

На правах рукописи

**Золоторевский
Кирилл Андреевич**

**Лечение кератоконуса и вторичных эктазий
роговицы методом локального кросслинкинга**

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»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук Анисимов Сергей Игоревич

Официальные оппоненты:

Мороз Зинаида Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением трансплантационной и оптико-реконструктивной хирургии переднего отрезка глазного яблока ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, г. Москва.

Калинников Юрий Юрьевич, доктор медицинских наук, офтальмохирург глазного отделения ФГБУ «Клиническая больница Управления делами Президента Российской Федерации», г. Москва.

Ведущая организация:

Государственное учреждение Российской академии медицинских наук
Научно-исследовательский институт глазных болезней РАМН, г. Москва

Защита диссертации состоится «___» мая 2013 года в ___ часов 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 «___» _____ 2013 года

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Овечкин Игорь Геннадьевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Актуальность исследования проблем, связанных с совершенствованием методов лечения кератоконуса (КК) и вторичных кератоконусов (ВКЭ) определяется рядом причин.

Во-первых, в последние годы в мире прослеживается отчетливая тенденция к росту заболеваемости первичным КК (S. Tuft, 2011), и ВКЭ (W. Trattler, 2011).

Во-вторых, КК и ВКЭ развиваются, как правило, у больных в работоспособном возрасте. При этом в последние годы многие авторы стали сообщать о расширении возрастного диапазона возникновения КК (С. Robelle-Frasson, 2004).

В-третьих, заболевания сопровождаются двусторонним поражением органа зрения (S.I. Tuft, 1994; L.R. Lee, 1996; М.М. Бикбов, 2004).

К концу XX века был выработан двухэтапный алгоритм лечения КК. На первом этапе рекомендовали ношение жестких контактных линз. В дальнейшем проводили сквозную субтотальную кератопластику (З.Д. Титаренко, 1985; D.J. Maeyer, 1984). Однако даже прозрачное приживление трансплантата не гарантировало больному высокой остроты зрения в послеоперационном периоде (п/о) из-за развития хирургически индуцированных аберраций (В.Г. Копаева, 1998). То есть операция сквозной кератопластики являлась вмешательством с непредсказуемым функциональным результатом.

После того, как Т. Zeiler (1994) предложил технологию лечения КК методом кросслинкинга (ККЛ), изменилась тактика ведения таких больных. Подавляющее большинство современных авторов указывают на стабильный положительный эффект от лечения ККЛ больных с КК на всех стадиях его развития за исключением терминальной. В современной литературе описано незначительное число (от 5% до 12%) осложнений после ККЛ в п/о. (Tamer M. El-Raggal, 2009; Vinay B. Agrawal, 2009). Кроме того ряд авторов

описывали случаи повторного проведения процедуры ККЛ при недостаточном эффекте от лечения (G. Wollensak, 2006; C. Mazzotta, 2007). Проведение ККЛ у больных КК дает возможность получить более высокую остроту зрения с коррекцией мягкими контактными линзами в п/о периоде (Jankov li Mr., 2009; V.V. Motha, 2009). Однако в доступной литературе недостаточно отражены морфологические изменения, которые происходят с патологически измененной тканью роговицы после проведения ККЛ. Недостаточно разработана технология выполнения ККЛ в зависимости от расположения эктазии (КЭ) на роговице, а также ее размеров.

Цель работы

Исследовать эффективность и безопасность технологии локального кросслинкинга при лечении больных первичным кератоконусом и вторичными кератоэктазиями.

Основные задачи работы

1. Оценить морфологические изменения в ткани роговицы при проведении локального кросслинкинга в эксперименте.
2. Оценить влияние мощности УФ излучения на морфологические изменения роговицы в эксперименте.
3. Исследовать особенности клинико-функциональных показателей у больных кератоконусом и вторичными кератоэктазиями после проведенного локального кросслинкинга в раннем и отдаленном послеоперационных периодах.
4. Сформулировать показания и противопоказания для проведения локального кросслинкинга.

Основные положения, выносимые на защиту диссертационной работы

1. В основе увеличения прочностно-механических характеристик роговицы после проведения кросслинкинга лежат характерные морфологические изменения структуры коллагеновых волокон стромы, а также стимулирующее действие на кератоциты, расположенные внутри и вне зоны облучения.

2. У больных кератоконусом и вторичными кератоктазиями применение методики локального кросслинкинга обеспечивает стойкую клиническую ремиссию заболевания и наилучший рефракционный результат.

Научная новизна работы

Впервые в офтальмологической практике была разработана и клинически внедрена новая технология проведения локального кросслинкинга роговицы, которая позволила достичь стойкой ремиссии развития дегенеративного процесса роговицы, снизить травматичность вмешательства, повысить максимальную остроту зрения у оперированных больных. В работе впервые на основании данных электронной и световой микроскопии была исследована динамика морфологических изменений в роговицах экспериментальных животных после проведения локального кросслинкинга. Структурно были изучены сроки и характер формирования дополнительных связей между волокнами коллагена в строме роговицы.

