

DOI: <https://doi.org/10.17816/OV61269>

# 角膜胶原交联术治疗复发性角膜糜烂的长期效果

© [Sergey A. Novikov](#)<sup>1</sup>, Natalya V. Tkachenko<sup>1</sup>, Oleg A. Frolov<sup>2</sup>, Akhmed S. Seifeddin<sup>1</sup><sup>1</sup> I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;<sup>2</sup> Diagnostic Center No. 7 (Eye) for Adults and Children, Saint Petersburg, Russia

**前言:** 复发性角膜糜烂 (RCE) 的特点是病情加重和缓解交替出现, 大大降低了患者的生活质量, 使其日常生活和工作变得困难。在保守治疗效果不佳的情况下, 可采用手术方法: 金刚石钻针抛光、光学治疗性角膜切削术、前基质层穿刺术、羊膜移植术。每种方法都有其优点和缺点, 也有一定的复发率。在这方面, 角膜胶原交联 (CCL) 的使用在寻找RCE手术治疗的替代方法中很有意义。

**材料和方法:** 18名30至66岁的RCE患者 (平均年龄在 $49.5 \pm 10.6$ 岁), 在保守治疗无效的情况下 (超过6个月), 按照德累斯顿协议在UV X 1000的设备上 (IROC INNOCROSS公司 (瑞士)) 进行了CCL。

**结果:** 在观察期间 (1至6年, 平均 $2.6 \pm 1.6$ 年), 所有患者的RCE症状完全缓解, 没有复发。最大矫正视力有轻微但有统计学意义的增加 (CCL前 $0.93 \pm 0.09$ /后 $0.97 \pm 0.07$ )。

**结论:** 在中央基质没有混浊的情况下, CCL可能是一种额外的、有效的RCE治疗方法。在未来, 最好使用改良的交联技术, 控制其影响的深度, 以避免对基质角质细胞产生不利的影响。

**关键词:** 复发性角膜糜烂; 交联; 光学治疗性角膜切削术。

## 引用本文:

Novikov SA, Tkachenko NV, Frolov OA, Seifeddin AS. 角膜胶原交联术治疗复发性角膜糜烂的长期效果. *Ophthalmology Journal*. 2021;14(1):15-24.DOI: <https://doi.org/10.17816/OV61269>

收稿日期: 2021年1月12日

审稿日期: 2021年2月19日

出版时间: 2021年3月23日



DOI: <https://doi.org/10.17816/OV61269>

# Long-term results of corneal collagen crosslinking for recurrent corneal erosion

© Sergey A. Novikov<sup>1</sup>, Natalya V. Tkachenko<sup>1</sup>, Oleg A. Frolov<sup>2</sup>, Akhmed S. Seifeddin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Diagnostic Center No. 7 (Eye) for Adults and Children, Saint Petersburg, Russia

**BACKGROUND:** Recurrent corneal erosion (RCE) is characterized by exacerbation and remission episodes, reduced patient's quality of life affecting their daily and professional activities. In case of conservative therapy inefficacy surgical procedures are used (Bowman's membrane polishing with diamond drill, excimer laser phototherapeutic keratectomy, anterior stromal puncture, and amniotic membrane transplantation). All methods have their advantages and weak points, as well as a certain percent of recurrence. In this regard the use of corneal collagen cross-linking is of the interest as an alternative method of the RCE surgical treatment.

**MATERIALS AND METHODS:** 18 patients (20 eyes) with RCE without central corneal stroma scars, aged from 30 to 66 (average  $49,5 \pm 10,6$ , all women), after conservative treatment failure (more than 6 months) underwent cross-linking according to the Dresden protocol with the UVX device, version 1000, by IROC INNOCROSS (Switzerland).

**RESULTS:** All patients were asymptomatic and had no recurrence during the observation period (from 1 to 6 years, in average  $2,6 \pm 1,6$ ). There was a slight but statistically significant BCVA improvement (from  $0,93 \pm 0,09$  at baseline to  $0,97 \pm 0,07$  after intervention).

**CONCLUSIONS:** Crosslinking may be an additional and effective treatment in a number of RCE cases when there is no central corneal stromal scars present. To reduce stromal keratocytes alteration during the procedure modified protocols may be used.

**Keywords:** recurrent corneal erosion; corneal crosslinking; phototherapeutic keratectomy.

**To cite this article:**

Novikov SA, Tkachenko NV, Frolov OA, Seifeddin AS. Long-term results of corneal collagen crosslinking for recurrent corneal erosion. *Ophthalmology Journal*. 2021;14(1):15-24. DOI: <https://doi.org/10.17816/OV61269>

Received: 12.01.2021

Accepted: 19.02.2021

Published: 23.03.2021

DOI: <https://doi.org/10.17816/OV61269>

# Отдалённые результаты кросслинкинга роговичного коллагена при рецидивирующей эрозии роговицы

© С.А. Новиков<sup>1</sup>, Н.В. Ткаченко<sup>1</sup>, О.А. Фролов<sup>2</sup>, А.С. Сейфеддин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городской диагностический центр № 7», Санкт-Петербург, Россия

**Введение.** Рецидивирующая эрозия роговицы (РЭР) характеризуется чередованием периодов обострений и ремиссий, существенно снижая качество жизни пациентов, затрудняя их бытовую и профессиональную деятельность. При неэффективности консервативной терапии прибегают к хирургическим методам лечения: шлифовке боуменовской мембраны алмазным бором, фототерапевтической кератэктомии, передней стромальной пункции, трансплантации амниотической мембраны. Каждый метод имеет свои преимущества и недостатки, а также определённый процент рецидивов. В этой связи в рамках поиска альтернативных методов хирургического лечения РЭР представляет интерес применение кросслинкинга роговичного коллагена (КПК).

**Материалы и методы.** 18 пациенткам с РЭР в возрасте от 30 до 66 лет (средний возраст  $49,5 \pm 10,6$  года) на фоне неэффективности консервативного лечения (более 6 мес.) был выполнен КПК по Дрезденовскому протоколу на приборе UV X версии 1000 компании IROC INNOCROSS (Швейцария).

