

*На правах рукописи*

**Пузикова Ольга Анатольевна**

**ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ  
РОГОВИЧНОГО КРОССЛИНКИНГА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ  
ЭНДОТЕЛИАЛЬНО-ЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСТРОФИИ РОГОВИЦЫ**

14.01.07 – глазные болезни

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва - 2013

Работа выполнена на кафедре офтальмологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства», г. Москва

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор **Трубилин Владимир Николаевич**

**Официальные оппоненты:**

**Пашинова Надежда Федоровна**, доктор медицинских наук, главный врач офтальмологической клиники «Эксимер», г. Москва.

**Оганесян Оганес Георгиевич**, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения травматологии отдела травматологии, реконструктивной хирургии и глазного протезирования ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца», г. Москва.

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский университет дружбы народов», г. Москва.

Защита диссертации состоится «18» сентября 2013 г. в 14-00 на заседании диссертационного совета Д 208.120.03 при ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России по адресу: 123098 Москва, Волоколамское шоссе, д. 91.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России по адресу: 123098 Москва, Волоколамское шоссе, д. 91.

Автореферат разослан «\_\_» августа 2013 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук,  
профессор

Овечкин Игорь Геннадьевич

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

Одной из актуальных проблем офтальмологической практики является эндотелиально-эпителиальная дистрофия роговицы, которая может развиваться после различных оперативных вмешательств, проникающих ранений глазного яблока или вследствие контакта интраокулярной линзы с поверхностью роговицы. Анализ литературных данных показывает, что частота возникновения данного заболевания варьирует в пределах от 0,2% до 13% (Каспаров А.А., 2001; Галимова В.У. с соавт., 2004; Чечин П.П., 2005; Ousley P.J., Terry M.A., 2005). При этом важно отметить, что прогрессирующий характер заболевания со снижением зрительных функций вплоть до полной слепоты и выраженным болевым синдромом крайне негативно сказывается на психологическом состоянии пациента (Дронов М.М., 1997; Малов В.М., Ерошевская Е.Б., 2001; Чередниченко Л.П., 2005; Koller T., 2007).

В настоящее время выделяют три основных направления в лечении эпителиально-эндотелиальной дистрофии роговицы: консервативное (медикаментозное) лечение, хирургическое вмешательство и лечение, связанное с воздействием на роговицу различных физических факторов. В этой связи следует отметить, что хирургическое вмешательство (пересадка роговицы в различных модификациях) признается большинством авторов патогенетически обоснованным и эффективным методом лечения, однако практическое применение данного метода в ряде случаев представляется невозможным вследствие организационных причин (Волкова О.С. с соавт., 2004; Дёмин Ю.А. с соавт., 2005; Каспаров А.А., 2005; Pinelli R., 2007).

Рассматривая лечение эпителиально-эндотелиальной дистрофии роговицы, связанное с воздействием различных физических факторов, следует подчеркнуть, что в настоящее время разработан перспективный метод лечения различной патологии роговицы (роговичный кросслинкинг), основанный на использовании комбинированного воздействия рибофлавина

и ультрафиолетового лазерного излучения. Проведенные исследования показали, что в результате воздействия формируются свободные радикалы кислорода, которые образуют дополнительные связи между углеродными основаниями белковых полимеров, располагающихся на поверхностях коллагеновых волокон роговицы, что в целом препятствует проникновению влаги передней камеры и существенно повышает прочностные свойства роговицы. Изложенные положительные эффекты позволили достаточно эффективно применять метод роговичного кросслинкинга при различных патологических (кератоконус, кератоктазии и др.) состояниях роговицы (Родин А.С., Брижак П.Е., 2008; Бикбов Г.М., Бикбова М.М., 2009; Mazzotta S. et al., 2007). В то же время следует отметить, что в литературе присутствуют лишь отдельные исследования, касающиеся оценки эффективности применения роговичного кросслинкинга при эпителиально-эндотелиальной дистрофии роговицы, особенно с учетом современных технических возможностей проведения локального воздействия.

### **Цель работы**

Исследование эффективности применения роговичного кросслинкинга для лечения эндотелиально-эпителиальной дистрофии роговицы.

### **Основные задачи работы:**

1. Исследовать динамику скорректированной остроты зрения вдаль и субъективного статуса пациента после проведения процедуры роговичного кросслинкинга для лечения эндотелиально-эпителиальной дистрофии роговицы.
2. Оценить динамику состояния роговицы пациента (по параметрам площади поражения, толщины, преломляющей силы) после проведения процедуры роговичного кросслинкинга.
3. Провести сравнительную оценку эффективности лечения эндотелиально-эпителиальной дистрофии роговицы на основе методики роговичного кросслинкинга и курса медикаментозной терапии.

4. Провести сравнительную оценку динамики клинико-морфологических показателей роговицы при выполнении общего и локального кросслинкинга у пациентов с эндотелиально-эпителиальной дистрофией роговицы.