Практическая значимость работы

В клиническую практику была внедрена новая технология локального кросслинкинга для лечения больных кератоконусом и вторичными кератоктазиями. Разработаны показания и противопоказания к локальному кросслинкингу.

Внедрение работы

Результаты исследования включены в методическое пособие «Лечение кератоконуса методом персонализированный кросслинкинг» (2011 г.), используются в рамках сертификационного цикла и цикла профессиональной переподготовки врачей на кафедре офтальмологии ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства», а также внедрены в клиническую практику в Глазном центре «Восток-Прозрение» (г. Москва), «Дорожная клиническая больница» (г. Ростов).

Апробация и публикация материалов исследования

Основные положения и материалы диссертации включены в учебно-методическое пособие «Лечение кератоконуса методом персонализированный

кросслинкинг» (2011 г.), а также доложены на XII Научно-практической конференции «Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии - 2011» (Россия, Москва, 2011); Научно-практической конференции по офтальмохирургии с международным участием «Восток-Запад» - 2011 (Уфа, 2011); IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «ФЕДОРОВСКИЕ ЧТЕНИЯ-2011» (Москва, 2011); конгрессе “EuroKeratoConusII” (Франция, Бордо, 2011); XIII Научно-практической конференции «Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии - 2012» (Москва, 2012); Всероссийской научно-практической конференции «Ерошевские чтения – 2012» (Самара, 2011); «Межрегиональной научно-практической конференции офтальмологов с международным участием, посвященной 80-летию кафедры глазных болезней Нижегородской государственной медицинской академии» (Нижний Новгород, 2012) и на кафедре офтальмологии ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства» (Май, 2012).

Материалы диссертации представлены в 13 научных работах, в том числе в 4-х статьях в рекомендованных ВАК РФ научных изданиях.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 107 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырёх глав («Литературный обзор», «Материалы и методы», «Результаты экспериментальных исследований», «Клинико-функциональные результаты и их обсуждение»), заключения, выводов и списка литературы. Работа проиллюстрирована 12 таблицами и 41 рисунком. Список литературы содержит 102 источника, из которых 30 отечественных и 72 иностранных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы экспериментального исследования.

В работе использовали кроликов породы Шиншилла массой 1,5 - 2,0 кг. Эксперимент проводили на 25 глазах 15 экспериментальных животных,

которым выполняли процедуру локального ККЛ и ККЛ по принятой технологии.

Экспериментальные животные в зависимости от мощности УФ-лазерного облучения были разделены на 5 групп. Животные 1-й группы со средней эффективностью и коротким периодом облучения (15 минут, 0,27Дж) (5 глаз). 2-я группа животных с высокой эффективностью облучения и коротким периодом облучения (15 минут, 0,34Дж) (5 глаз). 3-я группа животных с минимальной эффективностью и длительным периодом облучения (30 минут, 0,34Дж) (5 глаз). 4-я контрольная группа животных (без УФ-облучения) (5 глаз). 5-я группа животных для изучения влияния локального воздействия ультрафиолетового излучения на роговичную ткань (30 минут, 0,27Дж) (5 глаз).

Глаза экспериментальных животных энуклеировали через 5 дней после проведения ККЛ (в 5 группе срок динамического наблюдения составил до 3-х месяцев). Роговично-склеральный комплекс иссекали бритвой, препараты фиксировали в глутаральдегиде.

Для проведения световой и электронной микроскопий полученные срезы изучали и фотографировали с помощью микроскопов MOTICAM-2500 (Испания) и JEOL-MX -100 (Япония).

Материалы клинического исследования.

С 2009 по 2012 год было обследовано 118 глаз у 59 больных КК и ВКЭ. При этом у 42 больных (84 глаза) диагностировали первичный КК и у 17 пациентов (34 глаза) ВКЭ. Возраст всех пациентов варьировал от 17 до 38 лет, мужчин было 36, женщин – 23. При этом на 50 глазах 25 больных проводили ККЛ по принятой технологии, а 68 глаз 34 больных прооперировали, используя технологию локального ККЛ.

Для диагностики КК использовали рутинное (таблицу для измерения остроты зрения, щелевую лампу, кератопахиметр ультразвуковой и оптический, авторефрактометр), специальное офтальмологическое

оборудование (Ocular Resistance Analyzer (ORA) (Reichert, США) и оптическую систему OrbscanII (Baush&lomb, США).

Для непосредственного осуществления процедуры локального ККЛ использовали «аппарат для фототерапии роговицы» (ООО «Трансконтакт», РФ) (регистрационное удостоверение №ФСР 2011/09905 от 20.04.2011г. Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития) и лекарственный препарат Декстралинк («Уфимский НИИ глазных болезней АН РБ», Россия).

Индивидуальные маски нарезали с помощью режущего плоттера GraftRobo, Япония.

Технология проведения процедур локального ККЛ, а также ККЛ по принятой технологии, состояла из 3 этапов: удаление наружного эпителия роговицы, насыщение ткани роговицы раствором Декстралинк и непосредственное УФ-лазерное облучение. Наружный эпителий механически удаляли скребком. Второй этап выполняли в течение 20 минут. Третий этап выполняли в течение 30 минут УФ-лазерным облучением мощностью 0,27Дж и инстилляциями раствора Декстралинк.

