

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ТРАНСПЛАНТАЦИИ БОУМАНОВОГО СЛОЯ БЕЗ И ПОСЛЕ КРОССЛИНКИНГА ПРИ ПРОГРЕССИРУЮЩЕМ КЕРАТОКОНУСЕ

© О.Г. Оганесян^{1,2}, В.Р. Гетадарян¹, П.В. Макаров¹, П.М. Ашикова¹, Н.Ю. Игнатьева³

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва;

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва;

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва

Для цитирования: Оганесян О.Г., Гетадарян В.Р., Макаров П.В., и др. Сравнительный анализ результатов трансплантации боуменового слоя без и после кросслинкинга при прогрессирующем кератоконусе // Офтальмологические ведомости. — 2020. — Т. 13. — № 1. — С. 17–27. <https://doi.org/10.17816/OV19145>

Поступила: 27.01.2020

Одобрена: 12.02.2020

Принята: 23.03.2020

✧ **Цель работы.** Сравнительное изучение трансплантации боуменового слоя (ТБС) после его кросслинкинга и ТБС без его предварительного кросслинкинга у пациентов с прогрессирующим кератоконусом (КК) III–IV стадии. **Материалы и методы.** Под наблюдением находились 30 пациентов в возрасте от 14 до 37 лет с кератоконусом III–IV стадии. В первую группу вошли 15 пациентов, которым была проведена ТБС без его предварительного кросслинкинга. Во вторую группу вошли 15 пациентов, которым была проведена ТБС после его кросслинкинга. Критериями включения пациентов в исследования явились: прогрессирующий КК, с минимальной толщиной роговицы (TP_{\min}) без эпителия 400 мкм и менее, максимальным кератометрическим показателем (K_{\max}) 58 D и более, с удовлетворяющей пациентов остротой зрения в жёсткой склеральной контактной линзе и отказ пациента от кератопластики. **Результаты.** В сравнении с дооперационными данными в обеих группах K_{\max} уменьшился в среднем на $0,6 \pm 0,5$ D, а TP_{\min} увеличилась в первой группе в среднем на $41,5 \pm 16,3$ мкм, во второй группе — в среднем на $31,9 \pm 9,2$ мкм. Максимально корригируемая острота зрения (МКОЗ) осталась неизменной. **Заключение.** В имеющиеся сроки наблюдения $26,6 \pm 6,2$ мес. у прооперированных пациентов показатели TP_{\min} , K_{\max} остаются стабильными, что свидетельствует о купировании прогрессирования КК после ТБС с кросслинкингом и без него. Сохранение величин плотности эндотелиальных клеток, МКОЗ свидетельствует о безопасности обеих методик.

✧ **Ключевые слова:** роговица донора; кератопластика; трансплантация роговицы; трансплантация боуменового слоя; кератоконус; кросслиндинг.

A COMPARATIVE STUDY OF BOWMAN LAYER TRANSPLANTATION RESULTS WITHOUT AND AFTER ULTRAVIOLET CROSSLINKING IN ADVANCED KERATOCONUS

© O.G. Oganesyanyan^{1,2}, V.R. Getadaryan¹, P.V. Makarov¹, P.M. Ashikova¹, N.Yu. Ignatieva³

¹ Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russia

² A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

³ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

For citation: Oganesyanyan OG, Getadaryan VR, Makarov PV, et al. A comparative study of Bowman layer transplantation results without and after ultraviolet crosslinking in advanced keratoconus. *Ophthalmology Journal*. 2020;13(1):17-27. <https://doi.org/10.17816/OV19145>

Received: 27.01.2020

Revised: 12.02.2020

Accepted: 23.03.2020

✧ **Aim.** A comparative study of Bowman layer transplantation (BLT) after its ultraviolet (UV) crosslinking and BLT without preliminary UV crosslinking in patients with advanced keratoconus (KC) stages III to IV. **Materials and methods.** There were 30 patients aged 14 to 37 years with KC III–IV stages. The first group included 15 patients who underwent BLT without prior UV crosslinking. The second group included 15 patients who underwent BLT after UV crosslinking. The criteria for inclusion of patients in the study were: progressive KC, with corneal thinnest point (CTP) without epithelium of 400 μ m or less, a maximum

keratometric index (K_{\max}) of 58 D and more, with patient satisfied by his visual acuity in a scleral contact lens (SCL) and refusing keratoplasty. **Results.** In comparison with preoperative data in both groups, K_{\max} decreased by an average 0.6 ± 0.5 D, and CTP increased in the first group by an average of 41.5 ± 16.3 μm , and in the second group by an average of 31.9 ± 9.2 μm . Best corrected visual acuity (BCVA) did not change. **Conclusion.** During the follow-up of 26.6 ± 6.2 (from 6 to 36) months, CTP and K_{\max} indices remained stable in operated patients, which indicates the arrest of KC progression after BLT with crosslinking and without it. The preservation of endothelial cell density and BCVA values indicates the safety of both methods.

✧ **Keywords:** donor cornea; keratoplasty; corneal transplantation; Bowman layer transplantation; keratoconus; crosslinking.

ВВЕДЕНИЕ

Кератоконус (КК) характеризуется прогрессирующим истончением роговицы, развитием нерегулярного астигматизма и абберациями высшего порядка, возникающие чаще во второй декаде жизни и вызывающие существенное снижение остроты зрения и качества жизни [1, 2]. КК затрагивает все этнические группы населения обоих полов, однако мужчины болеют чаще [3]. Выдвигаются различные теории возникновения и прогрессирования КК: генетические [4, 5], эндокринные [6, 7], обменные [8, 9], экологические [10], иммунологические [11, 12], аллергические [13, 14], при системных заболеваниях [15, 16].