5. Разработать практические рекомендации по применению методики роговичного кросслинкинга в целях лечения эндотелиально-эпителиальной дистрофии роговицы.

### **Основные положения, выносимые на защиту диссертационной работы:**

1. Роговичный кросслиндинг является эффективным и безопасным методом лечения эндотелиально-эпителиальной дистрофии роговицы, что подтверждается положительной динамикой клинико-субъективных показателей зрения (повышение корригированной остроты зрения вдаль, снижение частоты и выраженности роговичного синдрома), статистически значимым уменьшением площади поражения и толщины роговицы, а также отсутствием клинических осложнений.

2. Процедура локального роговичного кросслинкинга (при наличии показаний, связанных с площадью поражения) является более эффективным методом лечения эндотелиально-эпителиальной дистрофии роговицы по сравнению с общим воздействием, что подтверждается статистически значимым повышением корригированной остроты зрения вдаль и уменьшением площади поражения роговицы, а также существенно более быстрым и выраженным снижением частоты возникновения субъективных проявлений роговичного синдрома.

### **Научная новизна работы**

Впервые в офтальмологической практике выполнена комплексная (клинико-субъективная, морфологическая) оценка эффективности применения методики роговичного кросслинкинга для лечения эндотелиально-эпителиальной дистрофии роговицы.

Установлено, что проведение роговичного кросслинкинга по всей площади роговицы у пациентов с эндотелиально-эпителиальной дистрофией сопровождается снижением частоты субъективных проявлений роговичного синдрома (на 82,9%) и уменьшением площади поражения с  $40,0 \pm 3,2 \text{ мм}^2$  до  $7,7 \pm 2,4 \text{ мм}^2$  ( $p < 0,001$ ).

Выявлено, что проведение локального кросслинкинга у пациентов с эндотелиально-эпителиальной дистрофией роговицы приводит к повышению скорректированной остроты зрения вдаль (в среднем на 0.07 отн.ед.,  $p < 0,01$ ) и уменьшением площади поражения с  $22,7 \pm 2,8 \text{ мм}^2$  до  $1,5 \pm 1,8 \text{ мм}^2$  ( $p < 0,001$ ), что в целом сопровождается снижением частоты субъективных проявлений роговичного синдрома (на 97,1%).

Определено, что проведение роговичного кросслинкинга обеспечивает уменьшение отека стромы роговицы, что подтверждается снижением пахиметрического показателя толщины роговицы на 4,5% - 5,6% ( $p < 0,05$ ) в условиях общего и локального воздействия, соответственно.

Доказано, что проведение курса консервативного медикаментозного лечения эндотелиально-эпителиальной дистрофии роговицы характеризуется недостаточной эффективностью, что подтверждается незначительной положительной динамикой исследуемых объективных показателей и сохранением в 31,4% случаев субъективных проявлений роговичного синдрома.

### **Теоретическая значимость работы**

Обоснованы основные механизмы положительного комбинированного воздействия ультрафиолетового облучения и лекарственного средства Рибофлавин-мононуклеотид, связанные с уменьшением площади поражения и толщины роговицы.

### **Практическая значимость работы**

Разработаны практические рекомендации по применению методики роговичного кросслинкинга в целях лечения эндотелиально-эпителиальной дистрофии роговицы.

## **Внедрение работы**

Результаты диссертационной работы включены в материалы сертификационного цикла и цикла профессиональной переподготовки кафедры офтальмологии ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства», применяются в офтальмологическом отделении Муниципального бюджетного учреждения здравоохранения «Городская больница скорой медицинской помощи - 2» (г. Ростов-на-Дону).

## **Апробация и публикация материалов исследования**

Основные результаты и положения диссертации доложены и обсуждены на научной конференции молодых ученых Ростовского государственного медицинского университета с международным участием (г. Ростов-на-Дону, 2012 г.), на научно-практической конференции по офтальмохирургии с международным участием «Восток-Запад-2012» (г. Уфа, 2012 г.), на заседании Ростовского общества офтальмологов г. Ростов-на-Дону, 2012 г.). Диссертация апробирована на заседании кафедры офтальмологии ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России (апрель 2013 г.).

Материалы диссертации представлены в 5-ти научных работах, в том числе в 2-х статьях, опубликованных в определенных ВАК РФ ведущих рецензируемых научных изданиях.

