

УДК: 617.713-007.64-085.831+615.831

© О.С. Аверьянова, А.И. Ковалёв, В.В. Киреев, 2013.

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ФОТОПОЛИМЕРИЗАЦИИ КОЛЛАГЕНА РОГОВИЦЫ В ЛЕЧЕНИИ ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО КЕРАТОКОНУСА У ПОДРОСТКОВ. ТОПОГРАФИЧЕСКИ ОРИЕНТИРОВАННЫЙ МЕТОД

О. С. Аверьянова, А. И. Ковалёв, В. В. Киреев

Медицинский центр «АИЛАЗ» (руководитель - кандидат медицинских наук О.С. Аверьянова); Украина, г. Киев, пр-т. Бажана, 12-а; E-mail: info@ailas.com.ua

FIRST EXPERIENCE OF CROSS-LINKING FOR PROGRESSION KERATOCONUS IN TEENAGER PATIENTS. TOPOGRAPHY ORIENTED METHOD

O. S. Averyanova, A. I. Kovalov, V. V. Kireev

SUMMARY

Retrospective analysis of 2 groups of pediatric patients suffering from progressive keratoconus. Group one (23 eyes) treated by Zurich Protocol Cross-Linking (CXL) (8.0 – 9.0 mm in diameter). Group 2 (21 eye) treated by Topography Guided CXL with the center of it corresponding to the apex of the cone (5.0 – 7.0 mm). Follow up: 12 – 46 months (mean 26.5). No severe complications occurred. Reaction after CXL in both groups was stronger, than reaction of adult patients. Flattening of the cornea, astigmatism reduction and increasing of BUVA were more expressed in group of Topography Guided CXL (-0.86D and -1.59D accordingly). CXL in pediatric group of patients is safe and effective. Topography guided CXL results in more corneal flattening and astigmatism reduction.

ПЕРШИЙ ДОСВІТ ЗАСТОСУВАННЯ ФОТОПОЛІМЕРИЗАЦІЇ КОЛАГЕНА РОГІВКИ В ЛІКУВАННІ ПРОГРЕСУЮЧОГО КЕРАТОКОНУСА У ПІДЛІТКІВ. ТОПОГРАФІЧНО ОРІЄНТОВАНИЙ МЕТОД О. С. Авер'янова, А. І. Ковальов, В. В. Кіреєв

РЕЗЮМЕ

Ретроспективний аналіз результатів фотополімерізації рогівки з приводу прогресуючого кератоконуса у пацієнтів 11-18 років (середній вік 15.8): 44 ока (32 пацієнта). Кросс-лінкінг проводився за класичним протоколом (Цюріхський протокол) (23 ока) і за топографічно орієнтованим на верхівку кератоконуса (21 око). Тривалість спостереження 12-46 місяців (в середньому 26.5). За час спостереження у всіх пацієнтів не відзначалося прогресування кератоконуса. Ускладнень, призводящих до зниження зору не відмічалось. Реакція на процедуру у дітей була більш виражена, ніж у дорослих. Спостерігалось сплюснення рогівки і зменшення астигматизму: в групі, яка лікувалась за Цюріхським протоколом в середньому на -0.86Д, в групі, що лікувалась за топографічно орієнтованим – в середньому на 1.59Д. Кросс-лінкінг у дітей ефективний і безпечний. Топографічно орієнтований кросс-лінкінг дає більш виражений ефект (сплюснення рогівки), особливо у крутому меридіані.

Ключевые слова: прогрессирующий кератоконус, кератоконус дети, кератоконус подростки, фотополимеризация коллагена роговицы, кросс-линкинг у детей и подростков.

В девяностых годах прошлого века, группа авторов: профессора Воллензак, Спойлер и Зайлер (Wollensak G, Spoerl E, Seiler T.), в Дрезденском Университете (Германия), провели исследования и разработали научно обоснованную методику повышения прочности коллагена роговицы [10]. В 2003 году ими были опубликованы результаты шестилетних наблюдений первых 22 пациентов, которым был применен новый метод терапевтического лечения прогрессирующего кератоконуса [12]. Методика получила название: рибофлавин – ультрафиолет индуцированная фотополимеризация коллагена роговицы (Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light) [12]. В настоящее время в англоязычных публикациях для сокращения названия

принята аббревиатура CXL или “Crosslinking”. В русскоязычных, чаще всего применяется прямая транслитерация: кросс-линкинг. Более чем десятилетний опыт применения кросс-линкинга в лечении кератоконуса доказал свою высокую эффективность. Вклад проф. Теодора Зайлера в разработку метода по достоинству был оценен в 2008 году премией Келлмана, как самое революционное достижение офтальмологии последнего десятилетия.