Кератоконус поражает примерно 1 из 2000 человек, однако распространённость и частота его возникновения могут варьировать между регионами проживания и популяцией [17–23]. Согласно последним эпидемиологическим исследованиям во всем мире отмечается тенденция к увеличению заболеваемости и распространённости КК [18, 20–23].

Коррекцию аметропии на различных стадиях КК чаще всего осуществляют с помощью контактных линз [24, 25]. При плохой переносимости контактной коррекции или неудовлетворённостью остротой зрения в линзах, с целью ремоделирования передней поверхности роговицы выполняют имплантацию интрастромальных сегментов [26]. Для купирования либо замедления прогресса заболевания проводится кросслинкинг [27]. Однако методики кросслинкинга и интрастромальной имплантации сегментов не рекомендованы при минимальной толщине роговицы (TP_{\min}) менее 400 мкм (без эпителия) и максимальном кератометрическом показателе (K_{\max}) более 58 D [26, 27]. Таким образом, на поздних стадиях КК ($TP_{\min} < 400$ мкм и $K_{\max} > 58$ D) выполнение кросслинкинга по Дрезденскому протоколу противопоказано [27]. В то же время, по данным некоторых авторов, эффективность альтернативных протоколов [28–30] в сравнении с Дрезденским

протоколом ниже и сопряжена с высоким риском осложнений [31, 32].

Одним из специфичных морфологических проявлений КК является фрагментация и разрыв боуменового слоя (БС). Боуменовый слой при КК имеет неравномерную толщину и значительно тоньше, чем на нормальных роговицах [33, 34]. В 2014 г. группа учёных, взяв за основу специфические изменения в БС, выдвинули гипотезу, что трансплантацией БС можно добиться остановки прогрессирования КК [35]. Считая предложенный подход научно обоснованным, а методику перспективной, мы апробировали технологию трансплантации БС [36].

Учитывая данные литературы об эффективности трансплантации боуменового слоя (ТБС) и кросслинкинга коллагена, а также собственные результаты ТБС, мы посчитали естественным и целесообразным объединить эти две взаимодополняющие методики. Теоретическими предпосылками эффективности ТБС с проведением его кросслинкинга послужили следующие факторы: БС, как и строма, состоит из коллагена; в состав трансплантата, ввиду анатомической особенности, могут входить передние слои стромы. Учитывая данную особенность, эффективность ТБС с проведением его кросслинкинга должна обладать ещё большим стабилизирующим эффектом, чем ТБС без кросслинкинга.

Целью работы явилось изучение эффективности трансплантации БС после его кросслинкинга в сравнении с ТБС без его предварительного кросслинкинга у пациентов с прогрессирующим кератоконусом III–IV стадии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

До клинических исследований, для изучения уровня поперечной связанности коллагена до и после кросслинкинга БС, нами была проведена дифференциальная сканирующая калориметрия с помощью калориметра Phoenix DSC204 (Netzsch, Германия) образцов изолированного

БС. Исследование выполнено на базе факультета биоинженерии и биоинформатики МГУ им. М.В. Ломоносова.

В Глазном тканевом банке ФГБУ «НМИЦ ГВ им. Гельмгольца» производили отслоение БС от подлежащей стромы. Из отслоённого БС высекателем донорской роговицы (Вагрон vacuum donor Punch; Katena Products Inc, США) формировали трансплантат БС диаметром 8 мм и консервировали в среде Борзенка – Мороз. Спустя 24 ч осуществляли разделение образца БС на две равные половины при помощи высекателя роговицы для частичной трансплантации десцеметовой мембраны с эндотелием [37]. Одну половину погружали на 15 мин в раствор нормотонического рибофлавина (рибофлавин 0,1 % и декстран 20 %) после чего подвергали кросслинкингу в течение 15 мин (UV-X, 1000, Iroc Ag, Швейцария) с длиной волны 370 мкм, плотность потока мощности составляла 3,0 мВт/см², энергетическая экспозиция — 2,7 Дж/см². Вторая половина оставалась intactной (рис. 1).

В течение вторых суток обе половины хранились в среде Борзенка – Мороз, после чего все образцы подвергали дифференциальной сканирующей калориметрии — анализу, который показал, что температура денатурации образцов опытных БС выше ($68,8 \pm 0,15$ °С), чем контрольных БС со средним значением $67,1 \pm 0,2$ °С. Выявленная между группами опытных и контрольных

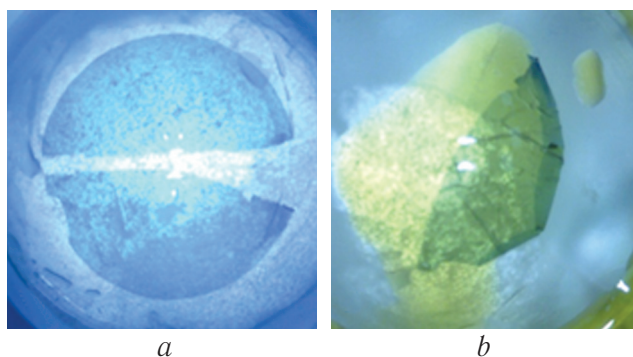


Рис. 1. Изолированный боуменовый слой: *a* — intactные образцы, *b* — опытный образец после кросслинкинга

Fig. 1. Isolated Bowman layer: *a* — intact samples, *b* — experimental sample after crosslinking

образцов БС разница температур начала процесса денатурации и его окончания свидетельствует о повышении уровня поперечных шивок после кросслинкинга в группе опытных образцов (рис. 2).

Таким образом, можно утверждать о состоявшемся кросслинкинге в изолированных образцах БС. Полученные результаты позволили нам приступить к клинической апробации методики.