Отличие методики локального ККЛ от ККЛ, выполненного по принятой технологии, заключалось в том, что «аппарат для фототерапии роговицы» позволял использовать на этапе УФ-лазерного облучения роговицы индивидуальную маску. Таким образом, проецировали индивидуально моделированный УФ пучок непосредственно на предварительно выбранное место КЭ. Размер и положение пучка зависел от рефракции передней поверхности роговицы конкретного больного, размеров, формы и положения локуса КЭ. При ККЛ по принятой технологии облучали всю поверхность роговицы вне зависимости от размеров, формы и положения локуса КЭ.

Результаты экспериментальных исследований

Анализ морфологических исследований показал, что при электронной микроскопии роговиц экспериментальных животных после проведения ККЛ обнаруживали активные фибробласты, рядом с которыми находили вакуоли,

образовавшие новые пучки коллагена. УФ-облучение стимулировало коллагеногенез в строме роговицы (рисунок 1). Не было выявлено морфологических признаков повреждения эндотелиального слоя роговицы при УФ-облучении с максимальной энергией (15 минут, 0,34Дж). Обнаружили прямую зависимость между мощностью УФ-облучения и количеством новообразованных связей между волокнами коллагена стромы. Был выявлен дозозависимый эффект влияния УФ-облучения на образование сшивок между волокнами коллагена роговицы (рисунки 2 и 3). При проведении электронной микроскопии роговиц экспериментальных животных после проведения процедуры локального ККЛ обнаружили изменения, которые соответствовали картине, описанной в соответствующих областях роговицы при проведении ККЛ по принятой технологии. Это свидетельствовало о том, что изменения, которые происходили в роговицах после кроссликинга, выполненного по принятой технологии, и локального кроссликинга, были симметричны и имели общие закономерности.

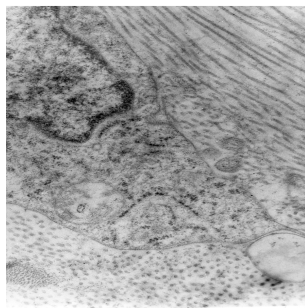


Рисунок 1. Электронно-микроскопическая картина участка стромы после воздействия УФ излучения. X 16000

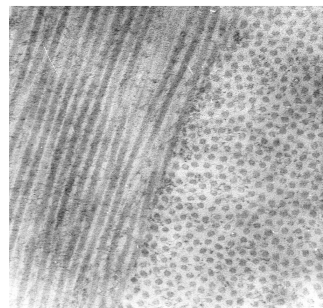


Рисунок 2. Электронно-микроскопическая картина участка стромы Коллаген стромы без воздействия УФ излучения. X 16 000.



Рисунок 3. Электронно-микроскопическая картина участка стромы после воздействия УФ излучения. Сшивки волокон коллагена. X 10000.

Результаты клинических обследований.

Все оперированные больные непосредственно через несколько часов после операции предъявляли жалобы на проявления роговичного синдрома разной степени выраженности, который зависел от методики проведенного

ККЛ. Роговичный синдром у больных, которым проводили ККЛ по принятой технологии, был более выражен по сравнению с больными после выполнения процедуры локального ККЛ. Выявленную закономерность объясняли меньшей травматичностью вмешательства при проведении персонализированного ККЛ. В отличие от проведения ККЛ по принятой технологии для проведения персонализированного ККЛ необходимо осуществлять манипуляции на меньшей площади поверхности роговицы.

Адекватная профилактика роговичного синдрома заключалась в ношении мягкой контактной линзы, которую снимали на 2-3 сутки после ККЛ. Ношение контактной линзы более 3 суток после ККЛ могло приводить к появлению кератитов и кератоконъюнктивитов.

Для купирования роговичного синдрома в первые сутки после ККЛ назначали анестетики местного действия (Инокаин, Алкаин), которые вызывали крайне незначительное разрыхление наружного эпителия роговицы и не препятствовали ее реэпителизации. Рекомендовали инстиллировать эти препараты в течение первых суток не чаще 3-4 раз. Не было зафиксировано ни одного случая инфекционного осложнения, связанного с применением данных препаратов.

В первые сутки после ККЛ у всех больных биомикроскопически выявляли смешанную инъекцию глаза. Как правило, инъекция была выражена незначительно.

После снятия мягкой контактной линзы на третьи сутки после операции определяли существенное снижение воспалительной реакции на оперированном глазу, полную и полноценную реэпителизацию и формирование «хейза» в передних слоях стромы роговицы в зоне операции.

В сроки от 7 дней до 1 месяца при неосложненном течении биомикроскопически определяли отсутствие воспалительных явлений в оперированном глазу, полную эпителизацию поверхностного слоя роговицы и сохранение «хейза» в зоне операции.

При сроках наблюдения от 1 до 3-х месяцев биомикроскопически определяли отсутствие воспалительных явлений в оперированном глазу, полную эпителизацию поверхностного слоя роговицы и отсутствие «хейза» в зонах облучения роговицы.

