial Debridement Technique in Thin Corneas: A confocal Microscopy Study // J of Refract Surg. — 2011. — Vol. 27 (6). — P. 444—50.

13. Li Y., Meisler D. M., Tang M. Keratoconus diagnosis with optical coherence tomography pachymetry mapping // Ophthalmology. — 2008. — Vol. 115 (12): — P. 2159—66.

14. Efron N., Hollingsworth J. New perspectives on keratoconus as revealed by corneal confocal microscopy // Clin. Exp. Optom. — 2008. — Vol. 91 (1). — P. 34—35.

15. Mazzotta C., Balestrazzi A., Biaocchi S., et al. Stromal haze after combined riboflavin-UVA corneal collagen cross-linking in keratokonus: in vivo confocal microscopic evaluation // Clin. Experiment Ophthalmol. — 2007. — Vol. 35. — P. 580—582.

16. Raiskup F., Hoyer A., Spoerl E. Permanent corneal haze after riboflavin-UVA-induced cross-linking in keratokonus // J. Refract. Surg. — 2009. — Vol. 25. — P. 824—828.

## Контактная информация

**Солодкова Елена Геннадиевна** — к. м. н., заведующая офтальмологическим отделением коррекции аномалий рефракции Волгоградского филиала ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, e-mail: solo23el@mail.ru