С 2016 г. под наблюдением находились 30 пациентов, из них 27 мужчин и 3 женщины в возрасте от 14 до 37 лет с КК III–IV стадией. Пациенты были разделены на две равные группы. В группу 1 вошли 15 человек (15 глаз), которым

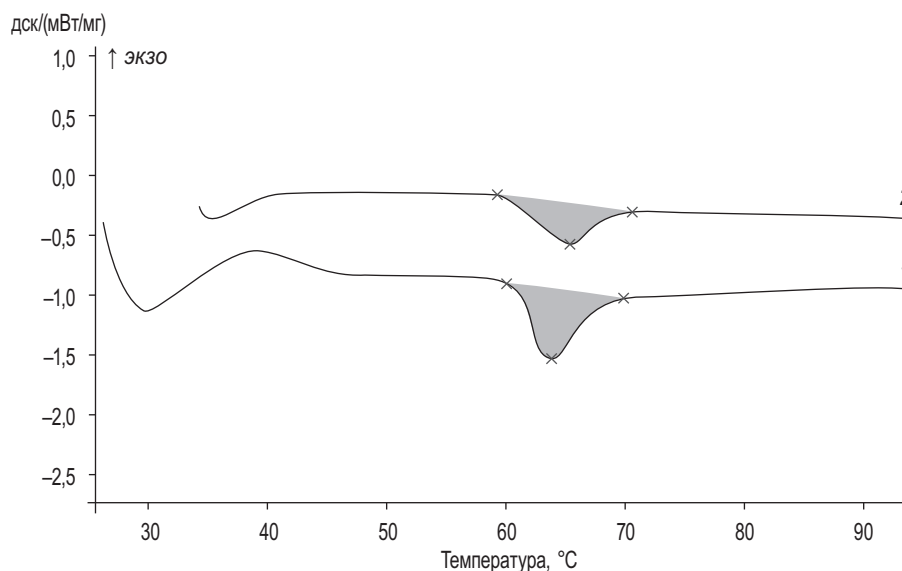


Рис. 2. Дифференциальная сканирующая калориметрия образцов контрольного (1) и опытного (2) БС. 1 — Комплексный пик: площадь — $-14,78$ Дж/г; пик — $63,7$ °С; начало $61,5$ °С; конец — $67,2$ °С; ширина $4,8$ °С (37 000 %); высота — $0,5656$ мВт/мг. 2 — Комплексный пик: площадь — $-8,289$ Дж/г; пик — $65,4$ °С; начало $61,5$ °С; конец — $68,1$ °С; ширина $5,2$ °С (37 000 %); высота — $0,3034$ мВт/мг

Fig. 2. Differential scanning calorimetry of Bowman layer control (1) and experimental (2) samples

была проведена ТБС по описанной ранее технике [36]. В группе 1 средний возраст пациентов составил $24,9 \pm 7,2$ года, средняя дооперационная TP_{\min} составила $338,4 \pm 73$ мкм, средний K_{\max} $66,4 \pm 4,1$ D, средняя максимально корригируемая острота зрения (МКОЗ) $0,69 \pm 0,18$.

В группу 2 вошли 15 пациентов (15 глаз), которым была проведена ТБС после его кросслинкинга. Средний возраст пациентов составил $28,7 \pm 4,6$ года, TP_{\min} роговицы $353 \pm 39,8$ мкм, средний K_{\max} $65 \pm 3,4$ D, средняя МКОЗ $0,73 \pm 0,15$. Критериями включения пациентов в исследования явились: прогрессирующий КК, TP_{\min} без эпителия 400 мкм и менее, K_{\max} 58 D и более, удовлетворяющая пациентов острота зрения в жёсткой склеральной контактной линзе (ЖСКЛ) и отказ пациента от кератопластики. В нашем исследовании переносимость контактных линз и удовлетворённость зрением имели место у всех пациентов. По этой причине все пациенты отказались от трансплантации роговицы.

Из сопутствующей патологии имели место: атопический дерматит с множественными расчёсами и геморрагическими корками, блефариты, аллергические конъюнктивиты, синдром Дауна. Подавляющее большинство имели привычку неконтролируемо «тереть глаза» и спать

с компрессией на больном глазу. Во всех случаях в распоряжении имелись кератопахиметрические показатели обследованных глаз 6–12-месячной давности. Пациенты обследовались нами до операции, через 5 дней, 1, 3, 6, 12 мес. и ежегодно. Средний срок наблюдения составил $26,6 \pm 6,2$ (от 6 до 36 мес.). Демографические и дооперационные кератопахиметрические показатели групп 1 и 2 представлены в табл. 1 и 2 соответственно.

Исследование проведено с информированного согласия пациентов, после одобрения этического комитета ФГБУ МНИИ ГБ им. Гельмгольца МЗ РФ от 17.11.2016 (выписка из протокола № 33/3), с соблюдением положений Хельсинкской декларации. Пациентам, в фиксированные по протоколу исследования сроки, проводили стандартные офтальмологические исследования. Обязательными были визометрия в мезопических условиях без коррекции, с коррекцией в очках и в ЖСКЛ (до операции и не ранее, чем через 3 мес. после операции), кератоанализирование (Galilei G6, Ziemer Ophthalmic Systems AG, Швейцария), оптическая когерентная томография роговицы (Spectralis, Heidelberg, Германия). Подсчёт эндотелиальных клеток осуществляли в мануальном режиме методикой фиксиро-

Таблица 1 / Table 1

Демографические и дооперационные кератопахиметрические показатели группы 1
Demographic and preoperative keratopachymetric indices of group 1

Пациент №/пол/возраст, лет	Срок наблюдения, мес.	TP_{\min} , мкм	K_{\max} , D	ПЭК, мм ²
1/М/25	36	405	64,6	2552
2/М/30	29	409	67,6	2791
3/М/14	27	367	69,1	2487
4/М/38	25	335	70,2	2910
5/М/23	24	185	69,1	2762
6/Ж/17	23	415	67	3012
7/Ж/37	20	265	53,4	2764
8/М/17	19	367	64,9	2291
9/М/17	18	403	65,6	2670
10/М/29	18	409	68,1	2791
11/М/19	15	397	66,3	2940
12/М/29	15	312	64,2	2487
13/М/25	12	258	69,1	2347
14/М/26	10	254	66,5	2762
15/М/27	6	295	70,5	2856
Средняя $24,9 \pm 7,2$	$19,8 \pm 7,8$	$338,4 \pm 73$	$66,4 \pm 4,1$	2694 ± 216

Примечание. TP_{\min} — минимальная толщина роговицы, K_{\max} — максимальный кератометрический показатель, ПЭК — плотность эндотелиальных клеток.