Биомикроскопически «хейз» представлял собой мелкоточечные помутнения, расположенные в переднем и среднем отделах стромы роговицы. Отсутствие «хейза» свидетельствовало о недостаточности ультрафиолетового воздействия. Определяли «хейз» у всех больных после ККЛ. Появление субэпителиальных помутнений подтверждало эффективность ККЛ. У подавляющего большинства больных «хейз» проходил самостоятельно через 1,5-3 месяца после операции. В случае, если помутнение роговицы сохранялось более чем 3 месяца после ККЛ, назначали кератопротекторную терапию (Оквис 0,3%, Корнерегель, Солкосерил гель), рассасывающую терапию (2-5% Йодида калия) и нестероидную противовоспалительную терапию (Индоколлир, Диклоф). Под действием проведенного лечения у всех больных происходило полное или почти полное восстановление прозрачности роговицы в течение 2-4 недель терапии.

Функциональные результаты у оперированных больных в ближайшем и отдаленном послеоперационных периодах.

Анализ функциональных результатов показал, что острота зрения (о/з) у больных после операции зависела от локализации КЭ и методики проведенного ККЛ (таблица 1).

Таблица 1. Зависимость остроты зрения от локализации КЭ у больных в раннем п/о периоде после проведенного локального ККЛ.

Локализация КЭ	КЭ в центральной оптической зоне роговицы ($M \pm \sigma$)	КЭ на периферии роговицы ($M \pm \sigma$)
Некорректируемая о/з до операции	$0,1 \pm 0,05$	$0,3 \pm 0,08$
Некорректируемая о/з в раннем п/о периоде	$0,3 \pm 0,05^*$	$0,5 \pm 0,06^{**}$
О/з с максимальной коррекцией до операции	$0,3 \pm 0,05$	$0,5 \pm 0,03$
О/з с максимальной коррекцией в раннем п/о периоде	$0,5 \pm 0,04^*$	$0,6 \pm 0,02^*$
Количество глаз	30	38

Примечание: достоверность разницы между показателями * $p < 0,01$ ** $p < 0,05$

Из данных, представленных в таблице, следует, что о/з после проведенного локального ККЛ в сроки от 7 до 14 суток у больных с периферической локализацией КЭ была статистически значимо выше ($p < 0,01$), чем у больных с КЭ в центральной оптической зоне роговицы. Это связано с тем, что при периферической локализации дистрофического очага центральную оптическую зону роговицы больного не подвергали хирургической травме, что является безусловным преимуществом разработанного метода локального ККЛ по сравнению с классическим.

Также проведенный анализ показал, что о/з у оперированных больных в раннем и отдаленном п/о периодах зависела от методики проведенного ККЛ (таблица 2).

Таблица 2. Зависимость о/з от методики ККЛ.

Методика ККЛ О/з	ККЛ по принятой технологии (M±σ)	Локальный ККЛ (M±σ)
О/з без коррекции до ККЛ	0,3±0,05	0,3±0,05
О/з без коррекции в раннем п/о периоде	0,1±0,05*	0,45±0,05*
О/з без коррекции в отдаленном п/о периоде	0,5±0,03*	0,5±0,09***
О/з с максимальной коррекцией до ККЛ	0,5±0,02	0,5±0,02
О/з с максимальной коррекцией в раннем п/о периоде	0,2±0,07**	0,6±0,03*
О/з с максимальной коррекцией в отдаленном п/о периоде	0,65±0,07***	0,7±0,04**
Количество глаз	50	68

Примечание: достоверность разницы между показателями *p<0,01 **p<0,001
***p<0,05

Таким образом, о/з у больных после локального ККЛ в раннем п/о периоде повышалась у 93,2% больных по сравнению с больными после ККЛ по принятой технологии (68%). Выявленную закономерность объясняли меньшей травматичностью хирургического вмешательства при локальном ККЛ по сравнению с ККЛ, который проводили по принятой технологии. Таким образом, меньшая травматичность способствовала более полноценному восстановлению о/з.

Также степень повышения о/з у больных после проведенного ККЛ зависела от причин развития КЭ (таблица 3).

Таблица 3. О/з у больных после проведенного ККЛ в отдаленном п/о периоде в зависимости от характера КЭ.

Характер КЭ О/з	Врожденный КК (M±σ)	ВКЭ после рефракционной операции по технологии ЛАСИК (M±σ)
О/з с максимальной коррекцией до операции	0,3±0,06	0,4±0,04
О/з с максимальной коррекцией у больных после ККЛ в ближайшем п/о периоде	0,45±0,02*	0,55±0,02***
О/з с максимальной коррекцией у больных после ККЛ в отдаленном п/о периоде	0,55±0,04**	0,65±0,05**
Количество глаз	84	34

Примечание: достоверность разницы между показателями *p<0,05 **p<0,001 ***p<0,01

Из данных, приведенных в таблице, следует, что степень повышения остроты зрения с коррекцией как в ближайшем, так и в отдаленном п/о периодах у больных с ВКЭ была статистически значимо выше (p<0,01), чем у больных КК. Это связано с тем, что у больных КК вся поверхность роговицы была дистрофически изменена, в то время как у больных с ВКЭ дистрофический очаг располагался локально и был окружен неизменной здоровой тканью. Полученные данные совпадают с данными работ ряда авторов (Renato Ambrosio, 2011; Cynthia Roberts, 2011).