**Результаты.** У всех пациенток отмечено полное купирование симптомов РЭР и отсутствие рецидивов за период наблюдения (от 1 года до 6 лет, в среднем  $2,6 \pm 1,6$  года). Было выявлено незначительное, но статистически значимое повышение максимальной корригированной остроты зрения (до КПК  $0,93 \pm 0,09$  / после  $0,97 \pm 0,07$ ).

**Выводы.** КПК может быть дополнительным и эффективным методом лечения РЭР в тех случаях, когда нет центральных стромальных помутнений. В дальнейшем целесообразно использовать методики модифицированного кросслинкинга, ограничивающие его воздействие по глубине, во избежание неблагоприятного эффекта на кератоциты стромы.

**Ключевые слова:** рецидивирующая эрозия роговицы; кросслиндинг; фототерапевтическая кератэктомия.

## Как цитировать:

Новиков С.А., Ткаченко Н.В., Фролов О.А., Сейфеддин А.С. Отдалённые результаты кросслинкинга роговичного коллагена при рецидивирующей эрозии роговицы // Офтальмологические ведомости. 2021. Т. 14. № 1. С. 15–24. DOI: <https://doi.org/10.17816/OV61269>

## 前言

复发性角膜糜烂 (RCE) 是一种病因不明的慢性疾病, 表现为角膜上皮的完整性被自发破坏, 角膜综合症和视力下降。

病情发作时大大降低了病人的生活质量, 使他们难以生活和工作。该疾病常发生在20至80岁之间, 但在30至40岁工作年龄段的人群中更为常见, 因此, 由于被迫中断工作, 它不仅影响到患者的社会领域, 也影响到职业领域。

RCE的一个特点是角膜上皮在某些部位出现脱落。这种临床状况首次由E. Hansen在1872年将其称为«间歇性神经性水泡角膜炎»[1]。两年后, 即1874年, F. Von Arlt发表了类似的情况, 但已经称其为«复发性糜烂»[2]。眼科的进一步发展促进了对这种临床状况下角膜变化更详细的可视化。现在, RCE的原因被认为是由于粘附复合物的正常功能的破坏, 前角膜上皮的基底膜与前弹力层的某一部分粘附不足。

RCE最常发生在有过外伤的眼睛中 (45-64%), 也常发生在上皮基底膜营养不良症 (19-29%)、其他角膜营养不良和退化症 (如格子状营养不良、带状角膜病等) [1]。此外, RCE还常见于各种手术治疗后 (角膜屈光手术、角膜移植术、白内障手术)。加重病程的因素包括干眼症 (DES)、糖尿病、睑缘炎、酒糟鼻、眼睑闭合不全 (包括夜间), 以及视觉疲劳、更年期状况和酒精摄入[1, 3]。

有几种理论可以解释RCE的发展。E. Hansen和F. Von Arlt认为角膜上皮的创伤是RCE的主要致病因素。以B. Hammar为首的瑞典科学家证实了这个理论: 角膜上皮脱落只出现在先前受伤的部位。即使一个人有患RCE的遗传因素, 如果角膜先前没有受到损伤, 也不会发生糜烂。B. Hammar等人[4]还描述了一个特殊的复发性糜烂病例—*Dystrophia Smolandiensis*。

在细胞水平上进行研究时, 创伤性RCE与半桥粒的锚纤维再生不良有关[5, 6]。半桥粒位于角膜上皮细胞基底层, 是锚定连接的一部分, 它在细胞内细胞骨架和上皮细胞基底膜、前弹力层和基质之间提供结构连接[1]。角膜上皮的损伤引发的一系列反应, 导致细胞间相互作用和炎症变化, 反过来又会额外破坏上皮基底膜, 削弱粘附力, 形成病理过程的恶性循环, 减缓了再生。

与创伤性不同, 营养不良性糜烂是由基底膜-前角膜上皮复合体的畸形引起的[4], 如前上皮基底膜营养不良 (特别是Kogan's营养不良—最常见的前部»营养不良之一, 发生在5-15%的人群中) [1, 7]。在自然生命周期中迁移的前部角膜上皮细胞 (从基底层到表层) 时, 会被困在附加层、基底膜下, 导致上皮脱落障碍, 降解产物在上皮层中积累, 扰乱了其正常的结构和粘附[8]。在这个角膜区域观察到基质金属蛋白酶MMP 2和MMP 9的表达增强, 它们共同导致细胞外基质的降解、整合素的缺失和粘附复合物的破坏[1, 9]。

RCE患者的组织学研究显示, 半桥粒和基底膜节段性缺失, 细胞间水肿, 锚纤维数量减少[10]。

O. Valle, P. Laibson, J. Krachmer, A.J. Bron, S.E. Burges等人支持RCE起源的遗传理论。A. Franceschetti在1928年, P. Chandler在1945年, H. Wales在1955年报道了该病的显性遗传类型。2010年, 以A.M. Kucherenko为首的一组科学家发表了关于IL 6和IL 8基因多态性在RCE发展中的作用[2, 11, 12]。

## 复发性角膜糜烂的诊断

临床上根据主诉、病史和裂隙灯显微镜配合荧光素染色来进行诊断。在裂隙灯显微镜下, 不仅要注意上皮缺陷及其边缘, 还要仔细评估该区域外的角膜状况, 排除上皮内微囊、«地图状»和«指纹状»混浊、外伤和手术后的瘢痕混浊。上皮内角膜混浊在逆光下的红色反射背景下可以清楚的看到。根据I. A. Pronkin和D. Yu. Maichuk的研究, 最常见的糜烂部位是下中央旁区 (68.4%) [2]。有必要确定亲属中是否有角膜营养不良症, 以及病人是否有角膜创伤史。糜烂往往伴有睑板腺功能障碍 (MGD)、DES, 在选择治疗方法时应考虑到这些症状。