## **Структура диссертации**

Диссертация изложена на 104 страницах машинописного текста, состоит из введения, трех глав («Обзор литературы», «Материал и методы исследования», «Результаты исследования и обсуждение»), заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 15 таблицами и 26 рисунками. Список цитируемой литературы содержит 189 источников, из которых 101 отечественных авторов и 88 иностранных.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материал и методы исследования

Исследование выполнено на кафедре офтальмологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства» (г. Москва) и на базе офтальмологического отделения Муниципального бюджетного учреждения здравоохранения «Городская больница скорой медицинской помощи - 2» (Ростов-на-Дону) в период с 2010 по 2012 гг. Под наблюдением находилось 105 пациентов (105 глаз), мужчин – 55 (52,3%), женщин – 50 (47,7%), с диагнозом эндотелиально-эпителиальная дистрофия роговицы, развившаяся после различных оперативных вмешательств. Этиология заболевания носила разнообразный характер, наибольшую группу составили пациенты, перенесшие факэмульсификацию катаракты с имплантацией интраокулярной линзы (58 глаз – 55,23%) и экстракапсулярное удаление катаракты (20 глаз – 18,09%). Основным критерием включения пациента в исследование явилось наличие эндотелиально-эпителиальной дистрофии роговицы II-III стадии с выраженным болевым синдромом. Основными критериями исключения из исследования являлось наличие IV стадии заболевания, гиперчувствительность к рибофлавинолу, а также установленный диагноз онкологических, аутоиммунных или острых сердечно-сосудистых заболеваний.

В зависимости от метода лечения эндотелиально-эпителиальной дистрофии роговицы, определяемого площадью поражения, все пациенты были распределены на три равнозначные по возрасту, полу и клиническими проявлениями заболевания группы:

– первая группа пациентов (основная I, 35 человек, 35 глаз), которым процедура роговичного кросслинкинга проводилась на всей площади роговицы;

- вторая группа пациентов (основная II, 35 человек, 35 глаз), которым процедура роговичного кросслинкинга выполнялась локально;
- третья группа пациентов (контрольная, 35 человек, 35 глаз), которым в целях лечения проводилась консервативная терапия.

Методика проведения роговичного кросслинкинга основывалась на применении «Аппарата для фототерапии роговицы» (производство ООО «Трансконтакт», Россия, регистрационное удостоверение № ФСР 2011/09905). Методика проведения локального роговичного кросслинкинга в зонах буллезности отличалась от процедуры общего воздействия использованием специальных диафрагм. Ультрафиолетовое облучение проводили в течение 30 минут с мощностью излучения 40% , энергией 0,27 Дж и диаметром пучка 9,0 мм. На протяжении всего времени облучения инстиллировали раствор Рибофлавина-моноклеотида по 1 капле 1 раз в 5 минут. Методика консервативного лечения заключалась в местном назначении некортикостероидных препаратов (Наклоф, по 1 капле 6 раз в день), проведении инстилляций Тауфона (по 1 капле 4 раза в день, Балларпана (по 1 капле 6 раз в день), Солкосерила (по 1 капле 4 раза в день), а также применение ванночек с 40% раствором глюкозы (2 раза в день). Наряду с этим пациентам ежедневно проводились субконъюнктивальные инъекции Рибофлавина-моноклеотида (0,3 мл) и суббульбарные инъекции Тауфона (0,5 мл). Инъекционное введение препаратов осуществлялось в течение 7 дней, инстилляции продолжали до 14 дней.

Комплексное офтальмологическое обследование пациентов включало объективные и субъективные методы оценки и выполнялось через 7 дней, 1 месяц, 3 месяца после проведения роговичного кросслинкинга (курса консервативного лечения). Сравнительный анализ эффективности лечения между пациентами разных групп проводился преимущественно на основании динамики скорректированной остроты зрения вдаль, площади поражения роговицы (на основе измерения продольного и поперечного размеров, с

использованием калибровочной линейки, встроенной в щелевую лампу, в мм<sup>2</sup>), толщины роговицы (на основе пахиметрического обследования на оптическом когерентном томографе RTVue-100 «Optovue», США, в мкм), преломляющей силы роговицы (на основе кератотопографического обследования на пахиметре «Carl Zeiss», Германия, в дптр) и субъективной оценки выраженности основных жалоб пациента (болевой синдром, слезотечение, светобоязнь, блефароспазм) на основании специального анкетирования по балльной шкале оценок (0 баллов – признак отсутствует; 1 балл – слабо выражен; 2 балла – умеренно выражен; 3 балла – максимально выражен). При наличии выраженности болевых ощущений в 1 и более баллов и (или) остальных жалоб в 2 и более баллов устанавливался диагноз субъективного роговичного синдрома, в остальных случаях данный синдром отсутствовал.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием прикладной компьютерной программы Statistica 7.0 (StatSoft, Inc., США) на основе применения стандартных параметрических методов оценки среднего и ошибки среднего значения показателя ( $M \pm m$ ), а также критерия Стьюдента. При этом анализ выполнялся как по стандартным, так и по «дельтовым» (после/до коррекции) показателям каждого пациента. В общем виде статистически достоверными признавались различия, при которых уровень достоверности ( $p$ ) составлял либо более 95% ( $p < 0,05$ ), либо более 99% ( $p < 0,01$ ) или 99,9% ( $p < 0,001$ ), в остальных случаях различия признавались статистически недостоверными ( $p > 0,05$ ).