Следует также отметить, что о/з у больных после проведенного ККЛ находилась в прямой зависимости от степени выраженности «хейза», которая в свою очередь зависела от методики выполненного ККЛ. В сроки до 3 месяцев после ККЛ о/з у таких больных из-за помутнений в строме роговицы была снижена. Однако, когда роговица становилась прозрачной, о/з у больных повышалась (рисунок 4). Примерно через 6 месяцев после ККЛ о/з достигала наивысших значений и не снижалась в течение всего периода

наблюдений. При этом следует особо подчеркнуть, что во всех п/о периодах о/з у больных после локального ККЛ была выше по сравнению с идентичными показателями у больных после операции, выполненной по принятой технологии.

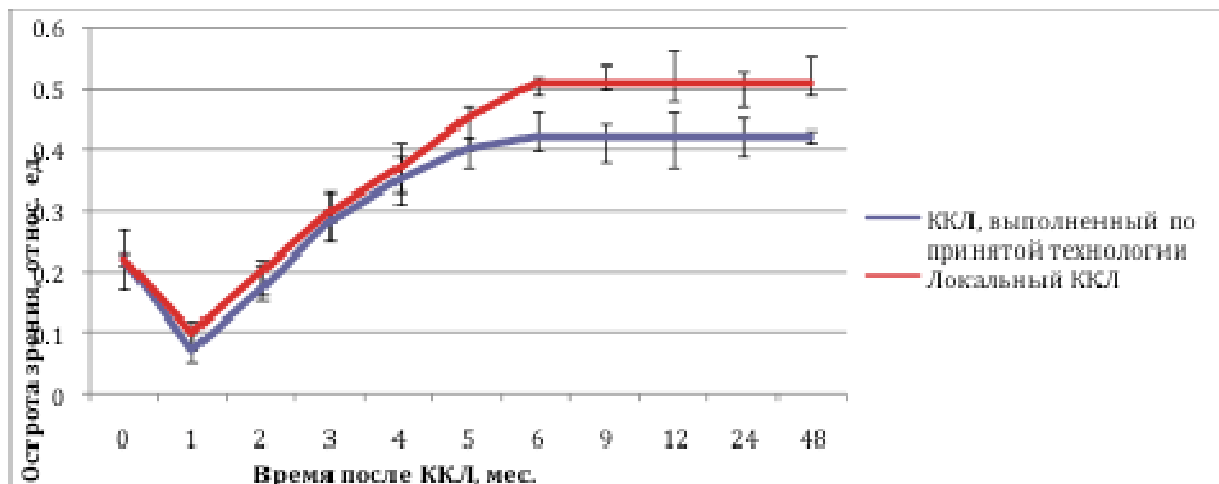


Рисунок 4. Динамика некоррегированной остроты зрения при различных методиках ККЛ у больных КК. Примечание: достоверность разницы между показателями с 5 по 48 месяц $p < 0,05$.

Выявленную закономерность объясняли тем, что благодаря меньшей площади хирургического вмешательства при проведении локального ККЛ по сравнению с процедурой, выполненной по принятой технологии, площадь «хейза» роговицы у таких больных была меньше.

Изменение остроты зрения у больных после проведенного ККЛ связывали с улучшением биомеханических свойств роговицы, оптимизацией ее поверхности, уменьшением количества аберраций и астигматизма по сравнению с аналогичными показателями до операции.

Толщина роговицы у больных после ККЛ при сроках наблюдения до 1 месяца возрастала по сравнению с аналогичными значениями до операции. Затем при сроках наблюдения от 1 до 3 месяцев толщина роговицы снижалась. В промежутке времени от 3 до 12 месяцев кератопахиметрические величины, как правило, возрастали. К 12 месяцам после проведения ККЛ толщина роговицы достигала максимальных значений и оставалась неизменной в течение всего срока наблюдения (рисунок 5).