RCE患者通常会出现眼睛突然疼痛, 常常因角膜综合症 (发红、畏光、疼痛、异物感、视力模糊和流泪) 从睡眠中醒来。晨起出现上述症状与以下几个因素有关: 首先, 由于醒来时眼睑急剧眨眼或在睡眠的快速阶段眼球快速移动而造成的松散附着的前上皮机械性脱落。其次, 是夜间泪膜变薄, 促进了睑结膜与角膜表面上皮层更紧密的接触, 在后者的自然生理性水肿中, 它解释了在第一次眼睑张开时, 在其与基底膜连接松动的地方出现糜烂[13]。

为了更好地观察上皮的病理变化,使用共聚焦角膜显微镜,能够检测上皮的微囊和上皮基底膜的异常,其分裂和侵入上皮层的区域,在裂隙灯显微镜下仍然很难看到[14]。

通过前段光学相干断层扫描有助于测量角膜上皮层的厚度[1],对监测患者的病情很重要。在角膜地形图中,根据角膜上皮的病理变化区域,可以识别直径为1毫米以上的角膜屈光力变化区,不规则散光。这两种检查技术在选择RCE患者的手术治疗方法时都很重要。

### 复发性角膜糜烂患者的保守治疗

R.Lowe根据自己的研究认为,预防RCE的复发应基于两个关键原则[14]。

- 1) 预防和治疗干眼症。
- 2) 预防角膜创伤。

如果无法预防RCE,就有必要使用能够迅速使角膜上皮状态正常化的药物,以防止发生炎症和疼痛感。

首先,建议使用润滑剂来湿润眼睛,防止角膜糜烂的复发。白天定时滴注不含防腐剂的«人工泪液»制剂,晚上使用凝胶、软膏形式的制剂[2,6,10,11,15,16]。如果这种疗法在严重合并DES的情况下无效,可使用泪点塞[2]。如果有继发细菌感染的风险,可使用短疗程的广谱抗生素(使用软膏形式可加速上皮化,但如果使用绷带式隐形眼镜,应选择低粘度制剂)或抗生素眼药水(如哌氯啶)。局部非甾体抗炎药(NSAIDs)可用于缓解炎症反应和疼痛,但应注意,NSAIDs以及局部抗菌素的使用应特别谨慎,只有在迫不得已的情况下才可以使用,因为这两类药物都会明显减缓角膜上皮的再生[6,11,17]。在治疗神经营养性角膜病变的RCE患者时,绝对禁止使用这些药物。如果有严重的疼痛综合征,在没有胃肠道禁忌症的情况下,可以考虑给予止痛药或口服非甾体抗炎药一次或直到疼痛综合征得到解决。

L.S. Fujikawa, J.M. del Castillo得出的结论是,治疗RCE的另一种有效方法是使用自体血清,它能够为眼睛表面提供有助于受影响的上皮细胞更快恢复的物质,饱和的维生素A和表皮生长因子(由于纤维蛋白和其他细胞因子的存在)[18,19]。

RCE复发常见的治疗方法是使用软性硅水凝胶隐形眼镜,该方法可以加速视力恢复、加速愈合过程以及降低疼痛感。这种隐形眼镜被批准可以按照隐形矫正指南长时间佩戴(夜间无需摘除)。H.D.Kent[20]、D.E.Poland和H.E.Kaufman等人[21]报道了关于软性隐形眼镜对角膜上皮损伤的治疗用途,因为它可以保护角膜免受上眼睑眨眼运动导致的额外创伤,加速上皮化,防止角膜出现反复糜烂。在下次RCE发作后,长期佩戴绷带式隐形眼镜的患者较少复发。同时,H.D.Kent等人[20]建议,长期佩戴软性隐形眼镜可能是细菌性角膜炎、角膜新生血管和瘢痕化的原因,建议对每个RCE患者应用隐形眼镜进行治疗的风险进行初步评估。J.Ling等人在2013年报道了用PROSE眼表生态系统假体装置治疗RCE的疗效[22]。羊膜移植的各种治疗方案也被广泛用于治疗RCE。在美国,有ProKera冷冻干燥羊膜,并经FDA批准,其放置方式与隐形眼镜类似[42]。在实现完全的角膜上皮化后,作为对复发的预防,全球眼科实践建议在夜间开具高渗眼膏(在RF没有),以减少睡眠时角膜上皮生理性水肿。

至于额外的药物,D. Dursun等人建议使用MMP2和MMP9抑制剂,影响RCE发病机制的一个环节[23]。MMP9抑制剂的应用对酒渣鼻患者尤其重要,因为在这类患者群体中,数量明显增加,确定了(与MGD和DES一起)该类患者RCE发生率更高。出于同样的原因,在酒渣鼻患者RCE的保守治疗中,通常包括全身性四环素类药物(如多西环素),因为它们具有明显的抗炎作用,治疗MGD,可应用低剂量糖皮质激素(GC)滴注以及环孢素A[1]。在治疗其他RCE患者时使用GC是有争议的,因为尽管它们具有良好的抗炎和消肿作用,但它们会减慢再生速度并成为感染性并发症和角膜炎的原因。

对于糜烂区的动态观测,人们可以传统地使用以毫米为单位描述,或者使用P.G.Hykin等人[6]提出的一种将角膜划分为类似于12小时表盘的系统,其中0至3的侵蚀被认为是小的,4至6—中等,7至9—大,10至12—非常大[6]。

### 复发性角膜糜烂患者的手术治疗

在大多数情况下,应用上述保守方法治疗RCE可有效缓解所有症状,并提供完整的角膜上

皮化。若没有达到治疗效果,则经常复发,进而降低患者的生活质量,由于不规则散光和角膜瘢痕性混浊的发展而导致视力明显下降,应该通过手术的方法进行治疗。保守治疗后的复发率也比手术治疗后高[15]。

在眼科手术技术的发展阶段,RCE的手术治疗最初是在局部麻醉下用手术刀或划痕器简单机械地切除变化的上皮细胞,甚至经常在裂隙灯显微镜后操作。然而,在对角膜进行如此强烈的操作后,上皮化被推迟,且复发率相当高。H. Dua等人[24]在其他治疗方法无效的情况下,成功地使用了酒精脱层(使用20%的酒精溶液去除角膜上皮)。这种技术的缺点包括酒精溶液对剩余角膜结构的毒性。