## **Результаты работы и обсуждение**

### Результаты динамики показателей после проведения роговичного кросслинкинга по всей площади роговицы

Результаты анализа собственно процедуры роговичного кросслинкинга по всей площади роговицы показали, что большинство пациентов не

предъявляло жалоб в процессе хирургического вмешательства, осложнений во время процедуры и в течение всего периода наблюдений не отмечалось.

Величина корригированной остроты зрения у пациентов до проведения роговичного кросслинкинга составляла чрезвычайно низкую величину  $0.017 \pm 0.001$  отн.ед., что объясняется выраженным поражением роговицы и наличием сопутствующих глазных заболеваний. Проведение роговичного кросслинкинга способствовало повышению исследуемого показателя на 0.002 (11,8%); 0.005 (29,4%); 0.009 (52,9%), соответственно, на 7-е сутки, 1 и 3 месяца после процедуры.

Результаты динамики площади поражения роговицы в различные сроки после проведения роговичного кросслинкинга представлены в табл. 1.

Таблица 1

Динамика показателя площади поражения роговицы ( $M \pm m$ , мм<sup>2</sup>) у пациентов первой основной группы (n=35) до и после проведения процедуры роговичного кросслинкинга

Время обследования (до-после проведения процедуры)	Площадь поражения роговицы, мм <sup>2</sup>	p
До проведения	$40,0 \pm 3,2$	
7 дней	$28,3 \pm 4,2$	<0,05
1 месяц	$16,8 \pm 4,0$	<0,01
3 месяца	$7,7 \pm 2,4$	<0,01 <0,01*

Примечание:  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$  – по сравнению с данными до проведения процедуры;  $p < 0,01^*$  - по сравнению с данными через 7 дней после проведения процедуры.

Представленные в табл. 1 данные свидетельствуют, что у пациентов данной группы отмечалась обширная площадь буллезно измененной и эрозированной поверхности роговицы. До проведения процедуры роговичного кросслинкинга площадь поражения составляла  $40,0 \pm 3,2$  мм<sup>2</sup>. Площадь поражения на седьмые сутки у пациентов данной группы составляла  $28,3 \pm 4,2$  мм<sup>2</sup>, что в относительных единицах составило 70,8%

( $p < 0,05$ ). При этом биомикроскопически преимущественно в периферических отделах отмечалось сокращение количества булл, уменьшение площади эрозий и отека стромы роговицы. Дальнейшее наблюдение выявило через 1 и 3 месяца более выраженное уменьшение площади поражения роговицы до  $16,8 \pm 4,0 \text{ мм}^2$  и  $7,7 \pm 2,4 \text{ мм}^2$  (42% и 19,2%), соответственно. К концу наблюдения площадь поражения роговицы уменьшилась на 80,8% ( $p < 0,001$ ), при этом биомикроскопически у пациентов сохранялись лишь небольшие участки измененной роговицы, представляющие собой зоны складчатости и разрыхления эпителия. Результаты динамики толщины роговицы приведены в табл. 2.

Таблица 2

Динамика показателя толщины роговицы ( $M \pm m$ , мкм) у пациентов первой основной группы ( $n=35$ ) до и после проведения процедуры роговичного кросслинкинга

Время обследования (до-после проведения процедуры)	Толщина роговицы, мкм	p
До проведения	$609,3 \pm 1,3$	
7 дней	$598,9 \pm 1,4$	$<0,05$
1 месяц	$590,3 \pm 1,3$	$<0,01$
3 месяца	$582,0 \pm 1,5$	$<0,01$ $<0,01^*$

Примечание:  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$  – по сравнению с данными до проведения процедуры;  $p < 0,01^*$  - по сравнению с данными через 7 дней после проведения процедуры

Представленные в табл. 2 данные свидетельствуют, что до проведения роговичного кросслинкинга толщина роговицы была значительно повышена и составляла величину  $609,3 \pm 1,3$  мкм, что было связано с выраженными буллезными изменениями и отеком стромы практически по всей площади роговицы. На 7-й день после проведения роговичного кросслинкинга показатель уменьшился до  $598,9 \pm 1,4$  мкм (98,2% от исходной), при этом бимикроскопически отмечалось уменьшение толщины среза роговицы,

особенно в периферических отделах. Через месяц исследуемый показатель составлял  $590,3 \pm 1,3$  мкм (96,9% от исходной), при этом отмечено просветление периферических отделов роговицы, уменьшение отечности эндотелия и стромы. Через 3 месяца после процедуры толщина роговицы в оптической зоне составила  $582,0 \pm 1,5$  мкм (95,5% от исходной) и статистически значимо ( $p < 0,01$ ) отличалась от предыдущих показателей.

Результаты оценки динамики кератотопографических измерений выявили, что показатель преломляющей силы роговицы у пациентов не претерпевал существенных изменений и варьировал в пределах 0,1% - 1,7% от исходного.