Таблица 2 / Table 2

Демографические и дооперационные кератопакхиметрические показатели группы 2
Demographic and preoperative keratopachymetric indices of group 2

Пациент №/пол/возраст, лет	Срок наблюдения, мес.	TP _{min} , мкм	K _{max} , D	ПЭК, мм ²
1/М/29	33	388	63,7	2645
2/Ж/35	32	356	59,5	2489
3/М/27	31	265	70,1	2310
4/М/26	31	367	64,7	2528
5/М/25	29	423	63,7	2673
6/М/21	29	397	62,6	3100
7/М/22	29	375	59,1	2653
8/М/32	27	324	65,7	2871
9/М/25	21	376	66	2991
10/М/38	15	359	61,2	2653
11/М/27	12	298	66,2	2871
12/М/32	10	324	68,6	2879
13/М/26	10	367	69,3	2843
14/М/29	9	342	67,2	3019
15/М/30	6	343	68,5	2461
Средняя 28,7 ± 4,6	21,6 ± 10	353 ± 39,8	65 ± 3,4	2732 ± 228

Примечание. TP_{min} — минимальная толщина роговицы, K_{max} — максимальный кератометрический показатель, ПЭК — плотность эндотелиальных клеток.

ванной рамки после получения изображений контактным способом на аппарате Confoscan 4 (Nidek Co. Ltd., Япония). Фотовидеофиксация проводилась при каждом визите пациента. Для анализа результатов в обеих группах оценивались: K_{max}, пахиметрические карты, с обязательным выделением локализации и величины TP_{min} роговицы (табл. 1, 2).

Все операции выполнены одним хирургом, под местной инстилляционной и субконъюнктивальной анестезией. Во всех случаях источником трансплантата явились корнеосклеральные диски доноров без десцеметовой мембраны. Заготовка БС производилась накануне операции в Глазном тканевом банке ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца». Хранение заготовленного БС осуществлялось в среде Борзенка – Мороз при температуре +4 °С.

ТЕХНИКА ОПЕРАЦИИ

Корнеосклеральный диск фиксировали в искусственной передней камере (Katena, США). После механической дезэпителизации, циркулярным разметчиком 9 мм и трипановым синим, осуществляли разметку роговицы. В 1–2 мм периферичнее от неё делали насечку кератомическим алмазным ножом с микрометром

(патент РФ № 2647197). После этого, плоским микрохирургическим пинцетом БС отслаивали от подлежащей стромы. Трансплантат на 30 с погружали в 70 % раствор этилового спирта для полной дезэпителизации, после чего на 30 с — в сбалансированный физиологический раствор (BSS) (рис. 3) и далее — в консервант, до момента операции.

В день операции, для группы 2, БС подвергали кросслинкингу аппаратом UV-X 1000 (Iroc Ag, Швейцария). БС на 15 мин помещали в раствор нормотонического рибофлавина (рибофлавин

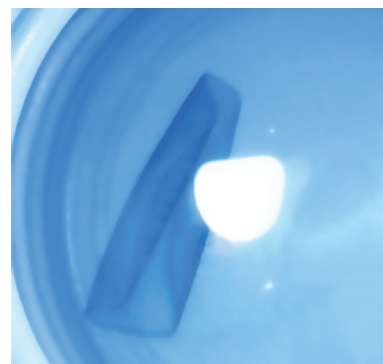


Рис. 3. Изолированный боуменовый слой в сбалансированном физиологическом растворе BSS

Fig. 3. Isolated Bowman layer in BSS solution

0,1 % и декстран 20 %), затем расправили на контактной линзе, и в течение 15 мин, одновременно продолжая инстиллировать рибофлавин по 1 капле каждые 2 мин, облучали с длиной волны 370 мкм, плотность потока мощности составляла 3,0 мВт/см², энергетическая экспозиция — 2,7 Дж/см² (патент РФ № 2645931).

Время экспозиции и облучения выбрано эмпирично и обусловлено минимальной толщиной трансплантата. Благодаря этому требуется существенно меньше времени для инфильтрации рибофлавина и поглощения необходимой дозы ультрафиолетового облучения. Отсутствие эндотелиальных клеток и стволовых клеток лимба в трансплантате БС (в отличие от полнослойной роговицы пациента) делает выбор параметров кроссликинга более переменным. Далее трансплантат окрашивали 0,06 % раствором трипанового синего (Vision Blue™, DORC International), омывали в растворе BSS и помещали на контактную линзу. Высекателем роговицы (Barron punch, Katena, USA), осуществляли иссечение трансплантата диаметром 8–9 мм.