在现代手术技术中,用金刚石钻针[1,7,25,26]对前弹力层进行抛光和准分子激光光疗性角膜切削术[1,27,28]被认为是目前治疗RCE患者的最有效方法。前角膜基质穿刺,包括使用钕-YAG激光,虽然在早期很受欢迎,但由于明显的缺点、一些局限性和不稳定的治疗效果,现在已经越来越少使用。

1986年,E. N. McLean发表了一项关于对浅层非穿透性角膜创伤患者出现RCE的研究。他是第一个提出使用前角膜基质穿刺的方法,通过在脆弱的固定区形成额外的瘢痕组织来改善前角膜上皮的粘附性。在前基质穿刺过程中,局部麻醉下使用25-27G的胰岛素针,在裂隙灯显微镜下,通过上皮细胞和前弹力层之间做几个小的穿刺。这些穿刺刺激I型胶原蛋白的合成,有助于加速基底膜的修复并形成角膜局部瘢痕,使该区域的上皮和基底膜更好的粘附,形成一种瘢痕锚,使上皮保持在其位置上[29]。使用荧光素可以提高手术的准确性(平均62%)。同时,只有在角膜光学区以外的局部糜烂时,才有可能使用这种治疗方法,因为诱发的疤痕性混浊会影响患者的视觉功能。佩戴隐形眼镜可恢复得更快,但根据一些研究者的说法,佩戴时间不应超过7天[30]。

20世纪90年代在H. S. Geggel的研究中得出进行前基质层穿刺需要通过能量为1.8-2.2 mJ的短脉冲Nd: YAG激光[31]。据报道,该方法的疗效约为80%,离穿刺部位较远的部位,更容易出现糜烂复发,特别是在上皮营养不良中[29]。

1987年,J. N. 巴克斯顿和W. H. Constad[32]表明使用金刚石钻针进行浅层角膜切除术的高疗效。

手术切除上皮能够激活从健康的周边边缘开始再生过程,并在6至10毫米的范围内初步去除死亡的病变细胞。然后用金刚石钻针将前弹力层均匀抛光,再佩戴绷带式隐形眼镜。根据不同的研究者,该方法的疗效在85%到97%之间[26,33]。在减少复发次数方面,对前弹力层进行金刚石抛光比传统的机械切除上皮更有效,但在术后期间,由于对前弹力层的强烈作用,可能出现水肿,进而在光学区形成疤痕性混浊。在屈光手术中,这种情况被称为«Haze»;通常情况下,使用局部糖皮质激素可以使其最小化[25],尽管如此,使用该手术方法治疗后,视力通常恢复较慢。

1992年,I. K. Gipson和D. A. Aitken提出了一种治疗RCE患者的方法,称为光疗性角膜切削术(PTK)。作者建议使用准分子激光,以最精准及对周围组织的损伤最小对变性角膜上皮进行消融。科学家们得出的结论是,部分切除前弹力层(5-10 μm)以形成一个平滑床,使上皮细胞逐渐迁移[5,10,27,34]。如果上皮的病变面积较大,存在上皮下不透明的前基质,也可以在消融过程中被切除。选择PTK比较好,该方法在治疗创伤性和营养不良性RCE方面的效果已得到证实[27,28,34,35]。2002年,R. Maini和M. S. Loughnan[36]发表了他们的研究结果,描述了PTK的一系列缺点,包括术后的疼痛综合症和可能形成的远视偏移。然而,近年来,随着技术不断的改进,角膜地形图引导的切削术的出现,这种类型的手术措施已成为RCE保守治疗无效时的主要方法之一;并被认为是一种相当安全和有效的治疗方法[7,28]。PTK后无复发的比例从69%到100%不等[1,27,35,36]。如果有残留的散光,可以在之后进行矫正屈光为目的的PTK。

大多数手术治疗RCE的方法都是切除病变的角膜上皮,因此在术后通常在角膜上放置绷带式隐形眼镜,直到完成上皮化,并滴注广谱抗生素和GC。比较PTK和金刚石抛光在营养不良性RCE患者中的应用,Sridhar等人[37]得出的结论是,该两种方法对治疗这种情况都很有效,尽管在他们的研究中,术后出现角膜混浊(Haze)的情况在PTK后稍微多一些。

由G. Wollensak等人在2003年开发了通过紫外线照射和核黄素作为光敏剂的胶原交联技术[38],以达到稳定角膜生物力学的目的,用于治疗进行

表格. 动态学研究指标的对比评估

**Table. Comparative data analysis**

参数	术前	术后	<i>P</i>
裸眼视力 (UCVA)	0.45±0.34	0.44±0.30	0.746
最佳矫正视力 (BCVA)	0.93±0.09	0.97±0.07	0.046
球镜片 (D)	2.05±1.49	2.01±1.47	0.502
圆柱镜片 (D)	0.63±0.60	0.59±0.52	0.587
复发, 一年内	3.65±1.23	0	0.001

性角膜病, 后来又成功应用于其他一些病理情况: 如感染性角膜炎、角膜溃疡、大泡性角膜病变[39,40]。由于紫外线照射与核黄素的相互作用, 诱发胶原蛋白分子间交联的氧自由基释放。诸如增加角膜弹性模量、增加其抵抗变形的强度、抵抗酶的作用以及明显的抗水合作用等CCL的生物效应可用于治疗RCE患者。关于CCL对RCE病程影响的文献很少[35,41]; 同时, 这种方法具有一定的临床意义。由于RCE手术通常采用切除前角膜上皮的方法, 应用于由上皮层及其基底膜发生病变引起的RCE是合理的。因此, 在A.G.Salmon的研究中, 对角膜上皮和基质营养不良性RCE交联治疗的有效性为88.9%[41]。

该研究的目的是对复发性角膜糜烂患者的角膜胶原蛋白CCL的应用结果进行回顾性分析。

## 材料和方法

这项研究是在圣彼得堡国家医疗机构«市诊断中心№7»进行的。其参与者是18名患者(20只眼睛), 年龄从30岁到66岁(平均年龄为49.5±10.69岁)。所有患者均签署了参与研究和处理个人数据的知情同意书。主要纳入标准为疾病的频繁复发和正在进行保守治疗但效果不持久(至少6个月)。排除标准为角膜厚度小于400微米、光学区有上皮前角膜基质瘢痕性混浊、有带状疱疹性角膜炎、感染性或自身免疫性疾病、中度及重度DES以及以前做过角膜手术的患者。