Результаты изучения динамики наличия роговичного синдрома свидетельствуют, что перед проведением процедуры все пациенты (100%) отмечали выраженные субъективные жалобы. После проведения роговичного кросслинкинга отмечалась четкая положительная динамика данного показателя, что выражалось в снижении частоты возникновения роговичного синдрома до 60% (7 дней); 31,4% (1 месяц) и 17,1% (3 месяца) случаев, соответственно.

#### Динамика показателей после проведения локального роговичного кросслинкинга

Результаты анализа собственно процедуры локального роговичного кросслинкинга показали, что большинство пациентов не предъявляло жалоб в процессе хирургического вмешательства, осложнений во время процедуры и в течение всего периода наблюдений не отмечалось.

Результаты оценки динамики скорректированной остроты зрения вдаль свидетельствуют, что исходная величина у пациентов составляла  $0.11 \pm 0.01$  отн.ед. Проведение роговичного кросслинкинга способствовало повышению исследуемого показателя на 0.01 (9,1%); 0.04 (36,4%); 0.07 (63,6%), соответственно, на 7-е сутки, 1 и 3 месяца после процедуры.

Динамика показателя площади поражения роговицы в различные сроки после проведения локального роговичного кросслинкинга отражена в таблице 3.

Таблица 3

Результаты оценки динамики площади поражения роговицы ( $M \pm m$ ,  $\text{мм}^2$ ) у пациентов второй основной группы ( $n=35$ ) до и после проведения процедуры локального роговичного кросслинкинга

Время обследования (до-после проведения процедуры)	Площадь поражения роговицы, $\text{мм}^2$	p
До проведения	$22,7 \pm 2,8$	
7 дней	$12,9 \pm 2,6$	$<0,05$
1 месяц	$5,8 \pm 2,9$	$<0,01$
3 месяца	$1,5 \pm 1,8$	$<0,01$ $<0,01^*$

Примечание:  $p<0,05$ ;  $p<0,01$  – по сравнению с данными до проведения процедуры;  $p<0,01^*$  - по сравнению с данными через 7 дней после проведения процедуры

Представленные в табл. 3 данные свидетельствуют, что до проведения локального роговичного кросслинкинга площадь поражения составляла  $22,7 \pm 2,8 \text{ мм}^2$ . Площадь поражения на седьмые сутки у пациентов данной группы составляла  $12,9 \pm 2,6 \text{ мм}^2$ , что в относительных единицах составило 56,8% ( $p<0,05$ ). При этом биомикроскопически отмечалось сокращение количества булл, уменьшение площади эрозий, уменьшение отека стромы роговицы, что в целом сопровождалось снижением болевого и роговичного синдрома. Дальнейшее наблюдение выявило через 1 и 3 месяца более выраженное уменьшение площади поражения роговицы до  $5,8 \pm 2,9 \text{ мм}^2$  и  $1,5 \pm 1,8 \text{ мм}^2$  (25,6% и 6,7%), соответственно. К концу наблюдения площадь поражения роговицы уменьшилась на 93,3% ( $p<0,001$ ), при этом биомикроскопически у большинства пациентов сохранялись лишь небольшие участки измененной роговицы.

Результаты оценки динамики показателя толщины роговицы представлены в таблице 4.

Таблица 4

Динамика показателя толщины роговицы ( $M \pm m$ , мкм) у пациентов второй основной группы ( $n=35$ ) до и после проведения процедуры локального роговичного кросслинкинга

Время обследования (до-после проведения процедуры)	Толщина роговицы, мкм	p
До проведения	$590,0 \pm 1,4$	
7 дней	$581,7 \pm 1,5$	$<0,05$
1 месяц	$573,6 \pm 1,4$	$<0,01$
3 месяца	$557,2 \pm 1,5$	$<0,01$ $<0,01^*$

Примечание:  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$  – по сравнению с данными до проведения процедуры;  $p < 0,01^*$  - по сравнению с данными через 7 дней после проведения процедуры

Представленные в табл. 4 данные свидетельствуют, что до проведения процедуры у пациентов данной группы отмечалось умеренное увеличение показателей пахиметрии, что связано с менее выраженными буллезными изменениями и локальным отеком стромы. При этом величина исходной толщины роговицы составила  $590,0 \pm 1,4$  мкм. На 7-й день после проведения локального роговичного кросслинкинга показатели пахиметрии уменьшились и составили  $581,7 \pm 1,5$  мкм (98,5% от исходной), через месяц исследуемый показатель составлял  $573,6 \pm 1,4$  мкм (97,2% от исходной), через 3 месяца после процедуры толщина роговицы в локальной зоне составила  $557,2 \pm 1,5$  мкм (94,4% от исходной) и статистически значимо ( $p < 0,01$ ) отличалась от предыдущих показателей.

Результаты оценки динамики преломляющей силы роговицы выявили, что данный показатель не претерпевал существенных изменений и варьировал в пределах 0,1% - 1,3% от исходного.