За последние десять лет применения метода множество научных и клинических исследований показали, что в результате фотополимеризации плотность стромы роговицы увеличивается на 324%, а эффект стабилизации кератоконуса длится от 8 до 10 лет [11]. Наиболее выражен эффект фото-

полимеризации коллагена в поверхностных слоях роговицы. Толщина слоя «полимеризированного» коллагена после процедуры составляет около 300 – 350 микрон [9].

По мировой статистике, эффективность процедуры фотополимеризации роговицы составляет более 97%. После проведения кросс-линкинга продолженный прогресс кератоконуса отмечается только в 1-3% случаев [7]. Кроме того, проведенные повторные процедуры фотополимеризации коллагена роговицы, проведенные по разным причинам в сроки от 6 месяцев до 10 лет, показали их безопасность и эффективность [6].

В процессе изменения ткани роговицы после фотополимеризации, происходит не только увеличение прочности, но и изменение ее профиля: уплощение и уменьшение степени астигматизма. Это приводит к улучшению остроты зрения. По данным разных авторов сферическая составляющая уменьшается в среднем на 1.7Д., а астигматизм на 2.3Д. [1, 2, 3, 4].

В последние годы продолжается работа по оптимизации рефракционного эффекта кросс-линкинга [8].

Первые публикации о применении кросс-линкинга в лечении кератоконуса у детей появились в 2006 году [5], однако, до сих пор эти работы касаются небольшого количества наблюдений, а отдаленные результаты наблюдения не более 12 месяцев.

Между тем, известно, что именно у детей прогрессия кератоконуса происходит наиболее быстро и драматично, часто осложняется острым гидропсом и необходимостью пересадки роговицы. Чем ранее диагностирован кератоконус, тем более неблагоприятным является прогноз заболевания и более вероятно необходимость пересадки роговицы.

Целью нашей работы было изучить эффективность и безопасность кросс-линкинга в лечении кератоконуса у детей и оптимизировать рефракционные результаты лечения с помощью топографически ориентированной методики кросс-линкинга, разработанной в медицинском центре «АИЛАЗ». Проанализировать отдаленные результаты лечения с точки зрения стабильности результатов и реабилитации зрения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ 44 глаза 32 пациентов в возрасте от 11 до 18 лет (средний возраст 15.8 лет). У 12 пациентов был диагностирован двухсторонний прогрессирующий кератоконус. 8 пациентам лечение обоих глаз было проведено с интервалом в 3 - 6 месяцев. У 4-х пациентов лечение было проведено с интервалом в 12 месяцев.

Показанием к лечению была прогрессия кератоконуса. Критерием прогрессии являлось наличие хотя бы одного из следующих показателей (по отношению к данным 1 год назад):

- серия топограмм, указывающая на увеличение K_{max} на 1 и более диоптрий,
- увеличение астигматизма на 1 и более диоптрий,
- ухудшения остроты зрения с оптимальной коррекцией на 2 строки и более,
- субъективное увеличение светорассеяния,
- частая (не менее 3-х раз) смена очков в течение года.

В ходе проведения диагностики, наблюдения и лечения пациентов, применялись следующие методы обследования: определение максимальной остроты зрения без коррекции и с коррекцией, кератометрия и рефрактометрия, биомикроскопия роговицы (особое внимание уделялось наличию стрий Вогта, миелинизированных волокон, помутнений роговицы и их локализации), бесконтактная тонометрия, топография переднего сегмента глаза (ORBSCAN, B&L, США), фоторегистрация роговицы, оптическая когерентная томография (ОСТ) роговицы, (пахиметрия и послойное исследование для определения глубины расположения помутнений и исключения возможных разряжений ткани стромы) (Optovue, США), УЗ-пахиметрия, ультразвуковое и оптическое (ОСТ) определение толщины эпителия роговицы на вершущке кератоконуса.

Процедура кросс-линкинга выполнялась при толщине стромы роговицы не менее 400 микрон. С целью оптимизации толщины стромы роговицы при проведении процедуры фотополимеризации роговицы использовались изо- и гипотонические растворы 0.1% рибофлавина.

Процедура кросс-линкинга проводилась по классическому Цюрихскому протоколу (23 глаза), либо по модифицированной нами методике топографически ориентированного кросс-линкинга (21 глаз) (заявка на патент).

Классический (Цюрихский) протокол: субтотальная дезэпителизация роговицы, диаметр дезэпителизированной зоны 9.0 – 10.0 мм, насыщение роговицы рибофлавином в течение 30 минут (0.1% раствор рибофлавина инстиллируется каждые 2 минуты), облучение роговицы ультрафиолетовым светом (класс А – 367 нанометров (нм)) при интенсивности потока 3.0 mW/cm², при продолжающейся инстилляции 0.1% раствора рибофлавина.