从2013年至2019年进行了CCL, 不同患者的随访期为1至6年(平均为2.6±1.6年)。所有患者均接受了全面的检查, 包括裂隙灯显微镜、眼底镜、眼屈光、验光、视力检测、测眼压、视野检测和超声角膜测厚。根据德累斯顿协议, 所有患者均由一名外科医生在IROC INNOCROSS UV X 1000型设备(瑞士)上进行CCL手术, 波长为365纳米, 功

率密度为3 mW/cm<sup>2</sup>。0.1%的核黄素溶液与20%的葡聚糖(Dextralink, 乌法)被用作光敏剂。

术后所有患者均配戴硅水凝胶隐形眼镜, 直到完全上皮化, 并滴注左氧氟沙星, 每天4次, 持续7天, 以及不含防腐剂的«人工»泪液制剂, 每天4次。为了分析所得结果, 我们使用了初次检查和动态观察的数据。研究期间, 评估了所有患者的未矫正视力(UCVA)、最佳矫正视力(BCVA)、术前和术后散光、有无角膜糜烂复发(见表)。统计数据使用SPSS 21进行处理, 对非二元联系样本使用非参数Wilcoxon标准, 对二元联系样本使用McNemar标准, 置信区间为0.05。

## 结果和讨论

对CCL后的结果分析显示, BCVA有统计学意义上的增加, 病情没有复发(在观察期内)和诱发散光。UCVA、球镜片和圆柱镜片度数在统计上没有明显变化。虽然在M.Elmoddather的研究中, 作者观察到19例患者中有4例延迟恢复角膜透明度(1个月内)[36], 在我们的研究中CCL术后没有任何角膜并发症。将我们的结果与文献数据相比较, 在我们的研究小组中没有复发, 尽管在其他作者的研究中复发率为11%至27%[35,41]。这可能与我们的研究组的纳入标准有关: 即排除了上皮前角膜基质中明显的瘢痕性混浊, 确保了所选技术的更好效果和结果。

文献中描述了一项小样本的研究(每组19名患者), 比较了CCL和PTK对RCE的疗效[36]: PTK后78%的患者和CCL后73%的患者在手术治疗后无RCE症状并对结果感到满意, 作者研究的这两组患者在视力上没有统计学上的显著差异。

## 结论

对应用CCL治疗RCE的长期结果进行分析, 可以确定其疗效—停止复发, 甚至发现一些患者的视

觉功能略有提高。当其他方法未能达到预期效果时, 所获得的数据为研究CCL在治疗RCE患者方面的效果开辟了更多的观点。由于在大多数RCE病例中, 角膜的病变集中在其上皮和基底膜的水平, 因此进一步使用改良的交联技术, 按深度限制其影响, 以避免对基质角膜细胞造成不利影响。