Результаты изучения динамики наличия роговичного синдрома свидетельствуют, что перед проведением процедуры все пациенты (100%) имели выраженные субъективные жалобы. После проведения роговичного кросслинкинга отмечалась четкая положительная динамика данного показателя, что выражалось в снижении частоты возникновения роговичного синдрома до 34,2% (7 дней); 8,6% (1 месяц) и 2,9% (3 месяца) случаев, соответственно.

#### Динамика клинических показателей после проведения курса консервативного лечения

Результаты изучения динамики корригированной остроты зрения вдаль у пациентов контрольной группы показали, что проведение курса консервативного лечения практически не изменяло остроту зрения, которая статистически недостоверно максимально повысилась на 0.02 отн.ед. Оценка динамики площади поражения роговицы показала, что до проведения курса лечения данный показатель составлял величину  $43,8 \pm 2,6 \text{ мм}^2$ , на 7-е сутки -  $40,1 \pm 3,0 \text{ мм}^2$  (91,6%,  $p > 0,05$ ), через 1-3 месяца -  $38,8 \pm 2,8 \text{ мм}^2$  и  $38,1 \pm 3,6 \text{ мм}^2$  (88,6% и 87,0%), соответственно. Таким образом, к концу наблюдения площадь поражения роговицы уменьшилась на 13,0% ( $p > 0,05$ ). Результаты исследования динамики толщины и преломляющей силы роговицы свидетельствуют об отсутствии значительных изменений, указанные показатели варьировали в пределах 0,6% - 1,2% от исходного. Результаты динамики субъективного статуса показали, что перед проведением курса все пациенты (100%) отмечали выраженные субъективные жалобы. После первой недели консервативного лечения существенных изменений частоты возникновения роговичного синдрома не отмечалось, так как субъективные проявления последнего были выявлены у 34 (97,1%) пациентов. Результаты последующего осмотра (1 месяц) показали

наличие роговичного синдрома у 28 пациентов (80%). Следует особо подчеркнуть, что лишь к концу наблюдения (3 месяца) отмечалось более значимое снижение субъективной симптоматики, которая, тем не менее, присутствовала в 42,8% случаев (15 пациентов).

Результаты сравнительного анализа эффективности лечения пациентов методами роговичного кросслинкинга по всей площади роговицы, локального роговичного кросслинкинга и консервативной терапии

Результаты обобщенной сравнительной оценки исследуемых показателей при различных вариантах проведения процедуры роговичного кросслинкинга и консервативной терапии представлены на рис. 1.