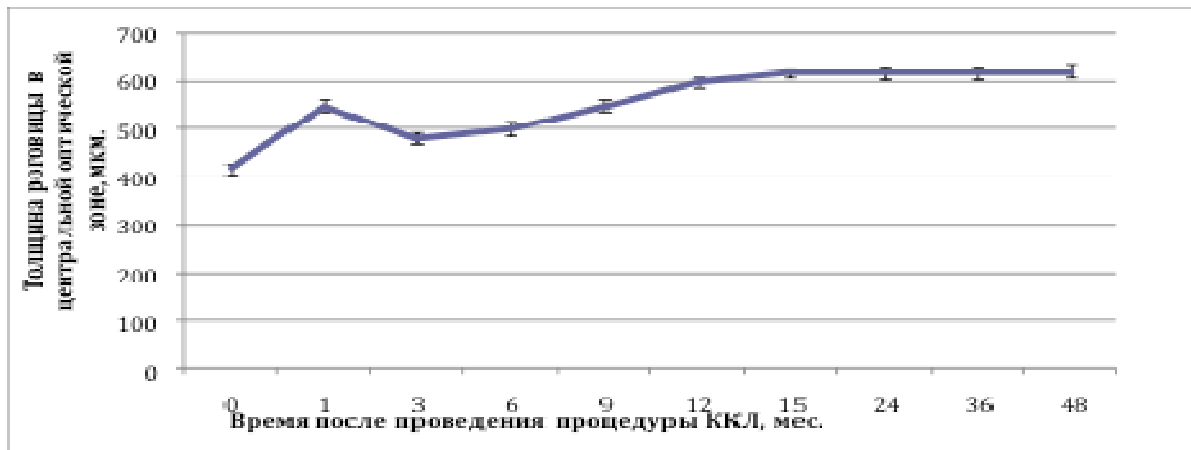


Рисунок 5. Кривая изменений толщины роговицы в зависимости от времени после проведения процедуры ККЛ у больных КК.

Следует отметить, что выявленную закономерность отмечали как у больных после локального ККЛ, так и у больных, которым выполняли ККЛ по принятой технологии.

Выявленная закономерность динамического изменения кератопахиметрических величин в сроки до 1 месяца после ККЛ свидетельствовала о формировании прочных связей между волокнами коллагена, что приводило к их уплотнению, а, следовательно, уменьшению толщины роговицы (в среднем на 13%). Затем в сроки от 1,5 до 3 месяцев после ККЛ происходило частичное ослабление этих связей и незначительное разволокнение коллагена в строме роговицы, это объясняет увеличение кератопахиметрических показателей. Следует особо подчеркнуть, что клинически в этот период не наблюдали снижения остроты зрения у оперированных больных.

Безусловный интерес представляют показатели прибора ОРА у больных после проведения процедур локального ККЛ и по принятой технологии (рисунок 6).

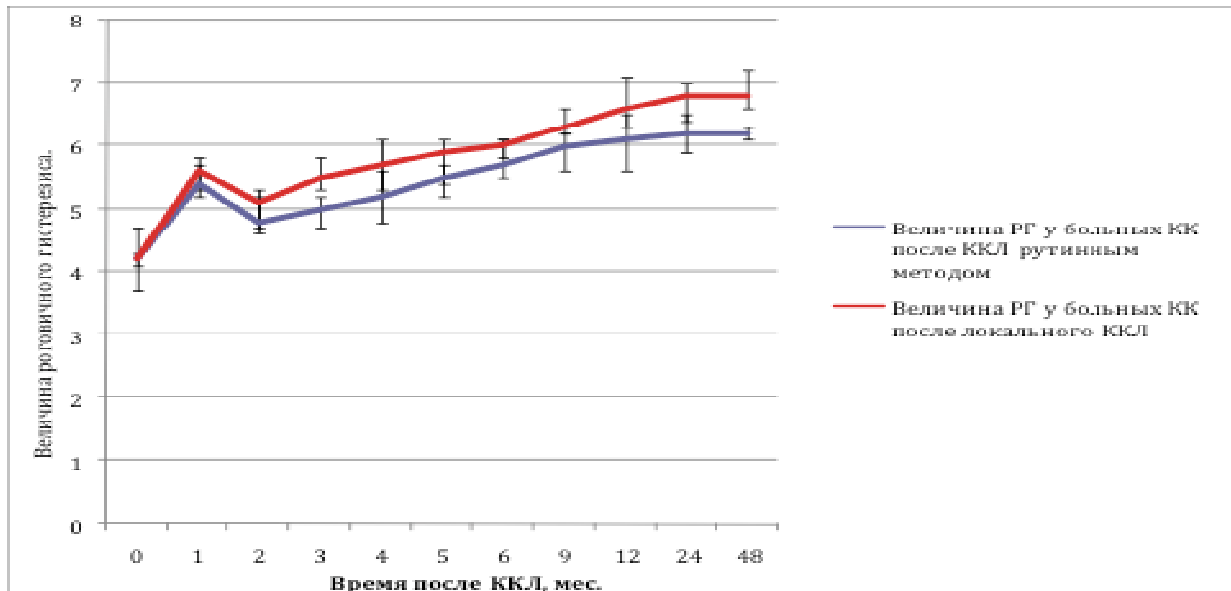


Рисунок 6. Изменения величины РГ у больных до операции, в ближайшем и отдаленном п/о периодах в зависимости от методики проведенного ККЛ. Примечание: достоверность разницы между показателями с 5 по 48 месяц $p < 0,05$.

В сроки до 1,5 месяцев у всех больных после проведенного ККЛ величина роговичного гистерезиса (РГ) возрастала. По нашему мнению это связано с максимальным уплотнением волокон коллагена и увеличением механической прочности всей роговицы.

В сроки от 1,5 до 3 месяцев после ККЛ у всех больных величина РГ оставалась неизменной либо незначительно снижалась по сравнению с аналогичными показателями в ближайшем п/о периоде. Последнее коррелирует с данными кератопахиметрии. Такие изменения могли быть связаны с незначительным разволокнением коллагена роговицы и снижением ее механической прочности. При этом величина РГ у всех больных как в ближайшем, так и отдаленном п/о периодах после проведенного ККЛ была больше, чем аналогичный показатель до операции.