## REFERENCES

1. Miller D, Hasan S, Simmons N. Recurrent corneal erosion: a comprehensive review. *Clinical Ophthalmology*. 2019;13:325–335. DOI: 10.2147/OPTH.S157430
2. Pronkin IA, Maychuk DY. Recurrent corneal erosion: etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2015;(1):62–67. (In Russ.)
3. Wood O. Recurrent erosion. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1984;82:850–898.
4. Hammar B, Lagali N, Ek S, et al. Dystrophia Smolandiensis – recurrent corneal erosions with a novel morphological picture. *Acta Ophthalmologica*. 2010;88:394–400. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2009.01548.x
5. Gipson IK. Adhesive mechanisms of the corneal epithelium. *Acta Ophthalmol Suppl*. 1992;(202):13–17. DOI: 10.1111/j.1755-3768.1992.tb02162.x
6. Hykin PG, Foss AE, Pavesio C, Dart JK. The natural history and management of recurrent corneal erosion: a prospective randomised trial. *Eye*. 1994;8:35–40. DOI: 10.1038/eye.1994.6
7. Tkachenko NV, Ramazanova AM, Rakhmanov VV. Clinical case of Cogan corneal dystrophy: modern approaches to diagnosis and treatment. *Ophthalmol. vedom*. 2012;5(3):83–90. (In Russ.)
8. Eschstruth P, Sekundo W. Recurrent corneal erosion. Different treatment options with the excimer laser with emphasis on aggressive PTK. *Ophthalmologe*. 2006;103(7):570–575. DOI: 10.1007/s00347-006-1362-3
9. Das S, Seitz B. Recurrent corneal erosion syndrome. *Surv Ophthalmol*. 2008;53(1):3–15. DOI: 10.1016/j.survophthal.2007.10.011
10. Aitken DA, Beirouty ZA, Lee WR. Ultrastructural study of the corneal epithelium in the recurrent erosion syndrome. *Br J Ophthalmol*. 1995;79(3):282–289. DOI: 10.1136/bjo.79.3.282
11. Chandler P. Recurrent corneal erosion of the cornea. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1944;44:355–371. DOI: 10.1016/0002-9394(45)90937-8
12. Kucherenko AM, Shulzhenko DV, Kuznetsova SM, et al. Association of IL8 and IL10 gene allelic variants with ischemic stroke risk and prognosis. *Biopolymers and Cell*. 2014;47(3):4245. (In Russ.)
13. Garrana RM, Zieske JD, Assouline M, Gipson IK. Matrix metalloproteinases in epithelia from human epithelial recurrent erosion. *Invest Ophthalmol Vis Science*. 1999;40(6):1266–1270.
14. Lowe R. Recurrent erosion of the cornea. *Br J Ophthalmol*. 1970;54(12):805–809. DOI: 10.1136/bjo.54.12.805
15. Trufanov SV, Malozhen SA, Polunina EG, et al. Recurrent corneal erosion syndrome (a review). *Ophthalmology in Russia*. 2015;12(2):4–12. (In Russ.) DOI: 10.18008/1816-5095-2015-2-4-12
16. Thakrar R, Hemmati H. Treatment of recurrent corneal erosions. *Eyenet Magazine*. 2013;3:39–41.
17. Brown N, Bron A. Recurrent erosion of the cornea. *Br J Ophthalmol*. 1976;60(2):84–96. DOI: 10.1136/bjo.60.2.84
18. del Castillo JM, de la Casa JM, Sardina RC, et al. Treatment of recurrent corneal erosions using autologous serum. *Cornea*. 2002;21(8):781–783. DOI: 10.1097/00003226-200211000-00010
19. Fujikawa LS, Foster CS, Harrist TJ, et al. Fibronectin in healing rabbit corneal wounds. *Lab Invest*. 1981;45(2):120–129.
20. Kent HD, Cohen EJ, Laibson PR, Arentsen JJ. Microbial keratitis and corneal ulceration associated with therapeutic soft contact lenses. *CLAO J*. 1990;16(1):49–52.
21. Poland DE, Kaufman HE. Clinical uses of collagen shields. *J Cataract Refract Surg*. 1988;14(5):489–491. DOI: 10.1016/S0886-3350(88)80003-8
22. Ling J, Gire A, Pflugfelder S. PROSE therapy used to minimize corneal trauma in patients with corneal epithelial defects. *Am J Ophthalmol*. 2013;155(4):615–619. DOI: 10.1016/j.ajo.2012.09.033
23. Dursun D, Kim MC, Solomon A, Pflugfelder SC. Treatment of recalcitrant recurrent corneal erosions with inhibitors of matrix metalloproteinase-9, doxycycline and corticosteroids. *Am J Ophthalmol*. 2001;132:8–13. DOI: 10.1016/s0002-9394(01)00913-8
24. Dua HS, Lagnado R, Raj D, et al. Alcohol delamination of the corneal epithelium: an alternative in the management of recurrent corneal erosions. *Ophthalmology*. 2006;113(3):404–411. DOI: 10.1016/j.ophtha.2005.10.049
25. Wong VW, Chi SC, Lam DS. Diamond burr polishing for recurrent corneal erosions: results from a prospective randomized controlled trial. *Cornea*. 2009;28(2):152–156. DOI: 10.1097/ico.0b013e31818526ec
26. Vo RC, Chen JL, Sanchez PJ, et al. Long-term outcomes of epithelial debridement and Diamond Burr polishing for corneal epithelial irregularity and recurrent corneal erosion. *Cornea*. 2015;34(10):1259–1265. DOI: 10.1097/ico.0000000000000554
27. Jaun S, Austin DJ. Phototherapeutic keratectomy for the treatment of recurrent corneal erosions. *Cataract Refract Surg*. 1999;25(12):1610–1614. DOI: 10.1136/bjo.86.3.270
28. Pogorelov P, Langenbacher A, Kruse F, et al. Long-term results of phototherapeutic keratectomy for corneal map-dot-fingerprint dystrophy (Cogan-Guerry). *Cornea*. 2006;25(7):774–777. DOI: 10.1097/01.ico.0000214801.02195.d4
29. McLean EN, MacRae SM, Rich LF. Recurrent erosion. Treatment by anterior stromal puncture. *Ophthalmology*. 1986;93(6):784–788.
30. Reidy JJ, Paulus MP, Gona S. Recurrent erosions of the cornea: epidemiology and treatment. *Cornea*. 2000;19(6):767–771. DOI: 10.1097/00003226-200011000-00001
31. Geggel HS. Successful treatment of recurrent corneal erosion with Nd: YAG anterior stromal puncture. *Am J Ophthalmol*. 1990;110(4):404–7. DOI: 10.1016/s0002-9394(14)77021-7
32. Buxton JN, Constad WH. Superficial epithelial keratectomy in the treatment of epithelial basement membrane dystrophy. *Ann Ophthalmol*. 1987;19(3):92–96.



**33.** Suri K, Kosker M, Duman F, et al. Demographic patterns and treatment outcomes of patients with recurrent corneal erosions related to trauma and epithelial and Bowman layer disorders. *Am J Ophthalmol.* 2013;156(6):1082–1087. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.07.022

**34.** Ohman L, Fagerholm P, Tengroth B. Treatment of recurrent corneal erosions with the excimer laser. *Acta Ophthalmol.* 1994;72(4):461–463. DOI: 10.1111/j.1755-3768.1994.tb02797.x

**35.** Elmoddather M. Phototherapeutic keratectomy versus corneal cross linking for treatment of recurrent corneal erosion. *AAMJ.* 2013;11(3):261–268.

**36.** Maini R, Loughnan MS. Phototherapeutic keratectomy re-treatment for recurrent corneal erosion syndrome. *Br J Ophthalmol.* 2002;86(3):270–272. DOI: 10.1136/bjo.86.3.270

**37.** Sridhar MS, Rapuano CJ, Cosar CB, et al. Phototherapeutic keratectomy versus diamond burr polishing of Bowman’s membrane in the treatment of recurrent corneal erosions associated with ante-

rior basement membrane dystrophy. *Ophthalmology.* 2002;109(4):674–679. DOI: 10.1016/s0161-6420(01)01027-2

**38.** Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Cornea.* 2003;135(5):620–627. DOI: 10.1016/S0002-9394(02)02220-1

**39.** Tabibian D, Richoz O, Hafezi F. PACK-CXL: Corneal Cross-linking for Treatment of Infectious Keratitis. *J Ophthalmic Vis Res.* 2015;10(1):77–80. DOI: 10.4103/2008-322X.156122

**40.** Wollensak G, Aurich H, Wirbelauer C, Pham DT. Potential use of riboflavin/UVA cross-linking in bullous keratopathy. *Ophthalmic Res.* 2009;41(2):114–117. DOI: 10.1159/000187630

**41.** Salmon AG. Corneal cross-linking for treatment of recurrent dystrophic corneal erosion. *Ophthalmol Soc Egypt.* 2012;105:31–35.