На глазу пациента в меридиане 11–13 ч осуществляли разрез конъюнктивы по лимбу. После коагуляции склеральных сосудов в 1–2 мм от лимба и параллельно ему лезвием производили надрез 3 мм на 1/2 глубины склеры. Копьевидным ножом выполняли роговичный парацентез 0,9 мм, через который переднюю камеру заполняли воздухом. Ножом-расслаивателем, начиная с меридиана 12 ч, формировали интрастромальный карман в пределах лимбального кольца. После чего воздух из передней камеры частично выводили. Сложенный трансплантат БС вводили в сформированный карман роговицы реципиента и путём манипуляций *ab interno* расправляли эпителиальной стороной вверх и центрировали его в слоях роговицы. Операцию заканчивали наложением одного конъюнктивального шва.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Интраоперационных осложнений не отмечено ни в одном случае. Ход операций во всех случаях был стандартным. Наибольшую сложность представляло расслаивание тонкой роговицы реципиента на вершине КК. Послеоперационный

Таблица 3 / Table 3

Послеоперационные кератопакиметрические показатели в группе 1 Postoperative keratometric indices of group 1

Номер пациента	Срок наблюдения (мес.)	TP _{min} , мкм				K _{max} , D			
		1 мес.	6 мес.	Последнее обследование	Разница между дооперационным и последним исследованием	1 мес.	6 мес.	Последнее обследование	Разница между дооперационным и последним исследованием
1	36	452	441	438	36	64,4	65,2	64,1	-0,5
2	29	432	426	431	22	67,3	65,5	66,2	-1,4
3	27	420	389	387	20	69	68,7	68	-1,1
4	25	390	384	377	42	70,7	70,3	69,8	-0,4
5	24	289	276	255	70	69,5	69	68,7	-0,4
6	23	492	449	451	36	68,1	67,2	67,2	-0,9
7	20	357	312	291	26	54	53,3	53,5	+0,1
8	19	406	394	400	33	62,9	63,1	64,1	-0,8
9	18	447	449	452	49	66,6	65,5	64,9	-0,7
10	18	470	467	461	52	66,7	66,8	67,9	-0,2
11	15	423	425	431	34	66,3	66,2	66	-0,3
12	15	373	365	373	61	63,7	64,6	64,1	-0,1
13	12	272	270	281	23	69	68,8	68,6	-0,5
14	10	310	289	321	67	65,5	65,7	65,5	-1
15	6	352	347	347	52	69,9	69,8	68,9	-1,6
Средняя	27,7 ± 8,9	392 ± 66,1	378 ± 66,7	379 ± 67,4	41,5 ± 16,3	66,2 ± 4,1	65,4 ± 3,6	65,8 ± 3,9	-0,6 ± 0,5

Примечание. TP_{min} — минимальная толщина роговицы, K_{max} — максимальный кератометрический показатель

период во всех случаях протекал без особенностей. В группе 2 у одного пациента после операции в оптической зоне наблюдался хейз роговицы (рис. 4).

В табл. 3 и 4 представлены послеоперационные кератопахиметрические показатели групп 1 и 2. В сравнении с дооперационными данными в обеих группах K_{\max} уменьшился в среднем на $0,6 \pm 0,5$ D, а TP_{\min} увеличилась в группе 1 в среднем на $41,5 \pm 16,3$ мкм, в группе 2 — в среднем на $31,9 \pm 9,2$ мкм. Отсутствие отрицательной динамики в кератопахиметрических величинах обеих групп после трансплантации БС свидетельствует о стабилизирующем влиянии на прогресс КК методики ТБС как с кросслинкингом, так и без него. Острота зрения без коррекции после трансплантации БС в группе 1 улучшилась у двух пациентов, с $0,03 \pm 0,02$ до $0,08 \pm 0,01$, а в группе 2 — с $0,05 \pm 0,02$ до $0,07 \pm 0,02$. В то же время МКОЗ в склеральных линзах ни в одном случае не изменилась. Плотность эндотелиальных клеток (ПЭК) осталась неизменной в обеих группах, в сравнении с дооперационными данными.

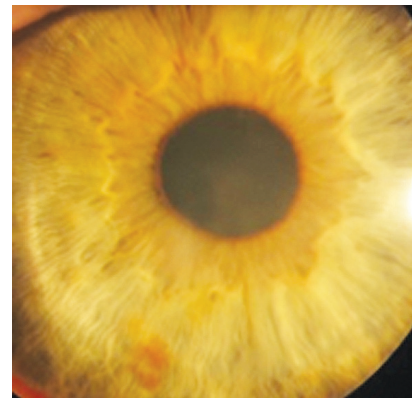


Рис. 4. Послеоперационный хейз роговицы у пациента группы 2

Fig. 4. Postoperative corneal haze in a group 2 patient

ми. В группе 1 ПЭК составила 2678 ± 209 мм², а в группе 2 — 2810 ± 213 мм². Полученные данные свидетельствуют о функциональной безопасности трансплантации БС. Во всех случаях трансплантат располагался в роговичном кармане равномерно, без складок, на одинаковом расстоянии от задней поверхности роговицы.

Таблица 4 / Table 4

Послеоперационные кератопахиметрические показатели в группе 2
Postoperative keratopachymetric indices of group 2

Номер пациента	Срок наблюдения (мес.)	TP_{\min} , μm				K_{\max} , D			
		1 мес.	6 мес.	Последнее обследование	Разница между дооперационным и последним исследованием	1 мес.	6 мес.	Последнее обследование	Разница между дооперационным и последним исследованием
1	33	449	417	412	24	64,1	64,4	63,3	-0,4
2	32	430	399	402	46	60,2	60,8	59,2	-0,3
3	31	376	291	301	36	69,9	69,8	68,6	-1,5
4	31	399	387	385	18	65,2	65,9	64,5	-0,2
5	29	478	451	449	26	63,9	63,5	63,1	-0,6
6	29	465	426	429	32	61,6	62,7	61,5	-1,1
7	29	410	391	395	20	58,4	58,8	58	-1,1
8	27	372	361	366	42	65,6	65,6	65,6	-0,1
9	21	461	413	419	43	66,2	65,8	66,2	+0,2
10	15	398	379	381	22	61	60,6	60,8	-0,4
11	12	356	342	339	41	65,6	65,5	66	-0,2
12	10	380	376	366	42	68,2	67,8	67,7	-0,9
13	10	400	391	395	28	69	68,6	68,7	-0,6
14	9	392	382	373	31	66,8	66,1	65,9	-1,3
15	6	388	371	371	28	68,2	68	68,1	-0,4
Средняя	$21,6 \pm 10$	$402 \pm 37,6$	$385 \pm 37,5$	$385 \pm 36,5$	$31,9 \pm 9,2$	$64,9 \pm 3,4$	$64,9 \pm 3,1$	$64,5 \pm 3,4$	$-0,6 \pm 0,5$