Следует также подчеркнуть, что показатель РГ у больных после локального ККЛ был выше по сравнению с этим показателем у пациентов после операции, выполненной по принятой технологии. Эту закономерность связывали с тем, что при проведении локального ККЛ воздействовали только на патологически измененный участок роговичной ткани, здоровый участок роговицы оставляли интактным. Таким способом добивались максимального приближения роговицы больного к нормальным физиологическим

величинам. Изменения показателя РГ являлись дополнительным функциональным подтверждением эффективности проведенного лечения у таких больных.

Безусловно важными являлись результаты кератотопографических исследований у больных до и после проведения процедуры ККЛ. Оценивая кератотопограммы больных КК и ВКЭ до проведения процедуры ККЛ как локального, так и по принятой технологии в различных п/о периодах, отметили уменьшения площади КЭ ($6-9 \pm 1,5\%$) и степени роговичного астигматизма на 1-3 дптр, оптимизацию передней поверхности роговицы и приближение ее к нормальным физиологическим величинам.

Во всех случаях (59 больных, 118 глаз) после проведения процедуры ККЛ добились стойкой клинической ремиссии КК и ВКЭ. При проведении клинических обследований и функциональных измерений у пациентов из этих групп в отдаленном п/о периоде после проведения операции ККЛ признаков прогрессирования заболевания выявлено не было.

Осложнения у больных после локального кросслинкинга в ближайшем и отдаленном послеоперационных периодах.

Особый интерес представляет сравнительный анализ данных частоты п/о осложнений у больных, которым проводили ККЛ по принятой технологии, и больных после локального ККЛ (таблица 4).

Таблица 4. Частота встречаемости п/о осложнений в зависимости от технологии проведения ККЛ.

Виды осложнений	ККЛ, выполненный по принятой технологии, %.	Локальный ККЛ, %.
п/о кератоконъюнктивит	18	12
п/о кератит	24	18
длительно незаживающие эрозии	10	6
«хейз»	100	100

Представленные в таблице данные свидетельствуют, что частота п/о осложнений была существенно ниже у больных после проведения локального ККЛ по сравнению с пациентами, которым проводили ККЛ по

принятой технологии. Данную закономерность связывали с меньшим объемом хирургического вмешательства при проведении локального ККЛ.

Таким образом, проведенные исследования позволили сформулировать показания и противопоказания для проведения локального кросслинкинга.

Выводы

1. Установлено, что в ткани роговицы при проведении локального кросслинкинга в эксперименте в зоне УФ-облучения формировались не только межволоконные сшивки толщиной от 3 до 9 нм по типу «бок в бок», но и возникали соединения «конец в бок» и «конец в конец». Также в этой зоне происходила активация кератоцитов и связанных с этим процессов коллагеногенеза. В интактной зоне роговицы сшивку волокон стромы и активацию процессов коллагеногенеза не наблюдали.

2. Экспериментально доказано, что количество сшивок между волокнами коллагена роговицы находится в прямой зависимости от мощности УФ-облучения. При этом даже при максимальной мощности УФ-облучения (15 минут, 0,34 Дж) морфологических признаков повреждения эндотелиального слоя роговицы выявлено не было.

3. Доказано, что у больных кератоконусом и вторичными кератоктазиями при сроках наблюдения до 4-х лет в результате проведенного локального кросслинкинга (при энергии облучения до 0,27 Дж и экспозиции 30 минут) удалось достичь стойкой клинической ремиссии заболевания, при этом в 93,2% случаев улучшились показатели остроты зрения. У пациентов со вторичными кератоктазиями повышение остроты зрения в раннем и отдаленном послеоперационных периодах было статистически значимо выше ($p < 0,01$) по сравнению с группой больных кератоконусом.

4. Выработанные показания (кератоконус I, II и III стадий (классификация Амслера); вторичные кератоктазии) и противопоказания (толщина роговицы менее 400 мкм; терминальная стадия кератоконуса с помутнениями

центральной зоны роговицы; перфорация роговицы; воспалительные заболевания роговицы, конъюнктивы и слезных путей; соматические патологии, не позволяющие больному находиться в вынужденном положении время, необходимое для выполнения данной операции) к проведению локального кросслинкинга позволят осуществить широкое клиническое внедрение эффективной и безопасной технологии для лечения больных кератоконусом и вторичными кератоктазиями.