**42.** Huang Y, Kheirkhah A, Tseng S. Placement ProKera for Recurrent Corneal Erosion. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2012;53:3569.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

**1.** Miller D., Hasan S., Simmons N. Recurrent corneal erosion: a comprehensive review // *Clinical ophthalmology.* 2019. Vol. 13. P. 325–335. DOI: 10.2147/OPTH.S157430

**2.** Пронкин И.А., Майчук Д.Ю. Рецидивирующая эрозия роговицы: этиология, патогенез, методы диагностики и лечения // *Офтальмохирургия.* 2015. № 1. С. 62–67.

**3.** Wood O. Recurrent erosion // *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1984. Vol. 82. P. 850–898.

**4.** Hammar B., Lagali N., Ek S., et al. Dystrophia Smolandiensis – recurrent corneal erosions with a novel morphological picture // *Acta Ophthalmologica.* 2010. Vol. 88. P. 394–400. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2009.01548.x

**5.** Gipson I.K. Adhesive mechanisms of the corneal epithelium // *Acta Ophthalmol. Suppl.* 1992. No. 202 P. 13–17. DOI: 10.1111/j.1755-3768.1992.tb02162.x

**6.** Hykin P.G., Foss A.E., Pavesio C., Dart J.K. The natural history and management of recurrent corneal erosion: a prospective randomised trial. *Eye.* 1994. Vol. 8. P. 35–40. DOI: 10.1038/eye.1994.6

**7.** Ткаченко Н.В. Рамазанова А.М., Рахманов В.В. Клинический случай дистрофии роговицы Когана: современные подходы к диагностике и лечению // *Офтальмологические ведомости.* 2012. Т. 5, № 3. С. 83–90.

**8.** Eschstruth P., Sekundo W. Recurrent corneal erosion. Different treatment options with the excimer laser with emphasis on aggressive PTK // *Ophthalmologie.* 2006. Vol. 103, No. 7. P. 570–575. DOI: 10.1007/s00347-006-1362-3

**9.** Das S., Seitz B. Recurrent corneal erosion syndrome // *Surv Ophthalmol.* 2008. Vol. 53, No. 1. P. 3–15. DOI: 10.1016/j.survophthal.2007.10.011

**10.** Aitken D.A., Beirouty Z.A., Lee W.R. Ultrastructural study of the corneal epithelium in the recurrent erosion syndrome // *Br J Ophthalmol.* 1995. Vol. 79, No. 3. P. 282–289. DOI: 10.1136/bjo.79.3.282

**11.** Chandler P. Recurrent corneal erosion of the cornea // *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1944. Vol. 44. P. 355–371. DOI: 10.1016/0002-9394(45)90937-8

**12.** Кучеренко А.М., Пампуха В.М., Дрожина Г.И., Лившиц Л.А. Роль полиморфизма генов ИЛ 1бета, ИЛ 6 и ИЛ 8 в развитии рецидивирующей эрозии роговицы у пациентов с наследствен-

ными стромальными дистрофиями роговицы // *Цитология и генетика.* 2013. Т. 47. № 3. С. 42–45.

**13.** Garrana RM, Zieske JD, Assouline M, Gipson IK. Matrix metalloproteinases in epithelia from human epithelial recurrent erosion // *Invest Ophthalmol Vis Science.* 1999. Vol. 40, No. 6. P. 1266–1270.

**14.** Lowe R. Recurrent erosion of the cornea // *Br J Ophthalmol.* 1970. Vol. 54, No. 12. P. 805–809. DOI: 10.1136/bjo.54.12.805

**15.** Труфанов С.В., Маложен С.А., Полунина Е.Г., и др. Синдром рецидивирующей эрозии роговицы // *Офтальмология.* 2015. Т. 12, № 2. С. 4–12. DOI: 10.18008/1816-5095-2015-2-4-12

**16.** Thakrar R., Hemmati H. Treatment of recurrent corneal erosions // *Eyenet Magazine.* 2013. Vol. 3. P. 39–41.

**17.** Brown N., Bron A. Recurrent erosion of the cornea // *Br J Ophthalmol.* 1976. Vol. 60, No. 2. P. 84–96. DOI: 10.1136/bjo.60.2.84

**18.** del Castillo J.M., de la Casa J.M., Sardina R.C., et al. Treatment of recurrent corneal erosions using autologous serum // *Cornea.* 2002. Vol. 21, No. 8. P. 781–783. DOI: 10.1097/00003226-200211000-00010

**19.** Fujikawa L.S., Foster C.S., Harrist T.J., et al. Fibronectin in healing rabbit corneal wounds // *Lab Invest.* 1981. Vol. 45, No. 2. P. 120–129.

**20.** Kent H.D., Cohen E.J., Laibson P.R., Arentsen J.J. Microbial keratitis and corneal ulceration associated with therapeutic soft contact lenses // *CLAO J.* 1990. Vol. 16, No. 1. P. 49–52.

**21.** Poland D.E., Kaufman H.E. Clinical uses of collagen shields // *J Cataract Refract Surg.* 1988. Vol. 14, No. 5. P. 489–491. DOI: 10.1016/S0886-3350(88)80003-8

**22.** Ling J., Gire A., Pflugfelder S. PROSE therapy used to minimise corneal trauma in patients with corneal epithelial defects // *Am J Ophthalmol.* 2013. Vol. 155, No. 4. P. 615–619. DOI: 10.1016/j.ajo.2012.09.033

**23.** Dursun D., Kim M.C., Solomon A., Pflugfelder S.C. Treatment of recalcitrant recurrent corneal erosions with inhibitors of matrix metalloproteinase-9, doxycycline and corticosteroids // *Am J Ophthalmol.* 2001. Vol. 132. P. 8–13. DOI: 10.1016/s0002-9394(01)00913-8

**24.** Dua H.S., Lagnado R., Raj D., et al. Alcohol delamination of the corneal epithelium: an alternative in the management of recurrent corneal erosions // *Ophthalmology.* 2006. Vol. 113, No. 3. P. 404–411. DOI: 10.1016/j.ophtha.2005.10.049

**25.** Wong V.W., Chi S.C., Lam D.S. Diamond burr polishing for recurrent corneal erosions: results from a prospective randomized