Модификация классического протокола достигалась смещением (децентрацией) зоны облучения на вершущку кератоконуса ориентированного по топограмме и ОСТ пахиметрии. При этом зона дезэпителизации уменьшалась до диаметра 5.0 – 7.0 мм в зависимости от распространенности вершущки кератоконуса. Это позволяло провести кросс-линкинг в ограниченной его вершущкой зоне и ускорить процесс эпителизации, а так же ограничить зону уплощения роговицы областью её наибольшей эктазии.

Ультрафиолетовое облучение проводилось дли-

ной волны 364нм, при плотности потока 3.0 мW/см², суммарная доза в 5.0 Дж/см² достигалась за 30 минут облучения.

По окончании процедуры всем пациентам одевалась защитная контактная линза до полной эпителизации роговицы, назначались инстилляции антибиотиков и искусственных заменителей слезы. После полной реэпителизации роговицы бандажная контактная линза снималась, дополнительно назначались стероидные и нестероидные противовоспалительные средства.

Режим послеоперационного наблюдения: на следующий день после проведения процедуры, через 5 дней (снятие линзы), через 1, 3, 6 и 12 месяцев. Затем все пациенты были осмотрены через 2 года после проведения кросс-линкинга. Все пациенты продолжают находиться под наблюдением в медицинском центре «АИЛАЗ».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сроки наблюдения составили от 12 до 46 месяцев (в среднем -26.5мес). Ни в одном случае не было отмечено прогрессирования кератоконуса. Внутри операционных осложнений не было. Из ранних послеоперационных осложнений отмечалась: поздняя реэпителизация – 2 случая (реэпителизация через 7 и 9 дней), стерильные инфильтраты – в 2 случаях, усиленное рефлексирование (haze) – в 3-х случаях. Во всех случаях назначение адекватной терапии позволило полностью ликвидировать нежелательную реакцию роговицы.

Для анализа данных использовалась программа SPSS (версия 16). Проводился сравнительный анализ результатов до и через 12 месяцев после лечения отдельно в двух группах пациентов – лечение по классическому протоколу (23 глаза) и по модифицированной нами методике (21 глаз). Результаты представлены в таблице 1 и 2 соответственно.

Таблица 1

**Результаты кросс-линкинга кератоконуса в педиатрической группе
(классическая методика – Цюрихский протокол)**

Параметры	До операции	После операции	Δ параметров преоп/постоп	ρ
Остр.зрения без коррекции	0.29	0.39	0.1	0.001
Остр.зрен с корр.	0.38	0.53	0.15	0.089
Sph	-4.43	-3.05	-1.38	0.102
Cyl	4.15	3.3	-0.86	0.003
K _{max}	49.6	48.5	-1.1	0.338
K _{min}	45.9	43.8	-2.1	0.286
ИОР	12.4	12.9	0.47	0.532
Пахиметрия	412	409	-3	0.776

Таблица 2

**Результаты кросс-линкинга кератоконуса в педиатрической группе
(модифицированная методика – Топографически Ориентированная)**

Параметры	До операции	После операции	Δ параметров преоп/постоп	ρ
Остр.зрения (без коррекции)	0.24	0.49	0.27	0.008
Остр.зрен. с коррекцией	0.5	0.57	0.07	0.179
Sph	-5.11	-3.24	-1.87	0.086
Cyl	5.45	3.86	-1.59	0.002
K _{max}	51.2	48.9	-2.3	0.076
K _{min}	44.2	43.2	-1.0	0.673
ИОР	12.2	12.4	0.2	0.812
Пахиметрия	404	387	-17	0.647

Эффективность кросс-линкинга в клинике оценивается следующими критериями:

- улучшение остроты зрения (либо стабильной остротой зрения)
- уплощением крутого меридиана роговицы,
- уменьшением степени роговичного астигматизма,
- улучшением индекса кератоконуса.

Во всех наблюдаемых нами случаях достигнута стабилизация кератоконуса. Возникшие осложнения были устранены. При отсроченной дезэпителизации роговицы мы расценивали это как результат движения глаза в момент облучения и травматизации ростковой зоны эпителия. В настоящее время проводится обязательная защита зоны лимба и ростковой зоны эпителия непрозрачным для ультрафиолета фильтром (заявка на полезную модель). Стерильные инфильтраты, описанные в литературе не превышали частоты встречаемости у взрослых и лечились закапыванием нестероидных противовоспалительных препаратов и кортикостероидов. Во всех случаях остаточное помутнение роговицы находилось в оптически неактивной зоне и в дальнейшем не мешало зрению пациентов. Более интенсивное рефлектирование роговицы наблюдалось чаще, чем в группе взрослого контингента пациентов и сопровождалось более выраженным уплощением роговицы (на 4 и более диоптрий). Очевидно, процесс кросс-линкинга у детей протекает более бурно, чем у взрослых, с чем и связано более частое появление интенсивного рефлектирования. Повышенное рефлектирование сопряжено с более выраженным эффектом уплощения роговицы. Ни в одном случае данное осложнение не вызвало ухудшения зрения, напротив, у этих пациентов зрение улучшилось на 2 и более строк.