Примечание. TP_{\min} — минимальная толщина роговицы, K_{\max} — максимальный кератометрический показатель

ОБСУЖДЕНИЕ

На протяжении XX в. золотым стандартом лечения далекозашедшего КК являлась сквозная кератопластика (СКП) [38]. В начале XXI в. произошёл прорыв в кератотрансплантологии благодаря селективной кератопластике и кросслинкингу [27, 39]. Вследствие динамического развития методики кросслинкинга можно ожидать существенного снижения частоты кератопластики у пациентов с КК, эффективность которой подтверждается рандомизированными контролируемые исследованиями [40–42]. Проведение глубокой передней послойной кератопластики (deep anterior lamellar keratoplasty — DALK) у пациентов с КК значительно увеличивает биологическую эффективность кератопластики, ввиду исключения эндотелиальной реакции отторжения. Однако проблемы, связанные с непрогнозируемой остротой зрения, швами, стромальной реакцией отторжения аналогичны СКП [43].

Разработка современных ЖСКЛ, обеспечивающих высокую МКОЗ на далекозашедших стадиях КК, при которых невозможен кросслиндинг, а также вероятные осложнения кератопластики способствовали появлению методики ТБС. Данная методика является альтернативой СКП и DALK у пациентов с прогрессирующим кератоконусом с целью максимальной, либо пожизненной отсрочки кератопластики. Операция не направлена на улучшение остроты зрения, однако при уплощении роговицы острота зрения может улучшиться [44].

Безусловным преимуществом ТБС является его экстраокулярный характер, а следовательно, исключение экспульсивного кровотечения, эндофтальмита, вторичной глаукомы и прочих осложнений, встречающихся при внутриглазных операциях [45]. Ацеллюлярность БС исключает реакцию отторжения, позволяя сократить период инстилляции глюкокортикостероидов до 3 мес., а микроинвазивность данной методики позволяет сократить срок реабилитации до двух недель. Проведение хирургического лечения возможно под местной анестезией, тем самым расширяя показания для соматически отягощённых пациентов.

Необходимость использования только БС, даёт возможность для проведения трансплантации десцеметовой мембраны с эндотелием пациентам с эндотелиальной дистрофией, тем самым применяя концепцию рационального использования донорского материала.

В ряде случаев, ввиду утолщения роговицы, появляется возможность проведения кросслин-

кинга, не опасаясь за сохранность эндотелия роговицы. В случае неудовлетворенности пациентом качеством жизни или отсутствием остановки прогресса КК, остаётся возможность последующего проведения СКП/DALK.

В отличие от DALK, ТБС является технически более простой и прогнозируемой операцией, которая не требует длительного обучения и накопления большого опыта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Трансплантация боуменового слоя — новый метод лечения пациентов с прогрессирующим КК, который способствует остановке эктатического процесса. Наше исследование показало, что в имеющиеся сроки наблюдения $26,6 \pm 6,2$ мес. (от 6 до 36 мес.) у прооперированных нами пациентов показатели TP_{min} , K_{max} остаются стабильными, что свидетельствует о купировании прогрессирования КК после ТБС с кросслинкингом и без него. Сохранение величин ПЭК, МКОЗ, отсутствие послеоперационных осложнений свидетельствует о безопасности обеих методик. Впервые нами экспериментально доказан факт кросслинкинга в изолированном БС. Таким образом, в более отдалённом периоде ТБС после его кросслинкинга должна обладать ещё большим стабилизирующим эффектом. Однако в имеющиеся сроки наблюдения нет данных для утверждения, что ТБС после кросслинкинга является более эффективным методом лечения. Несмотря на это, целесообразность применения обеих методик является оптимальным и эффективным способом остановки далекозашедшего КК у пациентов с удовлетворяющей остротой зрения в ЖСКЛ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Раскрытие финансовой информации. Ни один автор не имеет финансовой или имущественной заинтересованности в отношении любого упомянутого материала или метода.

Участие авторов. О.Г. Оганесян — автор идеи, клиническое обследование, хирургическое лечение и послеоперационное ведение пациентов, статистическая обработка данных, написание текста; В.Р. Гетадарян — автор идеи, клиническое обследование и послеоперационное ведение пациентов, статистическая обработка данных, написание текста; П.В. Макаров — автор идеи, клиническое обследование и послеоперационное ведение пациентов, статистическая обработка данных, написание текста; П.М. Ашикова — ав-

тор идеи, клиническое обследование и послеоперационное ведение пациентов, статистическая обработка данных, написание текста; *Н.Ю. Игнатьева* — консультация, проведение экспериментальной части работы, трактовка результатов, написание текста.