Практические рекомендации

1. При КК и ВКЭ следует применять технологию локального ККЛ, которая является современной, эффективной и безопасной для лечения пациентов при данных видах патологии.
2. В результате применения локального ККЛ у большинства оперированных больных имело место улучшение рефракции. Наиболее заметное повышение остроты зрения с максимальной коррекцией стоит прогнозировать не ранее 3-х месяцев после вмешательства.
3. Методику локального ККЛ следует использовать у пациентов с начальными стадиями заболеваний. Наилучший визуальный и рефракционный результат можно ожидать в группе больных с ВКЭ.
4. Развитие «хейза» в раннем послеоперационном периоде после проведенного ККЛ характерно и обратимо для всех оперированных больных. В сроки до 3-х месяцев после операции он не требует специального лечения.
5. При неполном рассасывании «хейза» роговицы необходимо проводить местную кератопротекторную (Оквис 0,3%, Корнерегель, Солкосерил гель), рассасывающую (2-5% Йодида калия) и нестероидную противовоспалительную (Диклоф, Индоколлир) терапии.
6. С целью снижения травматичности процедуры ККЛ следует применять его локальный вариант.
7. Для проведения процедур ККЛ предлагаем использовать отечественный «Аппарат для фототерапии роговицы» производства

компании «Трансконтакт», так как он является единственным сертифицированным прибором, позволяющим проводить операцию как по общепринятой технологии, так и в локальном варианте.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Анисимов С.И., Анисимова С.Ю., Трубилин В.Н., **Золоторевский К.А.** Первый опыт коррекции прогрессирующего гиперметропического сдвига методом роговичного кросслинкинга у пациентов, перенесших в прошлом радиальную кератотомию // **Офтальмология.**2010.Т.7,№4.С.5-10.
2. Анисимов С.И., Анисимова С.Ю., Трубилин В.Н., **Золоторевский К.А.** «Морфологический феномен УФ-кросслинкинга роговицы в эксперименте» // Материалы XII научно-практической конференции «Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии – 2011.» Москва.2011.С.296-298.
3. Анисимов С.И., Анисимова С.Ю., **Золоторевский К.А.** «Динамика изменения остроты зрения и топографических параметров после проведения персонализированного (локального) кросслинкинга» // Материалы XII научно-практической конференции «Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии – 2011.» Москва.2011.С.308-310.
4. Анисимов С.И., Трубилин В.Н., **Золоторевский К.А.** «Результаты проведения персонализированного кросслинкинга для лечения кератоктазий» // Сборник научных трудов научно-практической конференции по офтальмохирургии с международным участием «Восток-Запад.» Уфа.2011.С.57-58.
5. Корсиладзе А.Р., Анисимов С.И., Трубилин В.Н., **Золоторевский К.А.** «Исследование морфологических изменений в роговице после проведенного кросслинкинга в эксперименте» // Сборник научных трудов научно-практической конференции по офтальмохирургии с международным участием «Восток-Запад.» Уфа.2011.С.83-84.
6. Анисимов С.И., Анисимова С.Ю., Смотрич Е.А., **Золоторевский К.А.** Кератотензотопограмма – новые диагностические возможности изучения

Офтальмология. Москва. 2011. Т. 8, № 4. С. 13-17.

7. A.I. Karsiladze, V.N. Trubilin, S.I. Anisimov, **К.А. Zolotorevskiy**. “The study of the morphological changes in the cornea after crosslinking conducted in experiment” // Articles of the congress “EuroKeratoConus II.” Bordeaux. 2011. P. 443-446.

8. S.I. Anisimov, V.N. Trubilin, **К.А. Zolotorevskiy**. “Results of the personalized crosslinking treatment of keratoectazies” // Articles of the congress “EuroKeratoConus II.” Bordeaux. 2011. P. 358-361.

9. Анисимов С.И., Анисимова С.Ю., **Золоторевский К.А.** Исследования влияния рибофлавин-ультрафиолет индуцированного кросслинкинга на роговицу в эксперименте // **Офтальмология.** Москва. 2012. Т. 9, № 3. С. 20-24.

10. Анисимов С. И., Трубилин В. Н., Пожарицкий М. Д., **Золоторевский К.А.** «Лечение кератоконуса методом персонализированный кросслинкинг» // Методическое пособие. Москва. 2012.

11. Анисимов С.И., Анисимова С.Ю., **Золоторевский К.А.**, Смотрич Е.А. «Динамика стандартных и нагрузочных топографических параметров при проведении персонализированного (локального) кросслинкинга» // Всероссийская научно-практическая конференция «Ерошевские чтения – 2012» (сборник научных статей). Самара. 2012. С. 255-256.

12. Анисимов С.И., Анисимова С.Ю., **Золоторевский К.А.**, Смотрич Е.А. «Непосредственные результаты лечения ятрогенных эктазий методом локального роговичного кросслинкинга» // Материалы XIII научно-практической конференции «Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии – 2012.» Москва. 2012. С. 184-186.

13. Золоторевский А.В., **Золоторевский К.А.**, Абдуллаев Э.Э. Опыт лечения больных кератоконусом и кератоктазиями // **Клиническая медицина.** Нижний Новгород. 2013. Т. 5, № 1. С. 40-44.

Список использованных сокращений

КК - кератоконус

ККЛ - корнеальный кросслинкинг

КЭ - кератоэктазия

ВКЭ - вторичная кератоэктазия

РГ - роговичный гистерезис

УФ - ультрафиолетовое

П/о - послеоперационный

О/з – острота зрения

Для заметок

Подписано в печать 18.04.2013г.

Усл.п.л. – 0,9
Заказ № 13562
Тираж: 140 экз.

Копицентр «ЧЕРТЕЖ.ру»
ИНН 7701723201
107023, Москва, ул.Б.Семеновская 11, стр.12
(495) 542-7389
www.chertez.ru