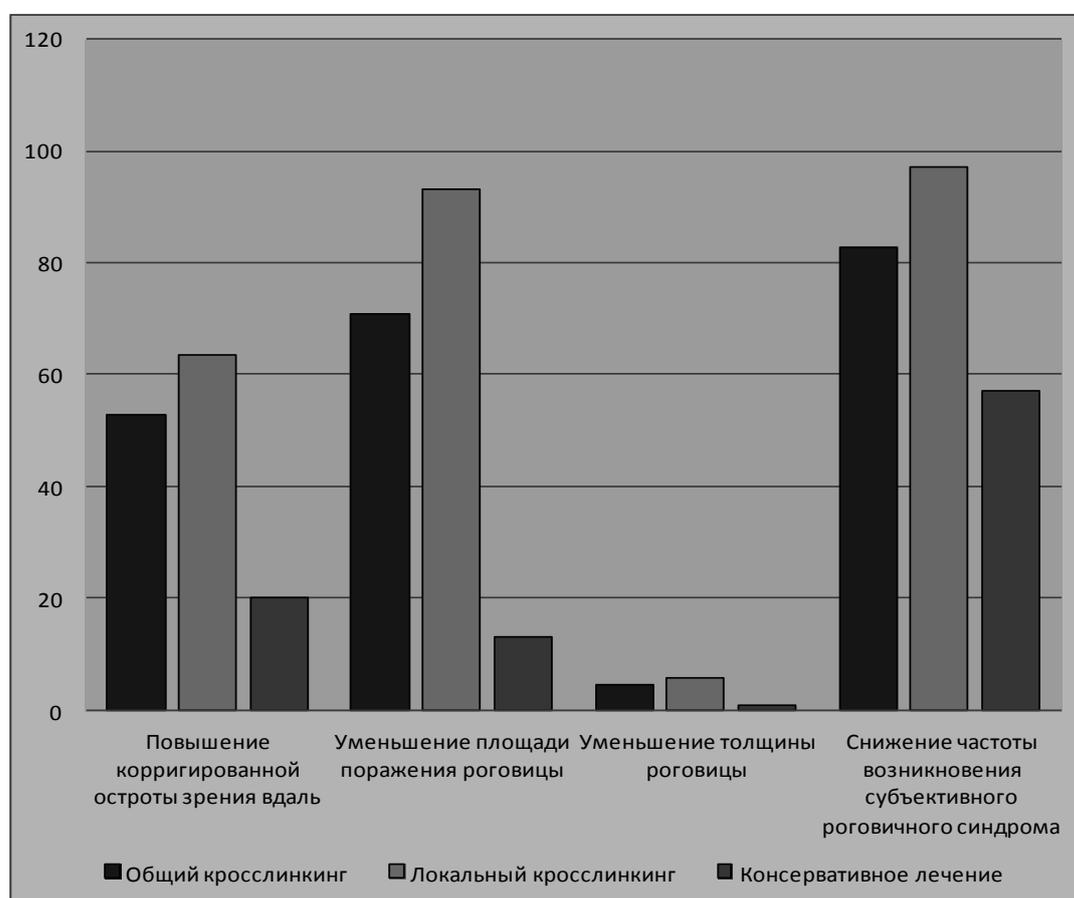


Рисунок 1. Результаты обобщенной сравнительной оценки клиничко-субъективных показателей зрения и морфологических параметров роговицы при различных вариантах проведения процедуры роговичного кросслинкинга и консервативной терапии (в % через 3 месяца по сравнению с исходными данными).

Представленные на рис. 1 данные в первую очередь свидетельствуют, что курс консервативного лечения вызывает незначительную положительную динамику исследуемых объективных показателей и сохранением в 31,4% случаев субъективных проявлений роговичного синдрома. Полученные результаты в целом согласуются с данными литературы, указывающими на крайне нестабильный и малорезультативный характер медикаментозной терапии (Каспаров А.А., 2001; Chwa M. et al. , 2006).

Проведение роговичного кросслинкинга обеспечивает принципиально новый, более качественный подход к лечению эндотелиально-эпителиальной дистрофии роговицы, что подтверждается более выраженным (по сравнению с контрольной группой пациентов), статистически значимым ( $p < 0,001$ ) повышением скорректированной остроты зрения вдаль (на 32,9% - 43,6%), уменьшением площади поражения (на 57,8% - 80,3%), и толщины (на 3,6% - 4,7%) роговицы. Выявленная положительная динамика объективных показателей закономерно объясняет в сравнительном плане выраженное (на 25,7% - 39,9%) снижение частоты субъективных проявлений роговичного синдрома, при этом в абсолютных значениях частота последнего после проведения роговичного кросслинкинга составляет всего 2,9% - 17,1%. В этой связи следует подчеркнуть, что достаточно высокий клинический эффект роговичного кросслинкинга связан, согласно данным литературы, с тем, что перекрестное связывание коллагена приводит к высвобождению свободных радикалов и увеличению количества фибриллярных ковалентных связей вследствие взаимодействия ультрафиолетового облучения и рибофлавина, что в целом обеспечивает существенное повышение биомеханических свойств роговицы (Бикбов М.М., Бикбова Г.М., 2009; Hafezi F., 2007; Coskunseven E., 2009).

Необходимо особо отметить, что полученные в работе данные указывают на более высокую эффективность локального роговичного кросслинкинга по сравнению с процедурой по всей поверхности роговицы. В практическом плане данные различия выражаются в достижении более

высоких, статистически значимых ( $p < 0,05$ ), показателей скорректированной остроты зрения вдаль (на 10,7%), уменьшением площади поражения (на 22,5%), и толщины (на 1,1%) роговицы, а также снижением (на 14,2%) частоты возникновения субъективного роговичного синдрома. В этой связи следует подчеркнуть, что применение локальной технологии кросслинкинга позволяет уменьшить послеоперационную реакцию в виде фотокератита с выраженным уменьшением болевых ощущений, при этом в случае образования локальных стромальных помутнений не отмечается дополнительного снижения остроты зрения.

В заключение следует подчеркнуть, что с позиций клинической эффективности методику роговичного кросслинкинга при эндотелиально-эпителиальной дистрофии роговицы не следует в полном объеме рассматривать как альтернативу хирургическому вмешательству, основанному на пересадке роговицы. В то же время полученные в работе результаты указывают на практическую значимость процедуры кросслинкинга в общем комплексе мероприятий по лечению эндотелиально-эпителиальной дистрофии роговицы, особенно на ранних стадиях ее развития, при временном отсутствии организационных возможностей хирургического вмешательства и, особенно, в целях оперативного купирования субъективных проявлений роговичного синдрома, связанного, в первую очередь, с выраженными болевыми ощущениями пациента.

## **ВЫВОДЫ**

1. Проведение роговичного кросслинкинга у пациентов с эндотелиально-эпителиальной дистрофией роговицы обеспечивает повышение скорректированной остроты зрения и снижение частоты субъективных проявлений роговичного синдрома на 0.01– 0.07 ( $p < 0,01$ ) и 82,9% - 97,1% соответственно при общем или локальном воздействии.
2. Результаты исследования динамики состояния роговицы пациента с эндотелиально-эпителиальной дистрофией роговицы после проведения

роговичного кросслинкинга показали выраженное уменьшение площади поражения (на 32,3 - 21,2 мм<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ) и толщины роговицы (на 27,3 - 33,0 мкм,  $p < 0,01$ ) при отсутствии динамики показателя преломляющей силы (в пределах 0,1 - 1,7% от исходного) в условиях проведения процедуры общего или локального воздействия, соответственно.