Улучшение остроты зрения в группе пациентов, леченных по модифицированной методике было более выраженным, так же как и уплощение роговицы и уменьшение астигматизма (табл. 1 и 2).

Тем не менее, в обеих группах, статистически достоверным различиям подверглись одинаковые показатели – острота зрения и степень роговичного астигматизма

Следует отметить, что ни в одном случае проведения кросс-линкинга по модифицированной методике мы не отмечали задержки эпителизации роговицы, а сроки эпителизации уменьшились (в среднем) с 4 – 5 до 3 – 2 дня.

ВЫВОДЫ

Кросс-линкинг является безопасной и эффективной методикой лечения кератоконуса у детей. Процесс кросс-линкинга у детей происходит более бурно, чем во взрослой группе пациентов.

Модифицированная методика топографически ориентированного кросс-линкинга позволяет до-

биться более короткого срока эпителизации и даёт более выраженные топографические и оптические результаты: уплощение роговицы (особенно в крутом меридиане), уменьшение астигматизма, улучшение зрения.

Для подтверждения длительности эффекта стабилизации кератоконуса у детей, леченных с помощью фотополимеризации роговицы необходим более длительный срок наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аверьянова О.С. Лечение кератоконуса – фотополимеризация роговицы. Отдалённые результаты /О.С. Аверьянова, Ф.И. Ковалёв// Филатовские чтения: Научно-практическая конференция офтальмологов с международным участием (28-29 мая 2009 г., Одесса, Украина): зб. тез доп. – О., 2009. – С.5.
2. Аверьянова О.С. Оптимизация оптических результатов фотополимеризации роговицы при кератоконусе / О.С.Аверьянова, В.В. Киреев// Материалы XII съезда офтальмологов Украины, 26-28 мая 2010г., Одесса, Украина, 2010. – Одесса.2010. – С.7-8.
3. Аверьянова О.С. Оптимизация рефракционных результатов фотополимеризации роговицы при кератоконусе / О.С.Аверьянова, А.И.Ковалев, В.В. Киреев ; Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. Труды Крымского Государственного Медицинского Университета им. С.И.Георгиевского. -2010. - том 146 (I). – С.194. – Библиогр.: 6 назв.
4. Аверьянова О.С. Топографически ориентированная фотополимеризация роговицы: оптимизация рефракционного эффекта/ О.С. Аверьянова, В.В.Киреев ; Таврический Медико-Биологический Вестник – 2011- Том 14. - №4(56). – С.372. - Библиогр.: 4 назв.
5. Caporossi A. Parasurgical therapy for keratoconus by riboflavin-ultraviolet type A rays induced cross-linking of corneal collagen: preliminary refractive results in an Italian study/ A.Caporossi, S.Baiocchi ; Journal Cataract Refract Surgery. – 2006. – May, 32(5) –P.837-845.-Bibliogr.:17 title.
6. Dhawan S. Complications of corneal collagen cross-linking./S.Dhawan, K. Rao, S.Natrajan ; Journal Ophthalmology.- 2011. - №869. – P.125-132. - Bibliogr.: 18 title.
7. Koller T. Complication and failure rates after corneal crosslinking/ T.Koller, M.Mrochen, T.Seiler ; Journal Cataract Refract Surgery. – 2009. – Aug; 35(8) – P.1358-1362. Bibliogr.: 12 title.
8. Kovalev A. Optimization of the results of corneal collagen cross-linking (CXL)/ A.Kovalev, O.Averyanova// XXVII congress of ESCRS, Barcelona.2009. – P.458.
9. Seiler T. Corneal cross-linking-induced stromal

demarcation line/ T.Seiler, F.Hafezi ; Cornea.- 2006/ -25. – P.1057–1059. - Bibliogr.:8 title.

10. Spörl E. Studies on the stabilization of the cornea in rabbits/E.Spörl, J.Schreiber, K.Hellmund ; Ophthalmologie. – 2000. – Mar. – 97(3) – P. 203-206. - Bibliogr.:16 title.

11. Wollensak G, Iomdina E. Long-term biomechanical properties of rabbit cornea after

photodynamic collagen crosslinking/ G.Wollensak, E.Iomdina ; Acta Ophthalmology. – 2009. - Feb;87(1) – P.48-51. – Bibliogr.:5 title.

12. Wollensak G. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus/ G.Wollensak, E.Spoerl, T.Seiler ; American Journal of Ophthalmology. – 2003. - May,135(5). – P.620-627. – Bibliogr.: 7 title.