- controlled trial // *Cornea*. 2009. Vol. 28, No. 2. P. 152–156. DOI: 10.1097/ico.0b013e31818526ec
- 26.** Vo R.C., Chen J.L., Sanchez P.J., et al. Long-term outcomes of epithelial debridement and Diamond Burr polishing for corneal epithelial irregularity and recurrent corneal erosion // *Cornea*. 2015. Vol. 34, No. 10. P. 1259–1265. DOI: 10.1097/ico.0000000000000554
- 27.** Jaun S., Austin D.J. Phototherapeutic keratectomy for the treatment of recurrent corneal erosions // *Cataract Refract Surg*. 1999. Vol. 25, No. 12. P. 1610–1614. DOI: 10.1136/bjo.86.3.270
- 28.** Pogorelov P., Langenbucher A., Kruse F., et al. Long-term results of phototherapeutic keratectomy for corneal map-dot-fingerprint dystrophy (Cogan-Guerry) // *Cornea*. 2006. Vol. 25, No. 7. P. 774–777. DOI: 10.1097/01.ico.0000214801.02195.d4
- 29.** McLean E.N., MacRae S.M., Rich L.F. Recurrent erosion. Treatment by anterior stromal puncture // *Ophthalmology*. 1986. Vol. 93, No. 6. P. 784–788.
- 30.** Reidy J.J., Paulus M.P., Gona S. Recurrent erosions of the cornea: epidemiology and treatment // *Cornea*. 2000. Vol. 19, No. 6. P. 767–771. DOI: 10.1097/00003226-200011000-00001
- 31.** Geggel H.S. Successful treatment of recurrent corneal erosion with Nd: YAG anterior stromal puncture. *Am J Ophthalmol*. 1990. Vol. 110, No 4. P. 404–407. DOI 10.1016/s0002-9394(14)77021-7
- 32.** Buxton J.N., Constad W.H. Superficial epithelial keratectomy in the treatment of epithelial basement membrane dystrophy // *Ann Ophthalmol*. 1987. Vol. 19, No. 3. P. 92–96.
- 33.** Suri K., Kosker M., Duman F., et al. Demographic patterns and treatment outcomes of patients with recurrent corneal erosions related to trauma and epithelial and Bowman layer disorders // *Am J Ophthalmol*. 2013. Vol. 156, No. 6. P. 1082–1087. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.07.022
- 34.** Ohman L., Fagerholm P., Tengroth B. Treatment of recurrent corneal erosions with the excimer laser // *Acta Ophthalmol*. 1994. Vol. 72, No. 4. P. 461–463. DOI: 10.1111/j.1755-3768.1994.tb02797.x
- 35.** Elmoddather M. Phototherapeutic keratectomy versus corneal cross linking for treatment of recurrent corneal erosion // *AAMJ*. 2013. Vol. 11, No. 3. P. 261–268.
- 36.** Maini R., Loughnan M.S. Phototherapeutic keratectomy re-treatment for recurrent corneal erosion syndrome // *Br J Ophthalmol*. 2002. Vol. 86, No. 3. P. 270–272. DOI: 10.1136/bjo.86.3.270
- 37.** Sridhar M.S., Rapuano C.J., Cosar C.B., et al. Phototherapeutic keratectomy versus diamond burr polishing of Bowman's membrane in the treatment of recurrent corneal erosions associated with anterior basement membrane dystrophy // *Ophthalmology*. 2002. Vol. 109, No. 4. P. 674–679. DOI: 10.1016/s0161-6420(01)01027-2
- 38.** Wollensak G., Spoerl E., Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus // *Cornea*. 2003. Vol. 135, No. 5. P. 620–627. DOI: 10.1016/S0002-9394(02)02220-1
- 39.** Tabibian D., Richo O., Hafezi F. PACK-CXL: Corneal Cross-linking for Treatment of Infectious Keratitis // *J Ophthalmic Vis Res*. 2015. Vol. 10, No. 1. P. 77–80. DOI: 10.4103/2008-322X.156122.
- 40.** Wollensak G., Aurich H., Wirbelauer C., Pham D.T. Potential use of riboflavin/UVA cross-linking in bullous keratopathy // *Ophthalmic Res*. 2009. Vol. 41, No. 2. P. 114–117. DOI: 10.1159/000187630
- 41.** Salmon A.G. Corneal cross-linking for treatment of recurrent dystrophic corneal erosion // *Ophthalmol Soc Egypt*. 2012. Vol. 105. P. 31–35.
- 42.** Huang Y., Kheirkhah A., Tseng S. Placement ProKera for Recurrent Corneal Erosion // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2012. Vol. 53, 3569.

## AUTHORS INFO

\***Akhmed S. Seyfeddin**, Postgraduate student;  
address: 6–8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia;  
ORCID <https://orcid.org/0000-0003-1789-4269>;  
e-mail: dr.aseifeddine@gmail.com

**Sergey A. Novikov**, MD, PhD, DMedSc, Professor;  
eLibrary SPIN: 4770-7090

**Natalya V. Tkachenko**, MD, PhD, Assistant;  
eLibrary SPIN: 5187-3670; e-mail: natalyatkachenko@yandex.ru

**Oleg A. Frolov**, Postgraduate student;  
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-0162-5454>;  
e-mail: oleg524@mail.ru

## ОБ АВТОРАХ

\***Ахмед Саадеддин Сейфеддин**, аспирант;  
адрес: 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8;  
телефон: 8(812)3387895;  
ORCID <https://orcid.org/0000-0003-1789-4269>;  
e-mail: dr.aseifeddine@gmail.com

**Сергей Александрович Новиков**, д-р мед. наук, профессор;  
eLibrary SPIN: 4770-7090

**Наталья Викторовна Ткаченко**, канд. мед. наук;  
eLibrary SPIN: 5187-3670; e-mail: natalyatkachenko@yandex.ru

**Олег Алексеевич Фролов**, аспирант кафедры офтальмологии с клиникой; ORCID <https://orcid.org/0000-0002-0162-5454>;  
e-mail: oleg524@mail.ru