3. Результаты сравнительной оценки эффективности лечения эндотелиально-эпителиальной дистрофии роговицы на основе методики роговичного кросслинкинга и курса медикаментозной терапии выявили высокую эффективность процедуры кросслинкинга, что подтверждается статистически значимым ( $p < 0,001$ ) повышением скорректированной остроты зрения вдаль (на 32,9% - 43,6%), уменьшением площади поражения (на 57,8% - 80,3%) и толщины (на 3,6% - 4,7%) роговицы, а также снижением (на 25,7% - 39,9%) частоты возникновения субъективных проявлений роговичного синдрома.

4. Результаты сравнительной оценки динамики клинкоморфологических показателей роговицы при проведении общего и локального кросслинкинга у пациентов с эндотелиально-эпителиальной дистрофией роговицы показали более высокую эффективность локальной процедуры воздействия, что подтверждается достижением более высоких, статистически значимых ( $p < 0,05$ ) показателей скорректированной остроты зрения вдаль (на 10,7%), уменьшением площади поражения (на 22,5%), и толщины (на 1,1%) роговицы, а также более быстрым (практически к первому месяцу динамического наблюдения) и эффективным (на 14,2%) купированием субъективного роговичного синдрома.

5. Разработаны практические рекомендации по применению методики роговичного кросслинкинга в общем комплексе мероприятий по лечению эндотелиально-эпителиальной дистрофии роговицы преимущественно на ранних стадиях ее развития, при временном отсутствии организационных возможностей хирургического вмешательства и в целях оперативного

купирования субъективных проявлений роговичного синдрома, связанного, в первую очередь, с выраженными болевыми ощущениями пациента.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Проведение процедуры роговичного кросслинкинга при эндотелиально-эпителиальной дистрофии роговицы с выраженным болевым синдромом осуществляется в условиях операционной под местной инстилляционной анестезией. С помощью шпателя удаляется поверхностный эпителий, затем проводится насыщение роговицы 0,1% раствором Рибофлавина-моноклеотида по 1 капле 1 раз в минуту в течение 20 минут. Далее в течение 30 минут производится ультрафиолетовое облучение мощностью 40%, энергией 0,27 Дж и диаметром пучка 9,0 мм. В процессе всего времени облучения инстиллируется раствор Рибофлавина-моноклеотида по 1 капле 1 раз в 5 минут. После проведения процедуры пациентам необходима установка контактной линзы (в течение 3-х суток) и применение антибактериальных препаратов.

2. В зависимости от площади поражения процедура роговичного кросслинкинга выполняется либо по всей поверхности роговицы, либо локально с использованием специальных индивидуальных масок.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Трубилин В. Н., Пузикова О. А., Анисимов С. И. Применение локального роговичного кросслинкинга в лечении эндотелиально-эпителиальной дистрофии роговицы // **Катарактальная и рефракционная хирургия**. 2012. № 2. С. 40-44.
2. **Пузикова О.А.** Результаты применения метода роговичный кросслинкинг в лечении эндотелиально-эпителиальной дистрофии роговицы после оперативных вмешательств по поводу катаракты // Научно-практическая конференция по офтальмохирургии с международным участием «Восток-Запад-2012» (тезисы докладов). Уфа, 2012. С. 116-117.
3. **Пузикова О.А.** Применение метода роговичный кросслинкинг в лечении эндотелиально-эпителиальной дистрофии роговицы // 66-я Итоговая научная конференция молодых ученых Ростовского государственного медицинского университета (материалы конференции). Ростов-на-Дону, 2012. С. 329.
4. **Пузикова О.А.** Применение метода роговичный кросслинкинг в лечении эндотелиально-эпителиальной дистрофии роговицы после оперативных вмешательств по поводу отслойки сетчатки // 66-я Итоговая научная конференция молодых ученых Ростовского государственного медицинского университета (материалы конференции). Ростов-на-Дону, 2012. С. 330.
5. Трубилин В. Н., Пузикова О. А. Применение роговичного кросслинкинга в лечении эндотелиально-эпителиальной дистрофии роговицы. Обзор литературы // **Катарактальная и рефракционная хирургия**. 2013. № 2. С. 4-9.

---

Печать цифровая. Бумага офсетная. Гарнитура «Таймс».

Формат 60x84/16. Объем 1.0 уч.-изд.-л.

Заказ № 3098. Тираж 140 экз.

Отпечатано в КМЦ «КОПИЦЕНТР»

344006, г. Ростов-на-Дону, ул. Суворова, 19, тел. 247-34-88

---