ЛИТЕРАТУРА

- Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol*. 1998;42(4): 297-319. [https://doi.org/10.1016/s0039-6257\(97\)00119-7](https://doi.org/10.1016/s0039-6257(97)00119-7).
- Miháľtz K, Kovács I, Kránitz K, et al. Mechanism of aberration balance and the effect on retinal image quality in keratoconus: optical and visual characteristics of keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2011;37(5):914-922. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2010.12.040>.
- Rafati S, Hashemi H, Nabovati P, et al. Demographic profile, clinical, and topographic characteristics of keratoconus patients attending at a tertiary eye center. *J Curr Ophthalmol*. 2019;31(3): 268-274. <https://doi.org/10.1016/j.joco.2019.01.013>.
- Khawaja AP, Rojas Lopez, KE, Hardcastle AJ, et al. Genetic variants associated with corneal biomechanical properties and potentially conferring susceptibility to keratoconus in a genome-wide association study. *JAMA Ophthalmol*. 2019;137(9):1005-1012. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2019.2058>.
- Chang HY, Chodosh J. The genetics of keratoconus. *Semin Ophthalmol*. 2013;28(5-6):275-280. <https://doi.org/10.3109/08820538.2013.825295>.
- Lee R, Hafezi F, Randleman JB. Bilateral keratoconus induced by secondary hypothyroidism after radioactive iodine therapy. *J Refract Surg*. 2018;34(5):351-353. <https://doi.org/10.3928/1081597X-20171031-02>.
- Gatzioufas Z, Thanos S. Acute keratoconus induced by hypothyroxinemia during pregnancy. *J Endocrinol Invest*. 2008;31(3): 262-266. <https://doi.org/10.1007/BF03345600>.
- McKay TB, Hjortdal J, Sejersen H, et al. Endocrine and metabolic pathways linked to keratoconus: implications for the role of hormones in the stromal microenvironment. *Sci Rep*. 2016;6:25534. <https://doi.org/10.1038/srep25534>.
- Sharif R, Sejersen H, Frank G, et al. Effects of collagen cross-linking on the keratoconus metabolic network. *Eye (Lond)*. 2018 Jul;32(7):1271-1281. <https://doi.org/10.1038/s41433-018-0075-6>.
- Davidson AE, Hayes S, Hardcastle AJ, et al. The pathogenesis of keratoconus. *Eye*. 2014;28(2):189-195. <https://doi.org/10.1038/eye.2013.278>.
- Nemet AY, Vinker S, Bahar I, et al. The association of keratoconus with immune disorders. *Cornea*. 2010;29(11):1261-1264. <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e3181cb410b>.
- Becker J, Salla S, Dohmen U, et al. Explorative study of interleukin levels in the human cornea. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1995;233(12):766-771. <https://doi.org/10.1007/bf00184087>.
- Woodward MA, Blachley TS, Stein JD. The Association between sociodemographic factors, common systemic diseases, and keratoconus: an analysis of a nationwide health care claims database. *Ophthalmology*. 2016;123(3):457-465.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.10.035>.
- Naderan M, Rajabi MT, Zarrinbakhsh P, et al. Effect of allergic diseases on keratoconus severity. *Ocul Immunol Inflamm*. 2017;25(3): 418-423. <https://doi.org/10.3109/09273948.2016.1145697>.
- McMahon TT, Kim LS, Fishman GA, et al. CRB1 gene mutations are associated with keratoconus in patients with leber congenital amaurosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(7):3185-3187. <https://doi.org/10.1167/iovs.08-2886>.
- Marsack JD, Benoit JS, Kollbaum PS, Anderson HA. Application of topographical keratoconus detection metrics to eyes of individuals with down syndrome. *Optom Vis Sci*. 2019;96(9):664-669. <https://doi.org/10.1097/OPX.0000000000001417>.
- Vazirani J, Basu S. Keratoconus: current perspectives. *Clin Ophthalmol*. 2013;7:2019-2030. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S50119>.
- Ferdi AC, Nguyen V, Gore DM, et al. Keratoconus natural progression: a systematic review and meta-analysis of 11 529 eyes. *Ophthalmology*. 2019;126(7):935-945. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.02.029>.
- Kennedy RH, Bourne WM, Dyer JA. A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 1986;101(3): 267-273. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(86\)90817-2](https://doi.org/10.1016/0002-9394(86)90817-2).
- Godefrooij DA, de Wit GA, Uiterwaal CS, et al. Age-specific Incidence and prevalence of keratoconus: a nationwide registration study. *Am J Ophthalmol*. 2017;175:169-172. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2016.12.015>.
- Bak-Nielsen S, Ramlau-Hansen CH, Ivarsen A, et al. Incidence and prevalence of keratoconus in Denmark – an update. *Acta Ophthalmol*. 2019;97(8):752-757. <https://doi.org/10.1111/aos.14082>.
- Xu L, Wang YX, Guo Y, et al. Prevalence and associations of steep cornea/keratoconus in greater beijing. The beijing eye study. *PLoS ONE*. 2012;7(7): e39313. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039313>.
- Torres Netto EA, Al-Otaibi WM, Hafezi NL, et al. Prevalence of keratoconus in paediatric patients in Riyadh, Saudi Arabia. *Br J Ophthalmol*. 2018;102(10):1436-1441. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2017-311391>.
- Barnett M, Mannis MJ. Contact lenses in the management of keratoconus. *Cornea*. 2011;30(12):1510-1516. <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e318211401f>.
- Parker JS, van Dijk K, Melles GR. Treatment options for advanced keratoconus: a review. *Surv Ophthalmol*. 2015;60(5):459-480. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2015.02.004>.
- Colin J, Cochener B, Savary G, et al. Correcting keratoconus with intracorneal rings. *J Cataract Refract Surg*. 2000;26:1117-1122. [https://doi.org/10.1016/s0886-3350\(00\)00451-x](https://doi.org/10.1016/s0886-3350(00)00451-x).
- Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2003;135(5):620-627. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(02\)02220-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(02)02220-1).
- Raiskup F, Spoerl E. Corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet A. I. Principles. *Ocul Surf*. 2013;11(2):65-74. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2013.01.002>.

29. Mastropasqua L, Nubile M, Calienno R, et al. Corneal cross-linking: intrastromal riboflavin concentration in iontophoresis-assisted imbibition versus traditional and transepithelial techniques. *Am J Ophthalmol.* 2014;157(3):623-630. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2013.11.018>.
30. Kanellopoulos AJ. Collagen cross-linking in early keratoconus with riboflavin in a femtosecond laser-created pocket: initial clinical results. *J Refract Surg.* 2009;25(11):1034-1037. <https://doi.org/10.3928/1081597X-20090901-02>.
31. Cifariello F, Minicucci M, di Renzo F, et al. Epi-off versus epi-on corneal collagen cross-linking in keratoconus patients: a comparative study through 2-year follow-up. *J Ophthalmol.* 2018;2018:4947983. <https://doi.org/10.1155/2018/4947983>.
32. Coskunseven E, Kymionis GD, Tsiklis NS, et al. Complications of intrastromal corneal ring segment implantation using a femtosecond laser for channel creation: a survey of 850 eyes with keratoconus. *Acta Ophthalmol.* 2011;89(1):54-57. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2009.01605.x>.
33. Abou Shousha M, Perez VL, Fraga Santini Canto AP, et al. The use of Bowman's layer vertical topographic thickness map in the diagnosis of keratoconus. *Ophthalmology.* 2014;121(5):988-993. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.11.034>.
34. Sawaguchi S, Fukuchi T, Abe H, et al. Three-dimensional scanning electron microscopic study of keratoconus corneas. *Arch. Ophthalmol.* 1998;116(1):62-68. <https://doi.org/10.1001/archophth.116.1.62>.
35. Van Dijk KK, Parker J, Tong CM, et al. Midstromal isolated Bowman layer graft for reduction of advanced keratoconus: a technique to postpone penetrating or deep anterior lamellar keratoplasty. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132(4):495-501. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2013.5841>.
36. Оганесян О.Г., Гетадарян В.Р., Макаров П.В., Грдиканян А.А. Трансплантация боуменового слоя при прогрессирующем кератоконусе // Российский офтальмологический журнал. – 2019. – Т. 12. – № 4. – С. 43-50. [Oganesyan OG, Getadaryan VR, Makarov PV, Grdikanyan AA. Bowman layer transplantation in eyes with progressive advanced keratoconus. *Russian ophthalmological journal.* 2019;12(4):43-50. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-4-43-50>.
37. Патент РФ на изобретение RU № 177469 U1. Оганесян О.Г., Грдиканян А.А., Гетадарян В.Р., и др. Высекатель трансплантата донорской роговицы. [Patent RUS № 177469 U1. Oganesyan OG, Grdikanyan AA, Getadaryan VR, et al. Donor corneal graft cutter. (In Russ.)]. Доступно по: https://yandex.ru/patents/doc/RU177469U1_20180226. Ссылка активна на 21.01.2020.
38. Sugar A, Sugar J. Techniques in penetrating keratoplasty: a quarter century of development. *Cornea.* 2000;19(5):603-610. <https://doi.org/10.1097/00003226-200009000-00005>.
39. Melles GR. Posterior lamellar keratoplasty: DLEK to DSEK to DMEK. *Cornea.* 2006;25(8):879-881. <https://doi.org/10.1097/01.ico.0000243962.60392.4f>.
40. O'Brart DP, Chan E, Samaras K, et al. A randomised, prospective study to investigate the efficacy of riboflavin/ul-traviolet A (370 nm) corneal collagen cross-linkage to halt the progression of keratoconus. *Br J Ophthalmol.* 2011;95(11):1519-1524. <https://doi.org/10.1136/bjo.2010.196493>.
41. Wittig-Silva C, Whiting M, Lamoureux E, et al. A randomized controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: preliminary results. *J Refract Surg.* 2008;24(7):S720-S725. <https://doi.org/10.3928/1081597X-20080901-15>.
42. Wittig-Silva C, Chan E, Islam FM, et al. A randomized, controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: three-year results. *Ophthalmology.* 2014;121(4):812-821. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.10.028>.
43. Song Y, Zhang J, Pan Z. Systematic review and meta-analysis of clinical outcomes of penetrating keratoplasty versus deep anterior lamellar keratoplasty for keratoconus. *Exp Clin Transplant.* 2019. [Online ahead of print]. <https://doi.org/10.6002/ect.2019.0123>.
44. Van Dijk K, Liarakos VS, Parker J, et al. Bowman layer transplantation to reduce and stabilize progressive, advanced keratoconus. *Ophthalmology.* 2015;122(5):909-917. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.12.005>.
45. Edelstein SL, DeMatteo J, Stoeger CG, et al. Report of the eye bank association of america medical review subcommittee on adverse reactions reported from 2007 to 2014. *Cornea.* 2016;35(7):917-926. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000869>.

Сведения об авторах

Оганес Георгиевич Оганесян — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела травматологии и реконструктивной хирургии, ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва; профессор кафедры глазных болезней, МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва. E-mail: oftalmolog@mail.ru.

Востан Рафаелович Гетадарян — аспирант отдела травматологии и реконструктивной хирургии, ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва. E-mail: vostan11@gmail.com.

Павел Васильевич Макаров — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела травматологии и реконструктивной хирургии, ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва. E-mail: makarovpavel61@mail.ru.

Information about the authors

Oganes G. Oganesyan — PhD, Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russia; Professor, Eye Diseases Department, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia. E-mail: oftalmolog@mail.ru.

Vostan R. Getadaryan — MD. Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russia. E-mail: vostan11@gmail.com.

Pavel V. Makarov — PhD. Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russia. E-mail: makarovpavel61@mail.ru.

Сведения об авторах

Патимат Магомедрасуловна Ашикова — аспирант отдела травматологии и реконструктивной хирургии. ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва. E-mail: patiyago@mail.ru.

Наталья Юрьевна Игнатьева — д-р хим. наук, доцент кафедры физической химии химического факультета. МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва. E-mail: n.yu.ignatieva@gmail.com.

Information about the authors

Patimat M. Ashikova — MD. Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russia. E-mail: patiyago@mail.ru.

Nataliya Yu. Ignatieva — Dr. Chem. Sci. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia. E-mail: n.yu.ignatieva@gmail.com.